



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

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

رقل لقمان عبدالله

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور

يعرب جعفر موسى

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

رسالة تقدمت بها
رقل لقمان عبدالله

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

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور
يعرب جعفر موسى

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ أَقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ﴿١﴾ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ﴿٢﴾ أَقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ﴿٣﴾ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ﴿٤﴾ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ﴿٥﴾ ﴾

سورة العلق: الآيات (١ - ٥)

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن اعضاء لجنة التقويم والمناقشة باننا قد اطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالب في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ / / ٢٠٢٢ وانها جديرة لنيل شهادة الماجستير في اختصاص الادوية والسموم البيطرية.

عضو لجنة المناقشة
أ.م.د. ياسر محمد أمين
التاريخ: / / ٢٠٢٢

عضو لجنة المناقشة
أ.م. محمد طه نقي
التاريخ: / / ٢٠٢٢

عضو لجنة المناقشة (المشرف)
أ.م.د. يعرب جعفر موسى
التاريخ: / / ٢٠٢٢

رئيس لجنة المناقشة
أ.د. غادة عبدالمنعم فارس
التاريخ: / / ٢٠٢٢

قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل بجلسته ()
والمنعقدة بتاريخ / / ٢٠٢٢ م وقرر منحها شهادة الماجستير في اختصاص الادوية
والسموم البيطرية بتقدير .

عميد الكلية
أ.د. ظافر محمد عزيز
التاريخ: / / ٢٠٢٢

مقرر مجلس الكلية
أ.د. رعد عبد الغني السنجري
التاريخ: / / ٢٠٢٢

إقرار المشرف

أشهد بان اعداد هذه الرسالة قد جرى تحت اشرافي في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في اختصاص الطب البيطري / الادوية والسموم البيطرية.

التوقيع:

المشرف: أ.م.د. يعرب جعفر موسى

التاريخ: / / ٢٠٢٢م

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ "مقارنة التأثيرات الدوائية للكيتورولاك في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين" 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:

الاسم: أ.د. مقداد خليل الخاتوني

التاريخ: / / ٢٠٢٢م

إقرار رئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية

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

التوقيع:

الاسم: أ.د. نشأت غالب مصطفى

التاريخ: / / ٢٠٢٢م

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءً على التوصيات التي تقدم بها المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية ، أُرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.د. رعد عبد الغني السنجري

التاريخ: / / ٢٠٢٢م

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على خير خلق الله سيدنا محمد (صلى الله عليه وسلم) وعلى آله وصحبه أجمعين.

لا يسعني في البداية إلا أن أحمده عز وجل على توفيقه في إتمام دراسة الماجستير في اختصاص الأدوية والسموم البيطرية ومنحه إتيابي القوة والعزيمة والصبر على تجاوز الصعوبات والمحن التي واجهتني طيلة مدة الدراسة.

أتقدم بالشكر الجزيل لرئاسة جامعة الموصل ولعمادة كلية الطب البيطري على إتاحتهم الفرصة لإكمال دراستي.

أقدم شكري وعرفاني لأستاذي الفاضل المشرف على مشروع البحث الأستاذ المساعد الدكتور **يعرب جعفر موسى** التدريسي في كلية الطب البيطري/ جامعة الموصل لاقتراحه موضوع الدراسة ولمساندته ودعمه اللا محدود في تزويدي بالمصادر الحديثة ولما أبداه من تعاون كبير وتوجيهات علمية وعملية ومتابعته الجادة التي كان لها الأثر البالغ في إتمام هذه الدراسة.

وكذلك الشكر موصول لجميع أساتذة فرع الفلسفة والكيمياء حياتية والأدوية لمساعدتهم لي طيلة مسيرتي الدراسية.

لا تسعفني هذه الكلمات في شكر والداي اللذين كانا سببا في إكمالي المشوار الدراسي منذ الطفولة ولغاية اليوم و زوجي العزيز الداعم الأول ومصدر قوتي وإصراري الذي كان ينير لي ظلمات الفشل ويرسم لي الأمل في كل لحظة انطفاء مررت بها

واقدم شكري لطفلي الصغير الذي رافقني من اول خطوة من خطوات السنة البحثية وتحمل معي الأعباء كافة. كما وأقدم شكري لعائلتي الثانية التي كانت داعمة ومشجعة لي في هذه الدراسة واقدم شكري وامتناني لكل من ساندني ولو بحرف ولكل من تمنى لي الخير وسعى إلي بهقد اطلت كثيرا لكن كلمات الشكر عاجزة أمام الأحبة لما قدموه لي من عرفان

ومن الله التوفيق

الباحثة

الخلاصة

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

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

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

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

وبالاعتماد على قيم الجف٥٠ والجف٥٠ للكيتورولاك في أفراخ مجموعتي السيطرة وتلك المجهد ببيروكسيد الهيدروجين تبين ان الكيتورولاك ذو مدى امان واسع اذ بلغت قيمة المعيار العلاجي ٣٤ وفي كلا المجموعتين.

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

وأدى حقن الكيتورولاك بجرعة منفردة (تمثل الجف ١٠٠ للكيورولاك) وهي ١٤ ملغم/كغم ، في العضل في أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى تسكين الألم في الاوقات ١٥ ، ٣٠ ، ٦٠ ، و ١٢٠ دقيقة بعد حقن الكيتورولاك وكان افضل وقت معنوي لتسكين الألم هو بعد ٣٠ دقيقة من حقن الكيتورولاك.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ثَبَّتُ المحتويات

الصفحة	الموضوع
أ-ج	الخلاصة
د-ط	ثَبَّتُ المحتويات
ح-ط	ثَبَّتُ المصطلحات
ز-ح	ثَبَّتُ الجداول
٤-١	الفصل الاول: المقدمة
١٩-٥	الفصل الثاني: استعراض المراجع
٥	١-٢ الكيتورولاك
٦	١-٢-١ الية عمل الكيتورولاك
٦	١-٢-٢ الحركية الدوائية للكيتورولاك
٧	١-٢-٣ الاستعمالات السريرية للكيتورولاك
٨	١-٢-٤ التأثيرات الجانبية للكيتورولاك
١٠	٢-٢ الاجهاد التأكسدي
١٠	١-٢-٢ العمليات الكيموحيوية الدالة على حدوث الاجهاد التأكسدي
١١	٢-٢-٢ الية عمل بيروكسيد الهيدروجين في احداث الاجهاد التأكسدي
١٣	٢-٢-٣ الاستعمالات السريرية لبيروكسيد الهيدروجين
١٣	٢-٢-٤ الاجهاد التأكسدي و تأثيره في الاستجابة الدوائية للأدوية
١٧	٢-٣ الألم
٣٨-٢٠	الفصل الثالث: المواد و طرائق العمل
٢٠	١-٣ الحيوانات المستخدمة
٢٠	٢-٣ الادوية و المواد الكيماوية المستخدمة
٢١	٣-٣ الاجهزة المستخدمة
٢١	٤-٣ تحضير الادوية و طريقة الحقن
٢١	٥-٣ التجارب
٢١	١-٥-٣ التجربة الأولى: احداث الاجهاد التأكسدي و قياس حالة مضادات الاكسدة Total Antioxidant Status (TAS) في بلازما دم الافراخ المجعدة ببيروكسيد الهيدروجين
٢٢	٢-٥-٣ التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفعالة الوسطية (الجف ٥٠) المسكنة للألم للكيتورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) و تأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج
٢٣	٣-٥-٣ التجربة الثالثة: تحديد الجرعة المميطة الوسطية (الجم ٥٠) الحادة للكيتورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول و تأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج
٢٤	٤-٥-٣ التجربة الرابعة: فحص درجة الامان للكيتورولاك في افراخ الدجاج و تأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها

الصفحة	الموضوع
٢٤	٣-٥-٥ التجربة الخامسة: قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم -Dose response relationship للكتيورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٢٥	٣-٥-٦ التجربة السادسة: مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت -Dose time relationship للكتيورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٢٧	٣-٥-٧ التجربة السابعة: قياس الفعالية الخافضة للحرارة للكتيورولاك والمحدثه بخميرة الخباز Baker's yeast وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٢٩	٣-٥-٨ التجربة الثامنة: قياس الفعالية المضادة للالتهاب للكتيورولاك والمحدثه بالفورمالديهايد وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٣١	٣-٥-٩ التجربة التاسعة: تأثير الاجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم والمنومة للكتيامين والكتيورولاك
٣٣	٣-٥-١٠ التجربة العاشرة: قياس الفعالية المسكنة للألم للكتيورولاك عند اعطائه لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٣٣	٣-٥-١١ التجربة الحادية عشرة: التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكتيورولاك لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٣٤	٣-٥-١٢ التجربة الثانية عشرة: تأثير الاجهاد التأكسدي على تركيز الكتيورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج
٣٦	٣-٥-١٣ التجربة الثالثة عشر: قياس معايير الحركية الدوائية للكتيورولاك وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٣٧	التحليل الاحصائي
٥٩-٣٩	الفصل الرابع: النتائج
٣٩	التجربة الأولى: احداث الاجهاد التأكسدي وقياس حالة مضادات الاكسدة Total Antioxidant Status (TAS) في بلازما دم الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين
٤٠	التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفعالة الوسطية (الجف ٥٠) المسكنة للألم للكتيورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج
٤٢	التجربة الثالثة: تحديد الجرعة المميته الوسطية (الجم ٥٠) الحادة للكتيورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج
٤٤	التجربة الرابعة: فحص درجة الامان للكتيورولاك في افراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها

الصفحة	الموضوع
٤٥	التجربة الخامسة: قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم Dose-response relationship للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٤٧	التجربة السادسة: مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٤٩	التجربة السابعة: قياس الفاعلية الخافضة للحمى للكيتورولاك والمحدثه بخميرة الخباز Baker's yeast وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٥١	التجربة الثامنة: قياس الفاعلية المضادة للالتهاب للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج
٥٣	التجربة التاسعة: تأثير الاجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم والمنومة للكيتامين والكيتورولاك
٥٥	التجربة العاشرة: قياس الفاعلية المسكنة للألم للكيتورولاك عند اعطائه لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٥٦	التجربة الحادية عشرة: التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكيتورولاك لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٥٧	التجربة الثانية عشرة: تأثير الاجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج
٥٨	التجربة الثالثة عشر: قياس معايير الحركية الدوائية للكيتورولاك وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج
٧٠-٦٠	الفصل الخامس: المناقشة
٦٠	١-٥ المناقشة
٧٢-٧١	الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات
٧١	١-٦ الاستنتاجات
٧٢	٢-٦ التوصيات
٩٠-٧٣	المصادر
٩٢-٩١	الملاحق
A-C	Abstract

ثبُتُ الجداول

رقم الصفحة	العنوان	رقم الجدول
٣٩	تركيز مضادات الاكسدة في بلازما دم الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين	١
٤١	تحديد الجف ٥٠ المسكنة للألم للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج	٢
٤٣	تحديد الجم ٥٠ الحادة للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج	٣
٤٤	فحص درجة الامان للكيثورولاك في افراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها	٤
٤٦	قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج	٥
٤٨	مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في افراخ الدجاج	٦
٤٩	قياس الفاعلية الرافعة للحرارة والمحدثة عن طريق حقن خميرة الخباز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين	٧-أ
٥٠	مقارنة التأثير الخافض للحمى للكيثورولاك والمحدثة بخميرة الخباز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين	٧-ب
٥١	قياس الفاعلية الالتهابية والمحدثة عن طريق حقن الفورمالديهايد في باطن القدم في افراخ الدجاج	٨-أ
٥٢	الفاعلية المضادة للالتهاب للكيثورولاك والمحدثة بالفورمالديهايد في افراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين	٨-ب
٥٣	تأثير الاجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم للكيثامين والكيثورولاك	٩-أ
٥٤	تأثير الاجهاد التأكسدي على الفعالية المنومة للكيثامين والكيثورولاك	٩-ب
٥٥	قياس الفاعلية المسكنة للألم للكيثورولاك عند اعطائه لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج	١٠
٥٦	التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكيثورولاك لمدة خمسة ايام متتالية وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج	١١
٥٧	تأثير الاجهاد التأكسدي على تركيز الكيثورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج	١٢
٥٩	معايير الحركية الدوائية للكيثورولاك وتأثير الاجهاد التأكسدي فيها في افراخ الدجاج	١٣

ثبُتُ الاشكال

رقم الصفحة	العنوان	رقم الشكل
٥٨	تأثير الاجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج	١

ثبُتُ المصطلحات

المصطلح	الترجمة
Oxidative Stress	إجهاد التأكسدي
Traumatic injuries	اصابات الكدمة
Recover	الافاقة
Lipid peroxidation	اكسدة الدهون
Binding site	أماكن ارتباط
Cyclooxygenase	أنزيم الأكسدة الحلقية
Superoxide dismutase	انزيم السوبراوكسيد ديسميوتيز
Reactive Oxygen Species	الايوكسجين الفعال
Onset	بدء التخدير
Non-parametric Data	البيانات الغير معلميه
Parametric Data	البيانات المعلميه
Antiplatelet	تخثر الصفائح
Filtration	الترشيح
Concentration Maximum	التركيز الاعلى
Fenton reaction	تفاعل فنتون
Emesis	تقيؤ
Necrosis	تنخر
Bioavailability	التوافر الحيوي
Elimination rate constant (k_{el})	ثابت معدل الطرح
Superoxide anion free radical	جذر حر عالي الاوكسيد السالب الشحنة
Hydroxyl radical	جذر الهيدروكسيلي
Additive	جمعي

Spectrophotometer	جهاز المطياف الضوئي
Total Antioxidant Status	حالة مضادات الاكسدة
Volume of Distribution (Vd)	حجم الانتشار
Keratinocytes	الخلايا المتقرنة
Baker's yeast	خميرة الخباز
Drug safety	درجة امان الدواء
Epilepsy	صرع
Dose-response relationship	علاقة الاستجابة بالجرعة
Elimination Half-Life ($t_{1/2\beta}$)	عمر النصف للطرح
Immersion	غمر
Duration	فترة التخدير
Aquaporin channel	قناة مائية
Trauma	كدمة
Detoxification	إزاله السمية
Leukotriene levels	مستوى الليكوترين
Antioxidant Cascade	مضادات الاكسدة
Antioxidants	المضادة للاكسدة
Disinfectant	مطهرة
Glutathione peroxidase	انزيم الكلوتاثيون بيروكسيديز
Area Under Moment Curve (AUMC)	منطقة تحت المنحنى الانى
Area under the Curve (AUC)	منطقة تحت منحنى الوقت
Irritant	مهيجة
Apoptosis	موت الخلية المبرمج
Oxidants	مواد مؤكسدة
Time Maximum (T_{max})	وقت اعلى

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

يعرف الإجهاد التأكسدي Oxidative stress بأنه زيادة في كمية الجذور الحرة Free radicals داخل خلايا جسم الكائن الحي التي تحدث نتيجة التعرض للمركبات المؤكسدة Oxidants مثل بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide وتدل حالة الإجهاد التأكسدي على وجود خلل في الدفاعات الحيوية الخلوية المضادة للأكسدة Antioxidants داخل خلايا جسم الكائن الحي التي تؤدي إلى تحطيم المكونات الحيوية في الجسم ومن أهمها البروتينات التي تتكون منها مستقبلات الأدوية مما يؤثر بصورة مباشرة أو غير مباشرة على الاستجابة الدوائية للأدوية المختلفة (Patockova et al., 2003; Dalle-Donne et al., 2006; Lee and Jeong, 2007).

و يُقيم الإجهاد التأكسدي في الحالات الطبيعية والمرضية للجسم وقبل العلاج بالأدوية ؛ إذ وجد إن حالة الإجهاد التأكسدي تؤثر على الاستجابة الدوائية للأدوية عن طريق مقدرة الإجهاد التأكسدي على تحطيم البروتينات والدهون وقواعد الأحماض النووية في الخلية ومن ثم قد تؤثر سلباً أو إيجاباً على استجابة الخلية للأدوية والتعامل معها (Dalle-Donne et al., 2006).

ويعد الكيتورولاك Ketorolac من أهم مسكنات الألم والذي ينتمي إلى الجيل الأول من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية -Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) و يمتلك فعالية دوائية مسكنة للألم Analgesic وخافضة للحرارة Antipyretic ومضادة للالتهاب Anti-inflammatory وتكون ميكانيكية عمله طرفية الفعل بتثبيته لإنزيم الأكسدة الحلقية Cyclooxygenase بنوعيه الأول COX1 والثاني COX2 مما يؤدي إلى التقليل من إنتاج البروستاغلاندين Prostaglandin (الذي ينتج من حامض الراكيدونيك Arachidonic acid) والمهم في أحداث الألم والحمى والالتهاب

(Jelinek, 2000; Gupta *et al.*, 2001; JavierLopez-Munoz *et al.*, 2004; Botting, 2006; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

ويتميز الكيتورولاك عن باقي الادوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية بأنه يستعمل لتسكين الألم المتوسطة والشديدة التي تكون إما حادة أو مزمنة ويستعمل لتسكين الألم بعد إجراء العمليات الجراحية بينما يتميز عن الأدوية المسكنة للألم الافيونية Opioids المركزية الفعل بامتلاكه تأثيرات جانبية قليلة ورخص ثمنه ولا يحدث تأثيرات جانبية على مستوى الجهاز القلبي-الوعائي والعصبي ، فضلا عن عدم تثبيطه للجهاز التنفسي مما يجعله مختلفاً عن الأدوية الافيونية بأنه دواء مسكن للألم ويمتلك تأثيرات إضافية مضادة للحمى و للالتهاب وإن درجة الأمان العلاجية له تكون عالية مقارنة بالأدوية الافيونية (Gupta *et al.*, 2001; JavierLopez- Munoz *et al.*, 2004; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

وتكمن أهمية البحث في إجراء التجارب العلمية والعملية للكشف عن التأثيرات الدوائية للكيتورولاك (الفعالية المسكنة للألم والخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب) في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين ومقارنة هذه الفعالية مع أفراخ الدجاج غير المجهدة ، وبيان درجة أمانه في هذه الأفراخ فضلا عن التعرف على الحركية الدوائية للكيتورولاك وتركيزه في بلازما الدم في أفراخ الدجاج ومدى تغيرها في حالة الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين.

إذ إن الفرضية المتعلقة بهذه الدراسة تعزى إلى قابلية ببيروكسيد الهيدروجين على أحداث الإجهاد التأكسدي الذي يغير بصورة مباشرة وغير مباشرة من فعالية الكيتورولاك ذي التأثير الطرفي المسكن للألم والخافض للحرارة والمضاد للالتهاب الذي قد يكون له تأثير سلبي أو ايجابي وقد يؤدي هذا التأثير إلى التغيير من تأثيرات الكيتورولاك الدوائية.

ولتحقيق هذه الفرضية تضمنت الدراسة إجراء التجارب الآتية:

- ١- أحداث الإجهاد التأكسدي وقياس حالة مضادات الأكسدة Total Antioxidant Status (TAS) في بلازما دم الأفراخ المجعدة ببيروكسيد الهيدروجين.
- ٢- تحديد الجرعة الفعالة الوسطية (الجف٥٠) المسكنة للألم للكيثورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٣- تحديد الجرعة المميطة الوسطية (الجم٥٠) الحادة للكيثورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٤- فحص درجة الأمان للكيثورولاك في أفراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها.
- ٥- قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم Dose-response relationship للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٦- مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت للكيثورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٧- قياس فعالية الكيثورولاك الخافضة للحرارة والمحدثة بخميرة الخباز Baker's yeast وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٨- قياس التأثير المضاد للالتهاب للكيثورولاك والمحدثة عن طريق حقن الفورمالديهايد في باطن القدم وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.
- ٩- تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم والمنومة للكيثامين والكيثورولاك.
- ١٠- قياس الفعالية المسكنة للألم للكيثورولاك عند اعطائه لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج.
- ١١- قياس التأثير على وظائف الكبد والكلية لأفراخ الدجاج المعاملة بالكيثورولاك لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج.

١٢- تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين.

١٣- قياس معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Review of Literature

١-٢ الكيتورولاك Ketorolac

يعد الكيتورولاك من اهم مسكنات الألم والذي ينتمي إلى الجيل الاول من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) Non-steroidal anti-inflammatory drugs ويمتلك فعالية دوائية مسكنة للألم Analgesic وخافضة للحرارة Antipyretic ومضادة للالتهاب (Gupta *et al.*, 2001; Javier Lopez-Munoz *et al.*, Anti-inflammatory (2004; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

ويتميز الكيتورولاك عن باقي الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية بأنه يستعمل في تسكين الآلام المتوسطة والشديدة التي تكون اما حادة أو مزمنة ويستعمل لتسكين الألم بعد اجراء العمليات الجراحية بينما يتميز عن الأدوية المسكنة للألم الافيونية Opioids المركزية الفعلة بامتلاكه تأثيرات جانبية قليلة ورخص ثمنه ولا يحدث تأثيرات جانبية على مستوى الجهاز القلبي-الوعائي والعصبي فضلا عن عدم تثبيطه للجهاز التنفسي مما يجعله مختلفاً عن الأدوية الافيونية بانه دواء مسكن للألم ويمتلك تأثيرات اضافية مضادة للحمى و للالتهاب وأن درجة الأمان العلاجية له تكون عالية مقارنة بالأدوية الافيونية (Gupta *et al.*, 2001; JavierLopez-Munoz *et al.*, 2004; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

كما ان الكيتورولاك يعد مشابهاً للترامادول Tramadol من ناحية استعماله السريري؛ اذ يستعمل لتسكين الآلام الشديدة والمتوسطة بعد العمليات الجراحية وتعد مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية على العموم قليلة التأثيرات الجانبية عندما تعطى عن طريق الحقن على عكس المسكنات الافيونية المركزية مثل المورفين والترامادول (Jelinek, 2000; Ollé *et al.*, 2000; Rainer *et al.*, 2000; Shankariah *et al.*, 2012; Hendarman *et al.*, 2014).

٢-١-١ آلية عمل الكيتورولاك

تكون ميكانيكية عمل الكيتورولاك طرفية الفعل بتنشيطه لأنزيم الأكسدة الحلقية حيث ان هناك ثلاثة انواع من انزيمات الاكسدة الحلقية Cox وهي Cox1 المسؤول عن الحفاظ على وظيفة الاغشية المخاطية للجهاز الهضمي والمعروفة باسم انزيمات house keeping وبالتالي ايلاف عمل البروستاكلاندينات المفيدة وعاقة شفاء الامعاء المصابة ، Cox2 يعمل على تنظيم مجموعة متنوعة من المحفزات الالتهابية واحداث الحرارة والالم و Cox3 والذي اكتشف حديثا في الدماغ والحبل الشوكي ويعمل الكيتورولاك على تثبيط كلا النوعين Cox1 , Cox2 (Tomlinson and Bliklager, 2005).

وتتم هذه الآلية من خلال تثبيط انزيمات الاكسدة الحلقية cyclooxygenase وهي الالية الرئيسية لعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs والتي تمنحها صفات مسكنة للألم ومضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومن خلال تثبيطها انزيمات الاكسدة الحلقية cyclooxygenase فإنها تعمل على تثبيط انتاج البروستاكلاندين prostaglandin المسؤول عن الإحساس بالألم والحمى وحدث الالتهاب وقد تتضمن الآلية المسكنة قطع توليد نبضات الالم بواسطة الفعالية المحيطة عن طريق تثبيط توليد البروستاكلاندينات واحتمالية تثبيط توليد أو فعالية مواد اخرى تفعل بدورها مستقبلات الالم للتحفيزات الكيميائية والميكانيكية (Osafu et al., 2017).

٢-٢-٢ الحركة الدوائية للكيتورولاك

ان خصائص الحركة الدوائية للكيتورولاك درست في بحوث عديدة ولكن لم تدرس خصائص الحركة الدوائية للكيتورولاك في الحيوانات التي تعاني من حالة الإجهاد التأكسدي. ويمتص الكيتورولاك بصورة سريعة ويصل إلى أعلى تركيز له في بلازما الدم في وقت قصير بين ٣٠ - ٤٠ دقيقة بعد تناوله عن طريق الفم و ٤٥ - ٥٠ دقيقة عن طريق الحقن العضلي ، كما يحدث له الأيض عن طريق الاقتران بحامض الجلوكورونيك Glucouronic acid ، وان نسبة التوافر الحيوي Bioavailability للكيتورولاك تصل الى حوالي ٨٠٪ عند اخذه عن طريق الفم (Arsac and Frileux, 1988).

ويرتبط الكيتورولاك بصورة كبيرة مع بروتينات بلازما الدم تصل إلى ٩٩٪ كما ويبلغ عمر النصف للكيتورولاك حوالي ٤-٦ ساعات ويعبر الكيتورولاك إلى المشيمة بحوالي ١٠٪ لكنه لا يتواجد بكميات كبيرة في حليب الثدي (Brocks and Jamali, 1992).

كما ان معدل طرح الكيتورولاك وعمر النصف للطرح يقلان عند الكبار بالعمر وعند المرضى الذين يعانون من الاختلال الكلوي وان امراض الكبد لها تأثير مباشر على الحركية الدوائية للكيتورولاك (Buckley and Brogden, 2012).

وان فعالية الكيتورولاك العلاجية يبدأ حدوثها في ٣٠ دقيقة ويصل ذروة الفعالية بعد ٤٥-٦٠ دقيقة (Dawood et al., 2000).

٢-٢-٣ الاستعمالات السريرية للكيتورولاك

يستعمل الكيتورولاك في تسكين الآلام الحادة في منطقة البطن والخاصرة والعضلات الهيكلية كما ويستعمل على شكل قطرات للعين في تسكين الم العين والتهابها (Brogden et al., 1990).

ويستعمل الكيتورولاك لتخفيف الألم الحاد في العضلات والهيكل العظمي (Turturro et al., 1995) وفي علاج التهاب المفاصل وداء النقرس Gout الحاد عن طريق الحقن العضلي (Shrestha et al., 1995) ويستعمل لتسكين الألم بعد اجراء العمليات الجراحية (Lowder et al., 2003).

ويعطى الكيتورولاك بعد اجراء العمليات الجراحية لتسكين الألم المتوسط والشديد مثل عمليات جراحة البطن وجراحة العظام والمسالك البولية وتسكين المغص الكلوي والألم الذي يحدث نتيجة الصدمات والحوادث وتسكين الآلام الحشوية المصاحبة لأمراض السرطان وتخفيف الألم المرافق لعسر الطمث (Litvak and McEvoy 1990; Dawood, 2006).

وان إعطاء الكيتورولاك عن طريق الحقن العضلي يؤدي إلى تسكين الألم بصورة مشابهة عند إعطاء البنيتازوسين Pentazocine (Litvak and McEvoy, 1990).

ويعمل استخدام الكيتورولاك على التقليل من التأثيرات الجانبية للأدوية المخدرة في الأطفال إذ يمكن استخدامه كعلاج مضاد للالتهاب وكمسكن للألم ومع ذلك فان مخاوف النزيف والسمية الكلوية الناتجة عن استعماله لمدة طويلة تحدد من استخدامه (Carney et al., 2001).

ويقال الكيتورولاك من جرع الأدوية الأفيونية المستخدمة عند اعطائه معه إذ وجد أن استخدام الكيتورولاك مع المورفين يقلل من جرع المورفين إلى أقل مما هو عليه عند اعطائه لوحده وهذا يقلل من الآثار الجانبية للمورفين والذي يسبب تثبيط الجهاز التنفسي واحتباس البول والقيء والتأثيرات الجانبية الأخرى (Gillis and Brogden, 1997; Carney *et al.*, 2001).

كما ويستعمل الكيتورولاك كمسكن للألم في حالات مختلفة وتشمل المغص الكلوي ، الصداع النصفي ، جراحة العمود الفقري والام العضلات والعظام ويعد الكيتورولاك واحدا من أشهر الأدوية واسعة الانتشار كمسكن للألم في حالة المغص الكلوي والصفراوي كما ويتم استخدامه في إصابات الكدمة (Turturro *et al.*, 1995).

ويمكن استعمال الكيتورولاك كدواء مسكن للألم لوحده في حالات الصدمات او المغص ويفضل أيضا استعماله مع الأدوية المسكنة الأخرى مثل الأدوية الأفيونية ويمكن ان يستعمل الكيتورولاك أيضا مع الباراسيتامول والمورفين لعلاج الام الإصابات والجروح الطرفية (Turturro *et al.*, 1995).

كما يعتبر الكيتورولاك من مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية التي تعتبر عالية الفعالية ضد البروستاغلاندين المسببة للالتهاب والألم التي تتضمن الكدمة (Turturro *et al.*, 1995).

ويمكن اعطاء الكيتورولاك بطرق اعطاء مختلفة لكن طريقة إعطائه عن طريق الحقن الوريدي او العضلي هي الأكثر شيوعا وهذه الطرق تنتج فعالية أكبر في رفع تركيزه في بلازما الدم وفعاليتها الحيوية مقارنة مع طريقة إعطائه الفموية ويعد ذو فائدة في تدبير الألم الحاد وفي الحالات المرضية التي تستدعي اجراء جراحة طارئة (Turturro *et al.*, 1995) واقترح ان يكون الكيتورولاك هو الدواء المسكن الامثل لعلاج الحالات الطارئة (Jelinek, 2000).

٢-٢-٤ التأثيرات الجانبية للكيتورولاك

بما ان الكيتورولاك ينتمي إلى عائلة الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية فمن الآثار الجانبية المعروفة لهذه الأدوية ولاسيما عند استعمالها بجرعات عالية ولمدة طويلة تتمثل في تآكل الغشاء المخاطي للمعدة والفضل الكلوي وتكون هذه الآثار الجانبية ناتجة عن تثبيطه لأنزيم الأكسدة الحلقية من النوع الاول COX1 مما يؤدي إلى التقليل من إنتاج البروستاغلاندينات ،

كما يعمل على تثبيط تجمع الصفائح الدموية مما يؤدي إلى حدوث النزيف وكذلك قد يؤدي إلى حدوث تفاعلات فرط الحساسية (Reinhart, 2000).

ان الكيتورولاك له تأثيرات جانبية على الجهاز الهضمي والذي يؤدي إلى تقرحات ونزف ويؤثر على الوظائف الكلوية ووظائف الدم وتراكم الصفائح الدموية وعدد من هذه التأثيرات حدثت عند إعطاء الدواء لأطفال أقل من عمر ٣ سنوات (Kenny, 1992) ، كما أنه يعمل على تفرح ونزف القناة الهضمية عن طريق تأثيره الموضعي المهيج أو عن طريق تثبيط البروستاغلاندين (Vane and Botting, 1990).

ويؤثر الكيتورولاك على عملية تخثر الدم ولاسيما أثناء أو بعد العمليات الجراحية عند اعطائه بجرع عالية ولمدة أكثر من خمسة أيام (Kenny, 1992).

وتتمثل السمية الكلوية عند إعطاء الكيتورولاك لفترات طويلة بزيادة في مستويات الكرياتينين واليوريا والنيتروجين والبوتاسيوم في الدم (Buckley and Brogden, 1990).

ولوحظ حدوث تأثيرات جانبية وتغيرات عند استعمال الكيتورولاك على الجهاز الهضمي والجهاز العصبي في المرضى كما ويعمل على حدوث تغيرات في وظائف الصفائح الدموية وهذه الأعراض قد تكون خفيفة وان الكيتورولاك لا يسبب ادماناً مقارنة باستعمال الأدوية الافيونية لدى المرضى الذين يتلقون العلاج لفترات طويلة (Litvak and McEvoy 1990).

وتتمثل الآثار الجانبية الأخرى للكيتورولاك بالصداع ، الغثيان ، القيئ ، حكة ، توسع في الأوعية الدموية ، زيادة في التعرق ، عسر الهضم ، جفاف الفم وخفقان القلب (Arsac and Frileux, 1988).

وتم ملاحظة ان الكيتورولاك يسبب تأثيرات جانبية اكبر عند إعطائه مع مجموعة الأدوية الافيونية المستعملة في حالات الألم الشديد (Rainer et al., 2000).

ومن محاذير اعطاء الكيتورولاك في حالات معينة منها الربو ، النزيف وعند استخدام مضادات التخثر الأخرى وكذلك يعمل الكيتورولاك على زيادة مستوى الليكوترين Leukotriene levels وهذا يشبه أي استخدام اخر لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية ، كما ويسبب الكيتورولاك وبجرع عالية الفشل الكلوي وتآكل الغشاء المخاطي للمعدة والنزيف بسبب تثبيطه لتجمع الصفائح الدموية فضلا عن فرط الحساسية عند البعض (Reinhart, 2000).

وان الكيتورولاك يسبب تقرحات للجهاز الهضمي ونزفه ويؤثر ايضا على وظائف الدم ووظائف الكلى عند استعماله للأطفال بعمر اقل من ٣ سنوات (Kenny, 1992).

كما ويسبب الفشل الكلوي عند اعطاء الكيتورولاك لمدد زمنية طويلة بسبب زيادة البوتاسيوم وحامض اليوريك والكرياتينين والنتروجين في الدم (Buckleyand Brogden, 1990).

٢-٢ الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress

يعرف الإجهاد التأكسدي Oxidative stress على أنه زيادة في كمية الجذور الحرة Free radicals داخل خلايا جسم الكائن الحي التي تحدث نتيجة التعرض للمركبات المؤكسدة Oxidants مثل بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide وتشير حالة الإجهاد التأكسدي إلى وجود خلل في الدفاعات الحيوية الخلوية المضادة للأكسدة Antioxidants داخل خلايا جسم الكائن الحي التي تؤدي إلى تحطيم المكونات الحيوية في الجسم ومن اهمها تحطيمها للأغشية الخلوية بما تحتويه من البروتينات التي تتكون منها مستقبلات الأدوية مما يؤثر بصورة مباشرة او غير مباشرة على الاستجابة الدوائية للأدوية المختلفة فضلا عن تحطيمها للأحماض الدهنية والقواعد النيتروجينية (Patockova et al., 2003; Dalle-Donne et al., 2006; Lee and Jeong, 2007).

وكذلك يعرف الإجهاد التأكسدي بأنه خلل في توازن العمليات الكيموحيوية التي تنتج مركبات تحتوي على الاوكسجين الفعال Reactive Oxygen Species (ROS) وبين سلسلة مضادات الأكسدة Antioxidant Cascade التي تمثل عمليات التخلص من الاوكسجين الفاعل (Achuba et al., 2005; Sayre et al., 2008).

٢-١-١ العمليات الكيموحيوية الدالة على حدوث الإجهاد التأكسدي

ان الإجهاد التأكسدي يستدل عليه بقياس حالة مضادات الأكسدة Total antioxidants status (TAS) التي تتكون من قياس فعالية كل من انزيم الكلوتاثيون بيروكسيديز Glutathione peroxidase وانزيم السوبراوكسيد ديسميوتيز Superoxide dismutase وانزيم الكتاليز Catalase وكذلك يستدل

عن حدوث الإجهاد التأكسدي عن طريق قياس تركيز كل من الكلوتاثيون Glutathione والمالوندايالديهيد Malondialdehyde في الانسجة وسوائل الدم مثل بلازما ومصل الدم (Dalle-Donne *et al.*, 2006).

وتعد مضادات الأكسدة من المركبات المهمة؛ إذ تعمل على وقاية الخلايا من تأثيرات الإجهاد التأكسدي ويقل تركيزها عند التعرض لمواد كيميائية، وعوامل مؤكسدة تحفز حدوث الإجهاد التأكسدي (Hussain *et al.*, 1995; Diaz *et al.*, 1998) فعلى سبيل المثال يتكون الكلوتاثيون من ثلاث سلاسل ببتيدية مرتبطة مع مجموعة الكبريت ويكون منتشرًا بصورة واسعة في خلايا جسم الكائن الحي ويؤدي دورًا مهمًا في وظائف الخلايا الأيضية والدفاعية عن طريق إزالة الجذور الحرة المتكونة من العمليات الأيضية في داخل الخلية (Pastore *et al.*, 2003).

إن مضادات الأكسدة تعمل على حماية الخلية من تحفيز موت الخلية الطبيعي والذي تسببه المركبات المؤكسدة التي من ضمنها بيروكسيد الهيدروجين وفي الحالة الطبيعية يكون هنالك توازن بين مضادات الأكسدة والمركبات المؤكسدة لكن عند زيادة المركبات المؤكسدة في الخلية يسبب ذلك حدوث الإجهاد التأكسدي (Buttke and Sandstorm, 1994).

كما إن الإجهاد التأكسدي يعمل على إحداث خلل في الدفاعات الحيوية داخل الخلية والمضادة للأكسدة في خلايا الكائن الحي و ب قياس حالة مضادات الأكسدة في بلازما دم وانسجة الكائن الحي يستدل على حدوث الإجهاد التأكسدي إذ ينخفض تركيزها في حالة الإجهاد التأكسدي (Pastore *et al.*, 2003; Patockova *et al.*, 2003; Dalle-Donne *et al.*, 2006).

٢-١-٢ آلية عمل بيروكسيد الهيدروجين في إحداث الإجهاد التأكسدي

يعد بيروكسيد الهيدروجين الأكثر شيوعًا من المركبات المؤكسدة التي تعمل على إحداث تحفيز لتكوين الجذور الحرة بواسطة تفاعل فنتون Fenton reaction إذ يتكون أهم جذر حر وهو الجذر الهيدروكسيلي Hydroxyl radical والذي يعد السبب الرئيس لحدوث الإجهاد التأكسدي كونه يعمل على تحطيم مكونات الخلية ويحفز أكسدة الدهون Lipid peroxidation كما يحطم أيضًا البروتينات ومن ضمنها المستقبلات الدوائية وعند إعطاء بيروكسيد الهيدروجين بتركيز قليل يعمل على موت الخلية المبرمج أو الطبيعي Apoptosis وبالاعتماد على التركيز من في الأكسدة المباشرة للأحماض النووية والبروتينات (Navarro *et al.*, 2002; Patockova *et al.*, 2003; Sayre *et al.*, 2008).

وعند اعطاء بيروكسيد الهيدروجين للأرانب (Wohaieb *et al.*, 1994a) والجرذان (عبدالرحمن، ١٩٩٥) في مياه الشرب بتركيز ٠,٥٪ ولمدة اسبوعين وأدى ذلك إلى حدوث الإجهاد التأكسدي وتغيير في وظائف الجسم المختلفة بينما اعطاء بيروكسيد الهيدروجين يوميا بتركيز ٠,٥٪ في ماء الشرب لأفراخ الدجاج منذ اليوم الاول وإلى اليوم الرابع عشر من عمرها يؤدي ذلك إلى حدوث حالة الإجهاد التأكسدي في اليوم السابع، العاشر والرابع عشر من عمر أفراخ الدجاج (موسى، ٢٠١٢; Ahmed, 2010).

ان بيروكسيد الهيدروجين يتكون طبيعيا داخل الخلية الحية في الماييتوكوندريا عن طريق العمليات الايضية اذ ينتج بيروكسيد الهيدروجين من تحول الجذر الحر العالي الاوكسيد السالب الشحنة Superoxide anion free radical نتيجة فعالية انزيمات السوبراوكسيد ديسميوتيز وانزيم الاوكسداز Oxidase (Sayre *et al.*, 2008).

كما ان بيروكسيد الهيدروجين يعمل على إحداث الإجهاد التأكسدي للخلايا المكونة للعظام في الفئران والخلايا العضلية الهيكلية للدجاج ويسرع ايضا من عملية موت الخلية الطبيعي و يعمل على زيادة النسبة المئوية لموت الخلية بينما يحدث التخرس Necrosis نتيجة الجرعة العالية ويعتمد بذلك على مدة اعطاء بيروكسيد الهيدروجين (Nunes *et al.*, 2005 ; Fatokun *et al.*, 2006) والحال ذاته يحدث في الانسان (Dirican *et al.*, 2008).

هنالك علامات دالة Biomarkers على وجود الإجهاد التأكسدي تقاس في الحالات المرضية والطبيعية للجسم قبل اعطاء الدواء وبعده لان الإجهاد التأكسدي يؤثر على الاستجابة الدوائية كونه يعمل على تحطيم الاحماض النووية والبروتينات والدهون في الخلية وبذلك يؤثر على استجابة الخلية للدواء (Dalle-Donne *et al.*, 2006).

ويتحطم غشاء الخلية بوساطة الإجهاد التأكسدي بعملية اكسدة الدهون او عن طريق إحداث تغييرات في عمليات غشاء الخلية ومنها دخول السوائل إلى داخل الخلية وایقاف وظائف المستقبلات الموجودة في غشاء الخلية ومن ثم يؤدي إلى حدوث خلل في استجابة الخلية للأدوية (Dalle-Donne *et al.*, 2006).

ان صناعة الحامض النووي RNA تقل في حالة الإجهاد التأكسدي اذ ان ذلك يؤدي ايضا إلى تقليل إنتاج المواد البروتينية وتطورها داخل الخلية ومن ضمنها المستقبلات البروتينية الموجودة على غشاء الخلية مما يسبب حدوث قلة في اعداد المستقبلات الدوائية Down Regulation (Crawford *et al.*, 1997).

وان اكثر جهاز عرضة للإجهاد التأكسدي هو الجهاز العصبي بسبب الجذور الحرة التي تنتج بنسب عالية في داخل خلاياه بسبب استهلاكه للأوكسجين بنسبة ٢٠٪ من اوكسجين الجسم

الكلية وان الدماغ يحتوي على نسبة عالية من الاحماض غير المشبعة وبسبب امتلاك الدماغ لنسب حديد عالية تحفز العمليات الايضية (Dalle-Donne *et al.*, 2006). وبسبب كون بيروكسيد الهيدروجين مادة مؤكسدة قوية يستعمل في إحداث الإجهاد التأكسدي كونه يعبر بسهولة غشاء الخلية عن طريق الترشيح Filtration عن طريق القناة المائية المختصة به Aquaporin channel وان آليته في إحداث الإجهاد التأكسدي معلومة بصورة جيدة عن طريق إنتاج الجذر الهيدروكسيلي والذي يتفاعل مع الاحماض النووية والبروتينات والدهون وبذلك يؤدي إلى موت الخلية او إحداث ضرر فيها نتيجة تغير في الاستجابة الدوائية وكذلك فعاليتها (Gutteridge, 1995; Bienert *et al.*, 2006; Lee and Jeong, 2007). تم ملاحظة ان بيروكسيد الهيدروجين يحفز قناة الكالسيوم من نوع L-type في خلايا الانسان المبطنة للقرنية المستنبطة التي تكون مسؤوليتها زيادة ايون الكالسيوم وبالتالي تزداد افرازات النواقل العصبية (Mergler *et al.*, 2005).

٢-١-٣ الاستعمالات السريرية لبيروكسيد الهيدروجين

يستعمل بيروكسيد الهيدروجين للقضاء على الجراثيم ومن اهمها جرثومة السالمونيلا Salmonella التي توجد على سطح قشرة البيض التي تصيب الأفراخ عند تفقيسها (Cox *et al.*, 2000) عند استعماله بتركيز ١,٤٪ بوصفه مادة كيميائية مطهرة Disinfectant ويستعمل ايضا للقضاء والتقليل من امراضه جرثومة الاشريكية القولونية E. coli من في حدوث الإجهاد التأكسدي للجرثومة مما يؤدي إلى تقليل الأمراض التي تحدثها الجرثومة وكنتيجة للتعرض إلى السموم في الحيوانات يستعمل بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٣٪ لإحداث التقيؤ Emesis بجرعة ١-٢ مل/كغم عن طريق الفم وهي من الطرائق المستخدمة لإزالة السمية Detoxification (Poppenga, 2004).

٢-١-٤ الإجهاد التأكسدي وتأثيره في الاستجابة الدوائية للأدوية المختلفة

لوحظ أن هناك استجابة دوائية سلبية ومقاومة للأدوية المستخدمة في علاج الصرع Epilepsy في الإنسان نتيجة التعرض لحالة الإجهاد التأكسدي المتمثلة بزيادة اكسدة الدهون مع انخفاض في آلية الدفاع الخلوية المضادة للأكسدة (Lopez *et al.*, 2007). وإن المألوندايديهايد المرتفع في حالة الإجهاد التأكسدي يعد من المركبات السامة إذ يعمل على الارتباط مع الحامض النووي DNA والبروتينات الخلوية مسبباً

حدوث طفرات وراثية وخلل في وظائف الخلية وتغير في استجابتها للأدوية (Marnett, 1999; Del Rio *et al.*, 2005).

إن الإجهاد يعمل على تغيير في الاستجابة الدوائية للأدوية التي تعمل على المستقبلات المختلفة في الدماغ لأفراخ الدجاج ومن ضمنها أدوية مجموعة البنزوديازيبانين (مثل الديازيبام) إذ وجد أن الإجهاد المحدث بوساطة غمر Immersion أفراخ الدجاج في الماء يعمل على زيادة عددية في أماكن ارتباط Binding sites أدوية البنزوديازيبانين المركزية على مستقبل $GABA_A$ مما يجعل هذه الأدوية ترتبط بقوة مع هذه المستقبل (Garcia *et al.*, 2002).

ووجد أن بيروكسيد الهيدروجين يحفز قناة الكالسيوم ويزيد تركيز الكالسيوم داخل الخلية ويتداخل مع الأدوية المثبطة لقناة الكالسيوم المستخدمة كمهدئات Neuroleptics التي تقلل من إفراز النواقل العصبية (Akaishi *et al.*, 2004) مما يدل على أن هذه زيادة في أيون الكالسيوم قد تؤدي إلى حدوث زيادة في إفراز النواقل العصبية من الخلايا العصبية إلى الدماغ.

كما وُجد أن إحداث الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين في الجرذان بتركيز ١ % لمدة ٣ أسابيع مع ماء الشرب له تأثيرات ضارة عند التخدير بالبنثوباربيتال إذ يحور من الاستجابة الدوائية ويؤدي إلى زيادة في زمن فقدان منعكس تصحيح الجسم ويزيد من مدة التخدير وزمن الإفاقة منها والذي عزي سببه إلى الإجهاد التأكسدي الذي زاد من حساسية واستجابة الدماغ للتخدير وكذلك بسبب تأثير الإجهاد التأكسدي في الأدوية (Mohammad *et al.*, 1999) ، بينما لوحظ أن الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ % في ماء الشرب لأفراخ الدجاج لمدة أسبوعين يعمل على زيادة مدة النوم نتيجة التخدير بالبروبوفول ونقصان في مدة النوم عند التخدير بالزليلازين والكيثامين (Ahmed, 2010).

ويؤدي الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين إلى زيادة في مدة فقدان منعكس تصحيح الجسم مع زيادة مدة النوم ويؤثر في مدة التخدير وله تأثير ضار عند التخدير بالديتومدين والكيثامين في ذكور الأرانب والذي عزي إلى تداخل الإجهاد التأكسدي مع أيض الأدوية وكذلك تحطم البروتينات المسؤولة عن الاستجابة الدوائية (Wohaieb *et al.*, 1994b).

كما أن التعرض للمعادن مثل الكاديوم والرصاص والزرنيخ يسبب حدوث الإجهاد التأكسدي باستنزاف مضادات الأكسدة في الخلية مما يؤدي إلى زيادة الأوكسجين الفاعل والجذور الحرة مثل الجذر الهيدروكسيلي وجذر الأوكسيد العالي مؤديةً إلى تحطم البروتينات والدهون والحامض النووي DNA وتعزى آلية التسمم بهذه المعادن إلى قابليتها على إحداث الإجهاد التأكسدي (Ercal *et al.*, 2001).

ويعمل الكادميوم ايضا على حدوث الإجهاد التأكسدي بزيادة تركيز المألوندايالديهيد في بلازما الدم للجرذان ويسبب نقصاناً في وزن الجسم وقد يدل هذا النقصان في وزن الجسم الى حدوث خلل في عملية الأيض ووظائف الخلية ونموها في حالة الإجهاد التأكسدي كما لوحظ أن هناك علاقة طردية بين زيادة في تركيز المألوندايالديهيد في بلازما الدم وتلك زيادة في تركيزه التي تحدث في الأنسجة مثل الدماغ والكبد والكلية في الجرذان (Jemai *et al.*, 2007) ، كما يعمل الكادميوم على التقليل من تركيز الكلوتاثيون في الفئران (البكوع، ٢٠٠٢) وكذلك الحال عند التعرض لبيروكسيد الهيدروجين في الجرذان (Storz and Imlay, 1999).

إن التعرض للكادميوم يؤدي إلى زيادة مدة التخدير بالديتومدين والكيثامين في الفئران وقد يعزى إلى أن الكادميوم يعمل على حدوث الإجهاد التأكسدي ولاسيما في الجهاز العصبي المركزي مما يؤثر على الاستجابة الدوائية للأدوية المخدرة (Mohammad, 1994) كما يعمل الإجهاد التأكسدي المحدث بالكادميوم على زيادة التثبيط المحدث بالزليلازين في النشاط الحركي للفئران داخل الميدان المفتوح ويدل ذلك على مقدرة الكادميوم على تغيير الاستجابة للأدوية المثبطة للجهاز العصبي (Mohammad *et al.*, 2000).

ويسبب الابومورفين Apomorphine (وهو من الأدوية التي تعمل على الجهاز العصبي ويستعمل كمحفز للتقيؤ) على حدوث الإجهاد التأكسدي في دماغ الفئران ويتداخل مع الأدوية التي تعمل على الجهاز العصبي مما يغير من الاستجابة الدوائية (Moreira *et al.*, 2003).

ووجد أن التعرض للمبيد الحشري الكلوربايريفوس بجرعة ٦,٧٦ ملغم/كغم ولمدة ٢٨ يوماً متتالياً يعمل على حدوث الإجهاد التأكسدي في الجرذان فضلاً عن زيادة عملية أكسدة الدهون في خلايا الدم الحمر مما يشير إلى إمكانية تداخله مع الأدوية التي يتم إعطائها معه (Mansour and Mossa, 2009) ، وفي دراسة أخرى وجد أن بيروكسيد الهيدروجين عمل على زيادة سمية الكلوربايريفوس وذلك لأنهما معا يسببان إنتاج الجذور الحرة وبالأخص في الخلايا العصبية للدماغ وخلايا الكبد في الجرذان وأن تأثيرهما جمعي Additive في إحداث الإجهاد التأكسدي (Mehta *et al.*, 2009).

ويعمل الايثانول والنيكوتين على حدوث الإجهاد التأكسدي بإنتاج الجذور الحرة واستنزاف الكلوتاثيون في خلايا الكبد والكلية والرئتين والخصى في الجرذان والمهم في عملية التخلص من الجذور الحرة (Husain *et al.*, 2001).

ويؤدي الإجهاد المحدث بسبب تقييد حركة الجرذان إلى قلة نشاط الجرذان الحركي داخل الميدان المفتوح فضلاً عن أن حقن الديازيبام بجرعة ١ ملغم/كغم في البريتون يسبب زيادة التثبيط في النشاط الحركي لهذه الجرذان (Nade and Yadav, 2010).

ويتشارك بيروكسيد الهيدروجين والباراكوات Paraquat في إحداث الإجهاد التأكسدي في خلايا الرئة للجرذان بزيادتها لعملية أكسدة الدهون ومن تركيز المألوندايالديهيد (Weidauer *et al.*, 2004) كما لوحظ أن الباراكوات لوحده يسبب حدوث الإجهاد التأكسدي في الفئران (Cheng *et al.*, 1998).

ويؤدي الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين إلى زيادة حساسية الخلايا المتقرنة Keratinocytes لجلد الإنسان وزيادة استجابتها للدواء المضاد للطفيليات البايتونول Bithionol في الزجاج (Reid *et al.*, 2001).

ويتداخل بيروكسيد الهيدروجين مع فعالية الدواء المضاد للسرطان البنزوكواينون Benzoquinone على الخلايا السرطانية إذ يعمل بيروكسيد الهيدروجين على التقليل من فعاليته المضادة للخلايا السرطانية (Baigi *et al.*, 2008).

ويعمل الدواء المضاد للسرطان الدوكسوروبيسين Doxorubicin على حدوث الإجهاد التأكسدي بحدوث ضرر وتقليل تركيز الكلوتاثيون في الخلايا العضلية القلبية ويعمل إعطاء الديازيبام والسيمفاستاتين Simvastatin (وهو من الأدوية التي تقلل من مستوى الكوليسترول في الدم) على التقليل من هذا الضرر المحدث في الخلايا العضلية القلبية للجرذان (Abdel Baky and Ali, 2009).

ويسبب بيروكسيد الهيدروجين تثبيط مستقبلات الكابا GABA وكذلك يعمل على فتح قنوات البوتاسيوم نوع K_{ATP} في المايتوكونديريا للخلايا القلبية لأجنة أفراخ الدجاج في الزجاج بتحفيظه للبروتين كينيز Protein kinase C مما يشير إلى أن بيروكسيد الهيدروجين يتداخل مع عمل الأدوية التي تعمل على مستقبلات الكابا وأن عمله مشابه لعمل الدواء الفلومازينيل Flumazenil المضاد لمجموعة البنزوديازيباين (Zhang *et al.*, 2002).

ويعمل الإجهاد المحدث في الفئران عن طريق وضعها في صفيحة صغيرة محاطة بالماء على تغيير الاستجابة الدوائية للديازيبام بجرعة ٢,٥ ملغم/كغم في البريتون بالتأثير في الاختبارات السلوكية ويعتمد هذا التأثير على مواصفات مدة الإجهاد وطولها في الفئران (Pokk and Zharkovsky, 1998) وكذلك يغير من الاختبارات السلوكية في الجرذان اليافعة والمولودة من أمهات محقونة بالديازيبام (Nicosia *et al.*, 2003).

إن حقن الديازيبام بجرعة ١٠ ملغم/كغم في البريتون للجرذان قبل التعرض للمادة الكيميائية Tertbutyl-hydroxyperoxide يعمل على حماية الخلايا العصبية في الدماغ من الإجهاد التأكسدي المحدث بهذه المادة بخفضه لدرجة حرارة الجسم وارتباطه بأماكن الارتباط

المركزية والظرفية لمستقبل $GABA_A$ الموجود على السطح الخارجي لغشاء المايتوكوندرية داخل الخلية العصبية (Sarnowska *et al.*, 2009).

ووجد أن إعطاء الزيلازين مع الزولازيبام Zolazepam والتايليتامين Tiletamine (وهي من الأدوية المنومة) في الغزلان قد أدى إلى حدوث الإجهاد التأكسدي بزيادة في تركيز المالوندايديهايد في مصل الدم مع زيادة في مستوى الكلوكوز في مصل الدم (Yaralioglu- *et al.*, 2005).

إن الإجهاد المتكرر والمحدث بوساطة تقييد حركة الجرذان يعمل على زيادة حساسية الخلايا العصبية في الدماغ للديازيبام عند حقنه بجرعة ١,٥ ، ٣ ، و ٦ ملغم/كغم في البريتون مما يؤدي هذا الإجهاد إلى زيادة الاستجابة الدوائية للديازيبام (Kalman *et al.*, 1997).

كما أن الإجهاد المحدث في الجرذان والنتاج من السباحة (Motohashi *et al.*, 1993) والإجهاد الناتج من مسك الجرذان (Pohorecky and Roberts, 1991) والسباحة في أفراخ الدجاج (Marin and Arce, 1996) أو الإجهاد الناتج من الهزيمة Defeat Stress في الفئران (Miller *et al.*, 1987) يؤدي إلى زيادة عدد أماكن ارتباط أدوية البنزوديازيبان (ومن ضمنها الديازيبام) المركزية والظرفية على مستقبل $GABA_A$ في الدماغ من دون زيادة عدد مستقبل $GABA_A$ في الدماغ مما يشير إلى زيادة حساسية الدماغ للديازيبام تؤدي إلى زيادة في تأثيره واستجابته الدوائية في حالة الإجهاد (Miller *et al.*, 1987; Motohashi *et al.*, 1993; Marin and Arce, 1996; Kalman *et al.*, 1997).

٢-٣ الألم Pain

هو عبارة عن تجربة حسية وعاطفية غير سارة مرتبطة فعليا او محتملة بتلف الانسجة إذ تكون شدة الألم مرتبطة بذلك التلف ، ويمثل الألم قدرة الجسم الحسية التي تستجيب لذلك التلف (Meintjes, 2012) لأنه من المستحيل ان نعرف الى أي مدى يشعر به البشر الاخرون عندما يعانون من الألم ، فمن خلال التواصل معهم يمكن معرفة مدى ما يشعرون به من الألم وهذا يوضح مدى صعوبة قياس الألم في البشر غير القادرين على التحدث كالمواليد الجدد وكذلك المخلوقات الاخرى الني لا تشاركنا لغتنا كالحوانات . لذلك ، فان تعريف الألم الشائع في الانسان لا يمكن تطبيقه بشكل مباشر على الحيوان من حيث ما يشعر به الحيوان او ما يحتاجه لأنهم لا يملكون القدرة على نقل تجاربهم الشخصية الينا . لذلك فان المنظمة الدولية لدراسة الألم International association study of pain عرفت الألم في الانسان بأنه

(تجربة حسية وعاطفية غير سارة مرتبطة فعليا بتلف محتمل للأنسجة او توضيح مصطلح التحطم او التلف) مع ذلك نوضح بان البشر البالغين غير قادرين على التواصل مع المواليد الجدد او الرضع ويضاف الى ذلك العجز عن التواصل اللفظي ولكن ذلك لا ينفي احتمال تعرض أي فرد للألم لذلك فنحن نؤمن بهذه الحقيقة ويمكن تطبيق ذلك على الحيوانات ايضا (Sneddon et al., 2014).

تقسم انواع الألم الى:

١- الألم الاول (الم وخز الدبوس Pinprick pain): هو إحساس حاد بالألم لوقت قصير يتم الشعور به فقط وقت وجود المسبب او وقت وضعه.

٢- الألم الثاني (الألم الحقيقي True pain): الذي يعرف بأنه حكة شديدة مؤلمة او ألم الحروق او الجروح حيث يدوم فترة طويلة ويتضمن وجود مواد التهابية تفرز نتيجة لتحطم الانسجة (Meintjes, 2012).

يحدث الألم عندما يوجد التحفيز الميكانيكي او الكيميائي او الحراري المسبب للألم بتحفيز مستقبلات الألم المحيطية التي توصل اشارة مسببه للألم في الخلايا العصبية الحسية الجسدية الاولية الى القرن الظهري للحبل الشوكي (Marchand, 2008).
اظهرت الدراسات التي اجريت على الحيوانات ان الألم الالتهابي يحدث تأثيرات متعددة على وظيفة الخلايا العصبية WDR wide dynamic range neuron من حيث التغيرات في المستقبلات ، ونفاذية الغشاء للتبادل الايوني وتكرار التفريغ لهذه الخلايا كل هذا يشير الى انها تلعب دورا جوهريا في تحديد زمن الألم (Marchand, 2008).

يصنف الألم حسب المستقبلات الى:

١- الألم الحسي Nociceptive pain:

يتضمن تحفيز مستقبلات الألم نتيجة لحدوث الإصابات او الإصابات المحتملة او وسطاء الالتهابات اذ يقوم بوظيفة وقائية ينبه الجسم الى ضرورة الابتعاد عن مصدر الألم وكذلك يسهل من عملية الشفاء.

٢- ألم الاعتلال العصبي Neuropathic pain:

الاعتلال العصبي هذا النوع من المستقبلات ليس له دور وقائي وينتج عن افات في الجهاز العصبي ، كما لا يشارك مستقبلات الالم في ايعاز ألم إصابات الحبل الشوكي والضغط والأورام والتهابات الاعصاب غالبا ما يكون ازالة الالم العصبي صعبا.

٣- الالم الوظيفي Functional pain:

ينتج الألم الوظيفي عن زيادة التحسس المرتبط بتحفيز غير طبيعي للجهاز العصبي (مثل الألم العضلي الليفي Fibromyalgia) ويعتبر هذا النوع غير قادر على التكيف وغير متوقع حدوثه في الحيوانات (Meintjes, 2012).

الألم في الطيور

قد يصعب تمييز الالم في الطيور ولكن تؤثر المنبهات المؤلمة المحتملة على مجموعة من الاستجابة الفسلجية في الطيور مثال على ذلك يزداد الكورتيزول في البلازما وزيادة معدل ضربات القلب بعد تقليم المنقار او ازالة الريش وتظهر الطيور أيضا استجابات الانسحاب لمجموعة متنوعة من العلاجات الضارة التي يتم استخدامها معيارا في دراسة الم الثدييات على سبيل المثال انسحاب القدم يعد استجابة لارتفاع درجة الحرارة في البيغاوات *Amazone ventralis* والصقور *Falco sparverius* والدجاج *Gallus gallus domesticus* ، كذلك انسحاب القدم الفوري من الماء الحار في السمان الياباني و الانسحاب عن المحفزات الميكانيكية وتطبيق المسكنات يزيد من تحمل الطيور لحرارة الماء الساخن كما في الصقور والبيغاوات ، كما اظهر استخدام المورفين استجابة بشكل كبير للحرارة الضارة والضغط الميكانيكي في السمان وكذلك استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أما الديكساميثازون Dexamethasone فأظهر بشكل واضح انخفاض مستوى الالتهاب وفرط التآلم الكاراجينان Carrageenan في الدجاج فضلا على ذلك بعض الادوية المسكنة طبقت من قبل الاطباء البيطريين والباحثين لتخفيف الالم الظاهر مما يشير الى التطور العالي لمستقبلات الادوية مثل المواد الافيونية opioids ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (Sneddon et al., 2014).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

٣-١ الحيوانات المستخدمة

تم استخدام أفراخ دجاج اللحم ومن كلا الجنسين والتي جلبت من مفقس بعشيقية / محافظة نينوى وكان عدد الفراخ الكلي المستخدم في التجارب هو ٢٥٠ فرخاً وبواقع ٦ أفراخ للمجموعة الواحدة ووضعت أفراخ الدجاج في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري / جامعة الموصل وكان حجم اقفاص التربية ١٨٠×١٥٠×١٥٠سم تحوي على فرشاة وعلف مركز وقد وضعت الأفراخ فيها بعمر يوم واحد وهيئت الظروف المناخية الملائمة لها من تهوية ودرجة حرارة (٢٣-٣٣ م°) مع إضاءة ٢٣ ساعة و ١ ساعة ظلام ثم تربيتها لحين اجراء التجارب عليها بعمر ٧-١٤ يوماً مع التغيير اليومي للماء الذي يحوي على بيروكسيد الهيدروجين المخفف بتركيز ٠,٥٪ بالنسبة لأفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (أفراخ الدجاج المجهدة) بينما أعطيت افراخ مجموعة السيطرة ماء الشرب العادي (أفراخ الدجاج الغير مجهدة) (Mohammad, 2000).

٣-٢ الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة

- ١- بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٥٠٪ من إنتاج شركة Thomas Baker Chemical Limited ، انكلترا.
- ٢- هيبارين (٥٠٠٠ وحدة دولية/مل) من إنتاج شركة LEO ، الدنمارك.
- ٣- كيتورولاك بتركيز ٣٪ من إنتاج شركة Normon ، اسبانيا.
- ٤- المحلول الملحي الفسلجي Physiological saline solution من إنتاج شركة Pionner للأدوية الكيميائية ، العراق.
- ٥- كينامين بتركيز ٥٪ من إنتاج شركة Hameln pharmaceuticals gmbh ، المانيا.
- ٦- فورمالديهايد (فورمالين) بتركيز ٣٧٪ من إنتاج شركة Agrikima ، ماليزيا.

٣-٣ الاجهزة المستخدمة

- ١- جهاز الطرد المركزي Centrifuge ، شركة Chalice ، انكلترا.
- ٢- جهاز المحفز الكهربائي Electro-Stimulator شركة Harvard apparatus ، امريكا.
- ٣- ميزان حساس شركة AeADAM ، انكلترا.
- ٤- جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer شركة Lovibond ، المانيا.
- ٥- مقياس سمك القدم الإلكتروني الرقمي Electronic Digital Caliber ، الصين.
- ٦- مقياس الحرارة الإلكتروني Digital Thermometer ، الصين.

٣-٤ تحضير الأدوية وطريقة الحقن

تم الحصول على الجرعة المطلوبة من الكيتورولاك والكيتامين عن طريق تخفيف تراكيز الأدوية وتكملة الحجم إلى ٥ مل باستخدام المحلول الملحي الفسلجي اذ كان مقدار حقن الكيتورولاك والكيتامين هو ٥ مل/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر لأفراخ الدجاج.

٣-٥ التجارب

٣-٥-١ التجربة الأولى: إحداث الإجهاد التأكسدي وقياس حالة مضادات الأكسدة **Total Antioxidant Status (TAS)** في بلازما دم الأفراخ الغير مجهدة و المجهدة بيروكسيد الهيدروجين.

أعطي بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ بشكل يومي مع ماء الشرب منذ اليوم الاول واستمرت إلى اليوم الرابع عشر من اعمار أفراخ الدجاج بينما أعطيت أفراخ مجموعة السيطرة ماء الشرب العادي.

في اليوم السابع ، العاشر والرابع عشر من عمر أفراخ الدجاج ، جُمع الدم من الوريد الوداجي Jugular vein باستخدام الهيبارين (١٠:١ حجم/حجم) للحصول على بلازما الدم من ستة أفراخ ولمجموعتي الأفراخ كلتيهما التي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب وتلك التي اعطيت ماء الشرب العادي (مجموعة السيطرة).

فصلت البلازما من الدم عن طريق وضع أنابيب الدم في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة ولمده ١٥ دقيقة ثم حفظت عينات بلازما الدم لدرجة حرارة -١٨ °م لحين قياس حالة مضادات الأكسدة في اليوم السابع ، العاشر والرابع عشر من عمر أفراخ الدجاج ولمجموعي الأفراخ كلتيهما التي اعطيت بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب وتلك التي اعطيت ماء الشرب العادي (مجموعة السيطرة) باستخدام عدة قياس خاصة (Catalog No. BC1310) لقياس تراكيز مضادات الأكسدة (الملحق ١) وتطبيقها على عينات بلازما الدم الداخلة في القياس (Middha et al., 2019; Africa et al., 2020).

٣-٥-٢ التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفعالة الوسطية (الجف ٥٠) المسكنة للألم للكيتورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

تمت في هذه التجربة استخدام أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوما ومن مجموعتي الأفراخ المجهددة ومجموعة السيطرة نظرا لحدوث الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين في هذه الأيام.

وُحدت الجف ٥٠ باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) إذ تم استخدام ٦ أفراخ وبوزن ٤٥-٨٠ غم. في بداية التجربة واستنادا إلى ابحاث سابقة (Jassim and Mousa, 2022) أعطيت جرعة أولية من الكيتورولاك بمقدار ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن العضلي.

تم استخدام جهاز التحفيز الكهربائي لتقييم تسكين الألم للكيتورولاك بقياس فولتية الجهاز قبل حقن الكيتورولاك وبعده ب ٣٠ دقيقة وقد ربط قطبا الجهاز تحت الجناح وتوصيل التيار الكهربائي رطبت منطقة تحت الجناح الملامسة للأقطاب بالماء ثم بعدها زيدت الفولتية تدريجيا إلى حين حدوث الألم الذي يُحدد عن طريق الصياح Distress call فضلا عن ملاحظة علامات الألم الأخرى مثل رفرفة الأجنحة وهنا تكمن القراءة الأولى للنتيجة الأولية قبل الحقن ثم أعطي الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل وبالاستناد إلى تجارب سابقة حُدد الوقت ٣٠ دقيقة بعد الحقن للقراءة الثانية ويربط كذلك قطبا الجهاز تحت الجناح وترطب المنطقة بالماء وتزداد الفولتية إلى حين حدوث الألم ثم تقرأ النتيجة النهائية وهي التسكين من الألم وتتمثل بزيادة الفولتية بعد الحقن بالكيتورولاك عن تلك التي سبق قياسها قبل الحقن للدواء.

يعين حدوث التسكين من الألم بالرمز X وفي حالة عدم حدوث تسكين للألم أو بقاء الفولتية نفسها بالرمز O ومن ثم تطبيق طريقة الصعود والنزول في الجرعة وكانت زيادة والنقصان بالجرعة هي ٣ ملغم/كغم في حالة حدوث أو عدم حدوث تسكين للألم في أفراخ الدجاج المجهد وغير المجهد بيروكسيد الهيدروجين اللاحقة وعند حدوث التغيير تكرر العملية هذه صعوداً ونزولاً في مقدار الجرعة لثلاثة أفراخ ولكلا المجموعتين وتقرن الرموز بالجدول الخاص بطريقة الصعود والنزول (الملحق ٢) وبعدها يحسب الجف ٥٠ المسكنة للألم باستعمال القانون الآتي:

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

إذ إن:

ED_{50} : الجرعة الفعالة الوسطية (الجف ٥٠)

xf : آخر جرعة مستعملة في التجربة

K : القيمة الجدولية

d : مقدار زيادة والنقصان الثابتين في الجرعة المعطاة

٣-٥-٣ التجربة الثالثة: تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجم ٥٠) الحادة للكيتورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

تضمنت هذه التجربة استعمال ٦ من فراخ الدجاج وتراوحت أعمارهم بين ٧-١٤ يوماً وكانت أوزانهم بين ٤٠-٨٠ غم و أوجد الجم ٥٠ بطريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980).

أعطيت جرعة اولية من الكيتورولاك بالاعتماد على تجارب سابقة هي ٣٠٠ ملغم/كغم ، في العضل وبعدها لوحظت النتيجة وهي موت الأفراخ في ٢٤ ساعة من الحقن ووصفت بالرمز X أو عدم موت الأفراخ في ٢٤ ساعة من الحقن تم الرمز لها ب O وكانت زيادة والنقصان بجرعة الكيتورولاك هو ١٠٠ ملغم/كغم ويكرر الصعود والنزول في الجرعة ولثلاث أفراخ بعد حدوث التغيير كما ذكر سابقاً فضلاً عن تسجيل علامات التسمم الحاد بالكيتورولاك في كلا افراخ مجموعتي السيطرة (الغير مجهدة) وبيروكسيد الهيدروجين (المجهدة).

٣-٥-٤ التجربة الرابعة: فحص درجة الأمان للكيورتولاك في أفراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها

اجريت هذه التجربة بالاعتماد على نتائج التجريبتين السابقتين الثانية والثالثة لأفراخ مجموعتي السيطرة وتلك المجهددة ببيروكسيد الهيدروجين باستخدام المعادلة الرياضية الآتية (Mullers and Milton, 2012):

$$\text{المعيار العلاجي Therapeutic index} = \frac{\text{الجم } ٥٠}{\text{الجف } ٥٠}$$

٣-٥-٥ التجربة الخامسة: قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم-Dose-response relationship للكيورتولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

تضمنت هذه التجربة ٣٦ من فراخ الدجاج (٦ أفراخ في المجموعة الواحدة) بعمر ٧-١٤ يوماً وكانت اوزانهم بين ٦٣-١٠٠ غم ولمجموعتي أفراخ السيطرة والمجهددة ببيروكسيد الهيدروجين وأعطوا جرعات متعددة من الكيورتولاك بالاعتماد على التجربة الثانية من هذه الدراسة وهي ٣,٥ ، ٧ و ١٤ ملغم/كغم ، في العضل التي تمثل الجف ٢٥ ، الجف ٥٠ والجف ١٠٠ على التوالي وكما يلي:

مجموعة الافراخ الغير مجهددة (السيطرة)

١- الجف ٢٥: تمثل اعطاء الكيورتولاك بجرعة ٣,٥ ملغم/كغم لسنة أفراخ من مجموعة الافراخ الغير مجهددة

٢- الجف ٥٠: تمثل اعطاء الكيورتولاك بجرعة ٧ ملغم/كغم لسنة أفراخ من مجموعة الافراخ الغير مجهددة

٣- الجف ١٠٠: تمثل اعطاء الكيورتولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم لسنة أفراخ من مجموعة الافراخ الغير مجهددة

مجموعة الافراخ المجهدة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- الجف ٢٥: تمثل اعطاء الكيتورولاك بجرعة ٣,٥ ملغم/كغم لستة أفراخ من مجموعة الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

٢- الجف ٥٠: تمثل اعطاء الكيتورولاك بجرعة ٧ ملغم/كغم لستة أفراخ من مجموعة الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

٣- الجف ١٠٠: تمثل اعطاء الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم لستة أفراخ من مجموعة الافراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

حققت أفراخ الفتتين المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين بالكيتورولاك في عضلة الصدر وتم استخدام جهاز المحفز الكهربائي لتحديد افضل جرعة مسكنة للألم عن طريق تحديد الفولتية قبل ٣٠ دقيقة من الحقن وبعده بالجرع المطلوبة لكل مجموعة بالاعتماد على تجارب وبحوث سابقة في أفراخ الدجاج (Mousa and Al-Zubaidy, 2019).

رُبط قطبا جهاز المحفز الكهربائي تحت جناح الفراخ ورطبت المنطقة بالماء لضمان حصول توصيل تيار كهربائي وزيدت بعد ذلك الفولتية تدريجياً إلى حين صياح الأفراخ الذي يعد علامة من علامات الألم للأفراخ اذ تمثل قراءة اولى للنتيجة قبل الحقن بالكيتورولاك وبعد ذلك يُحقن كل فرخ من كل مجموعة ولكل فئة حسب الجرع المحددة للمجموعات وتسجيل القراءة للنتيجة الثانية بعد الحقن.

٣-٥-٦ التجربة السادسة: مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت

Dose-time relationship للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

تضمنت هذه التجربة استخدام ٤٨ من فراخاً الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً وكانت أوزانها بين ٨٥-١٠٣ غم لقياس تسكين الألم للكيتورولاك عند إعطائه جرعة منفردة هي ١٤ ملغم/كغم ، في العضل تمثل الجف ١٠٠ للكيتورولاك وقياس التأثير المسكن للألم في اوقات مختلفة بعد ١٥ ، ٣٠ ، ٦٠ ، و ١٢٠ دقيقة بعد الحقن بالكيتورولاك اذ حُفّن الدواء بالاعتماد على التجربة الخامسة ولفنتي أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبواقع ٦ أفراخ

في المجموعة الواحدة لمعرفة مدى التغير الحاصل في الاستجابة الدوائية المسكنة للألم في الاوقات المختلفة وكما يأتي:

مجموعة الافراخ الغير مجهدة (السيطرة)

١- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن.

٢- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ٣٠ دقيقة من الحقن.

٣- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ٦٠ دقيقة من الحقن.

٤- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ١٢٠ دقيقة من الحقن.

مجموعة الافراخ المجهدة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن.

٢- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ٣٠ دقيقة من الحقن.

٣- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ٦٠ دقيقة من الحقن.

٤- اعطاء الكيتورولاك بجرعة (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لستة أفراخ وقياس التأثير المسكن للألم بعد ١٢٠ دقيقة من الحقن.

واستخدم جهاز المحفز الكهربائي من اجل إحداث الألم وتقييم الفعل المسكن اذ قيست

الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن ثم بعد ذلك حُفنت بالكيتورولاك في العضل وقياس الفولتية

الثانية لتقييم الفعل المسكن للألم في الاوقات المختلفة.

٣-٥-٧ التجربة السابعة: قياس الفعالية الخافضة للحرارة للكيتورولاك والمحدثة بخميرة الخبز Baker's yeast وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

أجريت هذه التجربة في أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً وكانت اوزان الأفراخ بين ١٠٠-٨٦غم ولفنتي أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة.

أ- إحداث الحرارة عن طريق حقن خميرة الخبز في الخلب

في البدء حُقنت خميرة الخبز في الخلب بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم (Abotsi *et al.*, 2016) لغرض التأكد من إحداثه للحرارة في الأفراخ وفي مجموعتي السيطرة ومجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين ومقارنتها مع تلك المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي ، في الخلب (السيطرة السالبة) باستخدام ٢٤ من فرخاً بعمر ٧-١٤ يوم اذ قيست درجة الحرارة للفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات باستخدام مقياس الحرارة الرقمي Digital thermometer وتكونت المجاميع من:

مجموعة الافراخ الغير مجهدة (السيطرة)

١- مجموعة السيطرة السالبة حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي في الخلب لمجموعة الافراخ الغير مجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

٢- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بخميرة الخبز في الخلب لمجموعة الافراخ الغير مجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

مجموعة الافراخ المجهدة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- مجموعة السيطرة السالبة حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي في الخلب لمجموعة الافراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

٢- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بخميرة الخباز في الخلب لمجموعة الافراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

ب- مقارنة التأثير الخافض للحرارة للكييتورولاك والمحدثة بخميرة الخباز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

استخدم في هذه التجربة ١٢ فرخاً في مجموعتي الغير مجهزة والمجهزة ببيروكسيد الهيدروجين وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة.

حقنت خميرة الخباز في الخلب بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم وحقن الكييتورولاك في العضل للأفراخ بجرعة ١٤ ملغم/كغم بالمجموعتين كليهما وقيست درجة الحرارة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات لإجراء المقارنة والكشف عن التأثير الخافض للحرارة للكييتورولاك وفي مجموعتي السيطرة والمجهزة ببيروكسيد الهيدروجين وتكونت المجاميع من:

مجموعة الافراخ الغير مجهزة (السيطرة)

١- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بخميرة الخباز في الخلب لمجموعة الافراخ الغير مجهزة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

٢- مجموعة الكييتورولاك وحقنت بخميرة الخباز في الخلب لمجموعة الافراخ الغير مجهزة وبواقع ستة افراخ وثم حقنت بالكييتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

مجموعة الافراخ المجهزة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بخميرة الخباز في الخلب لمجموعة الافراخ المجهزة وبواقع ستة افراخ وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

٢- مجموعة الكيتورولاك وحقنت بخميرة الخباز في الخلب لمجموعة الأفراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ و ثم حقنت بالكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وقيست درجة الحرارة للأفراخ قبل حقن الخميرة وبعد الحقن بأوقات زمنية محددة بعد ١ ، ٢ ، ٣ ، و ٤ ساعات.

٣-٥-٨ التجربة الثامنة: قياس الفعالية المضادة للالتهاب للكيتورولاك والمحدثة بالفورمالديهايد وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

تمت في هذه التجربة استخدام أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً وكانت اوزان الأفراخ بين ٩٥-١١٢غم ولفئتي أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة.

أ- إحداث الالتهاب عن طريق حقن الفورمالديهايد في باطن القدم لأفراخ الدجاج

في البدء حُقن الفورمالديهايد بتركيز ٠,١% وبحجم الحقن ٠,٠٥ مل في باطن القدم اليمنى لغرض إحداث الالتهاب في قدم الفرخ اذ تعمل هذه المادة على إحداث الاحمرار والانتفاخ والتورم في باطن القدم نتيجة الاستجابة الالتهابية (Collin et al., 2001; Sondhi et al., 2009) وفي مجموعتي الأفراخ الغير مجهددة ومجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين ومقارنتها مع تلك المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي (السيطرة السالبة) وباستخدام ٢٤ من فرخاً بعمر ٧-١٤ يوماً اذ قيس سمك القدم للأفراخ بالمليمتر (ملم) قبل الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة وبعده باستخدام مقياس السمك الرقمي Digital caliber (vernier) وتضمنت المجاميع الآتية:

مجموعة الافراخ الغير مجهددة (السيطرة)

١- مجموعة السيطرة السالبة حقنت بالمحلول الفسلجي وجرعة ٠,٠٥ في باطن القدم لمجموعة الافراخ الغير مجهددة وبواقع ستة افراخ وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

٢- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بالفورمالديهايد وجرعة ٠,٠٥ في باطن القدم لمجموعة الافراخ الغير مجهددة وبواقع ستة افراخ وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

مجموعة الافراخ المجهدة (٠,٥٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- مجموعة السيطرة السالبة حقنت بالمحلول الفسلجي وبجرعة ٠,٥, في باطن القدم لمجموعة الافراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ وقيس سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

٢- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بالفورمالديهايد وبجرعة ٠,٥, في باطن القدم لمجموعة الافراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

ب- الفعالية المضادة للالتهاب للكيترولولاك والمحدثة بالفورمالين في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

أستخدم في هذه التجربة ١٢ فرخاً في مجموعتي الغير مجهدة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة.

حُقن الفورمالديهايد (بتركيز ٠,١٪ وبحجم حقن ٠,٥ مل في باطن القدم اليمنى) وعدت كسيطرة موجبة ومن ثم حقن الكيتورولاك في العضل للأفراخ وبجرعة ١٤ ملغم/كغم قبل حقن الفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة وبالمجموعتين كلتيهما وقيس سمك القدم اليمنى بالمليمتر (ملم) قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد وبعده لإجراء المقارنة والكشف عن التأثير المضاد للالتهاب للكيترولولاك وفي مجموعتي السيطرة والمجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وتكونت المجاميع من:

مجموعة الافراخ الغير مجهدة (السيطرة)

١- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بالفورمالديهايد (٠,٥ مل في باطن القدم) لمجموعة الافراخ الغير مجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

٢- مجموعة الكيتورولاك حقنت بالفورمالديهايد (٠,٥ مل في باطن القدم) لمجموعة الافراخ الغير مجهدة وبواقع ستة افراخ وثم حقنت بالكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

مجموعة الأفراخ المجهدة (٠,٥٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- مجموعة السيطرة الموجبة حقنت بالفورمالديهايد (٠,٥, ٠ مل في باطن القدم) لمجموعة الأفراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

٢- مجموعة الكيتورولاك حقنت بالفورمالديهايد (٠,٥, ٠ مل في باطن القدم) لمجموعة الأفراخ المجهدة وبواقع ستة افراخ و تم حقنت بالكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وقيست سمك القدم للأفراخ قبل وبعد الحقن بالفورمالديهايد ب ٣٠ دقيقة.

٣-٥-٩ التجربة التاسعة: تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم والنمومة للكيامين والكيتورولاك

أ- تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم للكيامين والكيتورولاك

استخدمت في هذه التجربة ٢٤ فرخاً بعمر ٧-١٤ يوماً بواقع ٦ أفراخ في كل مجموعة اذ كانت اوزانهم تتراوح بين ٨٠-١١٥ غم.

وتضمنت التجربة قسمين وهما الأفراخ المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وُحددت جرعة الكيتورولاك بالاعتماد على التجارب السابقة وهي ١٤ ملغم/كغم ، في العضل بينما حددت جرعة الكيامين ب ٢٥ ملغم/كغم اعتمادا على دراسات سابقة في أفراخ الدجاج (Mohammad and Faris, 2006) وتضمنت هذه التجربة التقسيم الآتي:

مجموعة الأفراخ الغير مجهدة (السيطرة)

١- حُقن الكيامين وجرعة ٢٥ ملغم/كغم في العضل لوحده وعدت سيطرة موجبة في مجموعة الأفراخ الغير مجهدة وبواقع ٦ أفراخ.

٢- حُقن الكيامين والكيتورولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي في مجموعة الأفراخ الغير مجهدة وبواقع ٦ أفراخ.

مجموعة الأفراخ المجهدة (٠,٥٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- حُقن الكيتامين وبجرعة ٢٥ ملغم/كغم في العضل لوحده وعدت سيطرة موجبة في مجموعة الافراخ المجهددة وبواقع ٦ أفراخ.

٢- حُقن الكيتامين والكيثورولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي في مجموعة الافراخ المجهددة وبواقع ٦ أفراخ.

سجلت فعالية تسكين الألم للكيتامين عند إعطائه مع الكيثورولاك في مجموعتي أفراخ الدجاج المجهددة وغير المجهددة ببيروكسيد الهيدروجين وذلك باستخدام جهاز المحفز الكهربائي وقيس الفولتية قبل الحقن بالأدوية ب ٣٠ دقيقة وبعده.

ب- تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المنومة للكيتامين والكيثورولاك

استخدمت الأفراخ نفسها مع تقسيماتها السابقة لغرض تسجيل وقت بدأ التخدير (النوم) وهي المدة بين حقن الكيتامين إلى حين فقدان منعكس تصحيح الجسم لكل فرخ على انفراد ولقسمي الأفراخ كليهما وكذلك سجلت مدة التخدير وهي المدة من فقدان منعكس تصحيح الجسم إلى حين عودة الأفراخ إلى وضعها الطبيعي فضلا عن تسجيل فترة الإفاقة وهي الفترة بين بدأ التخدير إلى حين عودة الأفراخ إلى الحركة ونشاطها الطبيعي (Ruskoaho and Karppanen, 1984; Roder *et al.*, 1993; Al-Zubaidy and Mohammad, 2005; Mousa and Al-Zubaidy, 2019) وتضمنت هذه التجربة التقسيم الآتي:

مجموعة الافراخ الغير مجهددة (السيطرة)

١- حُقن الكيتامين وبجرعة ٢٥ ملغم/كغم في العضل لوحده وعدت سيطرة موجبة في مجموعة الافراخ الغير مجهددة وبواقع ٦ أفراخ.

٢- حُقن الكيتامين والكيثورولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي في مجموعة الافراخ الغير مجهددة وبواقع ٦ أفراخ.

مجموعة الافراخ المجهددة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- حُقن الكيتامين وبجرعة ٢٥ ملغم/كغم في العضل لوحده وعدت سيطرة موجبة في مجموعة الافراخ المجهددة وبواقع ٦ أفراخ.

٢- حُقن الكيتامين والكيورتولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي في مجموعة الافراخ المجهدة وبواقع ٦ أفراخ.

٣-٥-١٠ التجربة العاشرة: قياس الفعالية المسكنة للألم للكيورتولاك عند إعطائه لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

أستخدم في هذه التجربة ١٢ فرخاً بعمر ٧-١٤ يوماً تراوحت اوزانهم بين ١٠٣-١٢٨ غم وقسمت على مجموعتين بواقع ٦ أفراخ لكل من مجموعة السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وكما يأتي:

مجموعة الافراخ الغير مجهدة (السيطرة)

تمثلت بحقن الكيورتولاك (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) في الأفراخ الغير مجهدة ولسته أفراخ ولمدة خمسة أيام متتالية.

مجموعة الافراخ المجهدة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

تمثلت بحقن الكيورتولاك (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) في الأفراخ المجهدة ولسته أفراخ ولمدة خمسة أيام متتالية.

قيست الفعالية المسكنة للألم وعلى مدار الخمسة أيام المتتالية ولكل مجموعة على حدة باستخدام الجهاز المحفز الكهربائي بقياس الفولتية المحفزة للألم.

٣-٥-١١ التجربة الحادية عشرة: التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكيورتولاك لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي على أفراخ الدجاج

أستخدم في هذه التجربة ٢٤ فرخاً بعمر ٧-١٤ يوماً تراوحت اوزانهم بين ١٠٣-١٢٨ غم وقسمت على النحو الاتي:

مجموعة الافراخ الغير مجهدة (السيطرة)

١- تضمنت حقن المحلول الملحي الفسلجي (٥ مل/كغم ، في العضل) لستة أفراخ غير مجهدة ولمدة خمسة أيام متتالية.

٢- حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل لستة أفراخ غير مجهدة ولمدة خمسة أيام متتالية.

مجموعة الافراخ المجهدة (٥,٠٪ بيروكسيد الهيدروجين)

١- تضمنت حقن المحلول الملحي الفسلجي (٥ مل/كغم ، في العضل) لستة أفراخ مجهدة ولمدة خمسة أيام متتالية.

٢- حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل لستة أفراخ مجهدة ولمدة خمسة أيام متتالية.

وفي اليوم الخامس ، جمعت عينات الدم من الوريد الوداجي في انابيب اختبار لا تحوي على مانع تخثر الدم لأفراخ المجاميع سابقة الذكر وذلك لغرض الحصول على مصل الدم بفضله في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة / دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة واخذت العينات وحفظت بدرجة -١٨ م° لحين اجراء الفحوصات المختبرية الخاصة بوظائف الكبد (انزيم الفوسفات القاعدية Alkaline phosphatase) والكلية (الكرياتينين Creatinine وحامض اليوريك Uric acid).

٣-٥-١٢ التجربة الثانية عشرة: تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج

تضمنت هذه التجربة استخدام ٦٠ من أفراخ الدجاج وبعمر ٧-١٤ يوم تراوحت اوزانهم بين ٧٦-٩٦ غم و وزعت على قسمين:

القسم الاول تضمن أفراخ مجموعة السيطرة (الافراخ الغير مجهدة) التي حقنت بالكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وجمع الدم منها في ستة اوقات مختلفة هي ٠,٢٥ ، ٠,٥ ، ١ ، ٢ ، ٤ ، و ٢٤ ساعة بعد الحقن وبواقع خمسة أفراخ لكل وقت.

القسم الثاني تضمن أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) وحقنت بالكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل وجمع الدم منها في ستة اوقات مختلفة هي ٠,٢٥ ، ٠,٥ ، ١ ، ٢ ، ٤ ، و ٢٤ ساعة بعد الحقن وبواقع خمسة أفراخ لكل وقت.

وقيس تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم اذ جمعت عينات الدم للحصول على بلازما الدم لكل وقت من الاوقات المذكورة اعلاه بعد الحقن بالكيتورولاك والغاية من هذه التجربة هي للمقارنة بين تركيز الكيتورولاك في بلازما دم أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين والكشف عن تأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج.

تحضير المحاليل القياسية من الكيتورولاك

حضرت المحاليل القياسية من الكيتورولاك بتراكيز ٦ ، ١٢ ، ٢٤ ، ٤٨ ، ٩٦ و ١٩٢ مايكروغرام/مل بتخفيفه في الميثانول الحامضي Acidic methanol. بعد ذلك ، حُدد امتصاص الكثافة الضوئية Optical density باستعمال جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer عند طول موجي ٣١٩ نانومتر (Fegade *et al.*, 2009) وكان تصفير جهاز المطياف الضوئي باستخدام الميثانول الحامضي. تم استخدام منحنى خط الانحدار البسيط للمحاليل القياسية من الكيتورولاك لغرض تقدير تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم اذ كان عن معامل التحديد (R²) Coefficient of determination هو ٠,٩٨٥٨ (الملحق ٣). ثم قُدِّر تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لمجاميع الفراخ حسب المعادلة الآتية:

$$y = a + bx$$

اذ ان:

$$y = \text{الامتصاصية للكيتورولاك في عينات بلازما الدم عند طول موجي ٣١٩ نانوميتر}$$

$$a = \text{تقاطع المحور الرأسي Intercept والبالغ ٠,٢٨٢٧}$$

$$b = \text{الانحدار Slope والبالغ ٠,٠٠٨٧}$$

$$x = \text{تركيز الكيتورولاك (مايكروغرام/مل) المجهول في عينة بلازما الدم}$$

استخلاص عينات بلازما الدم وقياس تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم

تمت عملية الاستخلاص السائل-السائل Liquid-liquid extraction حسب الطريقة الآتية (Muralidharan *et al.*, 2013) بإضافة ١ مل من عامل الترسيب وهو ثلاثي كلورو حامض الخليك Trichloroacetic acid وبتركيز ١٠٪ إلى ١ مل من البلازما مع مزجها لمدة دقيقتين وبعد ذلك اخضع المحلول النهائي للطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة / دقيقة ولمدة ١٠ دقائق) وتم استخدام المادة الطافية Supernatant للفحص بجهاز المطياف الضوئي عند طول موجي ٣١٩ نانومتر لتحديد الكثافة الضوئية لكل عينة من عينات بلازما الدم المجهولة التركيز وصفر الجهاز باستخدام المحلول المكون من حامض ثلاثي كلورو الأسيتيك.

٣-٥-١٣ التجربة الثالثة عشر: قياس معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

احتسبت الحركة الدوائية للكيتورولاك وقيست بعد الكشف عن تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم من التجربة السابقة وفي الاوقات المختلفة باستخدام جهاز المطياف الضوئي لمجموعتي الأفراخ المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين كليهما وحُسبت معايير الحركة الدوائية ببرنامج PKSlower program والمدمج مع برنامج الاكسل Excel (Zhang *et al.*, 2010).

وقورنت معايير الحركة الدوائية مع نتائج البرنامج بالمعادلة الآتية:

١- ثابت معدل الطرح: وهي النسبة المئوية الثابتة من الدواء التي يتم طرحها من بلازما الدم في الساعة.

اذ ان ثابت معدل الطرح (ساعة) = ميل خط الانحدار $\times Slope$ ٢,٣٠٣

٢- عمر النصف للطرح: وتمثل المدة اللازمة بالساعة لانخفاض تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم بنسبة ٥٠٪.

عمر النصف للطرح = ٠,٦٩٣ / ثابت معدل الطرح

٣- حجم الانتشار: هو حجم سوائل الجسم الظاهرية التي تعمل على احتواء الدواء.

حجم الانتشار (لتر/كغم) = الجرعة (ملغم) / تركيز الدواء عند الوقت صفر

- ٤- التركيز الاعلى (مايكروغرام/مل): ويمثل اعلى تركيز للدواء في بلازما الدم في وقت محدد.
- ٥- الوقت الاعلى (ساعة): هو الوقت الذي يكون فيه تركيز الدواء اعلى مستوى في بلازما الدم.
- ٦- معدل وقت البقاء (ساعة): وهي المدة المتوقعة لبقاء الدواء في بلازما الدم.
- ٧- المنطقة تحت المنحنى: هي تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم في مدد زمنية مختلفة.
- المنطقة تحت المنحنى (مايكروغرام×ساعة/مل) = الجرعة (ملغم) / التصفية الكلية
- ٨- المنطقة تحت المنحنى الأني: وتمثل تركيز الدواء الموجود في بلازما الدم لحظة القياس.
- المنطقة تحت المنحنى الأني (مايكروغرام×ساعة/مل) = حجم الانتشار × (المنطقة تحت المنحنى الوقت-تركيز البلازما الدم) / ٢ / الجرعة (ملغم)
- ٩- التصفية الكلية: وهي قدرة اعضاء الجسم المختلفة على طرح وتصفية الدواء.
- التصفية الكلية (لتر/ساعة/كغم) = حجم الانتشار × ثابت الطرح

٦-٣ التحليل الاحصائي

٦-٣-١ البيانات المعلمية Parametric data

حُللت البيانات المعلمية لأكثر من ثلاث مجاميع احصائيا باستخدام تحليل التباين One-way analysis of variance ثم اخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الادنى Least significant difference (LSD) بينما تم تحليل المجموعتين المعلمية احصائيا (المزدوجة وغير المزدوجة) بوساطة اختبار Student's paired and Unpaired T-test (Bruning and Kintz, 1977; Katz, 2011; Petrie and Waston, 2013).

٦-٣-٢ البيانات غير المعلمية Non-parametric data

حللت البيانات غير المعلمية لأكثر من ثلاث مجاميع احصائيا باستخدام اختبار Kruskal-Wallis ومن ثم اخضاع كل مجموعتين على حدة لاختبار Mann-Whiney-U-test كما وحللت النسب المئوية إحصائيا باستخدام اختبار Fisher Exact probability Test (Bruning and Kintz, 1977; Katz, 2011; Petrie and Waston, 2013).

وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات جميعها عند مستوى معنوية (احتمالية) أقل من ٠.٠٥ (أ > ٠,٠٥).

الفصل الرابع

النتائج

Results

٤-١ التجربة الأولى: إحداث الإجهاد التأكسدي وقياس تركيز مضادات الأكسدة في بلازما دم الأفراخ المجهد وغير المجهد ببيروكسيد الهيدروجين

أدت المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين منذ اليوم الأول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمر الأفراخ بتركيز ٠,٥ ٪ في ماء الشرب إلى حدوث انخفاض معنوي في تركيز مضادات الأكسدة في بلازما الدم لهذه الأفراخ في الايام المقاسة وهي اليوم السابع والعاشر والرابع عشر وبنسبة ٣٩ ، ٢٩ و ٤١ ٪ على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي)(الجدول ١).

الجدول (١): تركيز مضادات الأكسدة في بلازما دم الأفراخ المجهد وغير المجهد ببيروكسيد الهيدروجين

تركيز مضادات الأكسدة في بلازما الدم مايكرومول/مل						
نسبة الانخفاض ٪	اليوم الرابع عشر	نسبة الانخفاض ٪	اليوم العاشر	نسبة الانخفاض ٪	اليوم السابع	المجموع
—	٠,١٠ ± ٠,١٧	—	٠,٠٥ ± ٠,١٧	—	٠,٠٦ ± ٠,١٨	مجموعة السيطرة
٤١	* ٠,١٠ ± ٠,١٠	٢٩	* ٠,٠٥ ± ٠,١٢	٣٩	* ٠,٠٩ ± ٠,١١	مجموعة بيروكسيد الهيدروجين

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لثمانية أفراخ في القيمة الواحدة

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهد) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهد) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

* القيمة تختلف معنوياً مقارنةً بمجموعة السيطرة المماثلة في نفس اليوم (المعاملة بماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $0,05 >$

نسبة الانخفاض = مجموعة السيطرة - مجموعة بيروكسيد الهيدروجين / مجموعة السيطرة × ١٠٠

٢-٤ التجربة الثانية: تحديد (الجف ٥٠) المسكنة للألم للكيترولوك باستخدام طريقة الصعود والنزول وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

حُدثت الجف ٥٠ للكيترولوك المسكنة للألم وكانت ٧,٧٩ ملغم/كغم من وزن الجسم عند الحقن في العضل وهي الجرعة اللازمة لتسكين الألم في ٥٠ ٪ من أفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) بعد ٣٠ دقيقة من الحقن بالكيترولوك (الجدول ٢).

بينما كانت الجف ٥٠ للكيترولوك المسكنة للألم هي ٦,٥٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عند الحقن في العضل وهي الجرعة اللازمة لتسكين الألم في ٥٠ ٪ من أفراخ الدجاج في مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٠,٥ ٪ في ماء الشرب) من خلال قياس الفولتية قبل وبعد الحقن بالكيترولوك بمدة ٣٠ دقيقة بواسطة استخدام جهاز المحفز الكهربائي (الجدول ٢).

وعند اجراء المقارنة بالنسبة للجف ٥٠ للكيترولوك في أفراخ مجموعة السيطرة وتلك المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين يلاحظ ان الإجهاد التأكسدي عمل على زيادة فعالية الكيترولوك المسكنة للألم في الأفراخ المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع مجموعة السيطرة بالتقليل من قيمة الجف ٥٠ للكيترولوك وبنسبة انخفاض بلغت ١٦ ٪ (الجدول ٢).

الجدول (٢): تحديد الجف ٥٠ المسكنة للألم للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

القياسات	النتيجة
مجموعة السيطرة	
الجف ٥٠ للكيتورولاك	٧,٧٩ ملغم/كغم ، في العضل
مدى الجرعة	١٣-٧ = ٦ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	١٣ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	١٠ ملغم/كغم
مقدار زيادة أو النقصان في الجرعة	٣ ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (XXOXOX)
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين	
الجف ٥٠ للكيتورولاك	٦,٥٨ ملغم/كغم ، في العضل
مدى الجرعة	١٣-٤ = ٩ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	١٣ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٤ ملغم/كغم
مقدار زيادة أو النقصان في الجرعة	٣ ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (XXOXXO)
نسبة الانخفاض في الجف ٥٠ المسكنة للألم للكيتورولاك	١٦ %

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ % الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

نسبة الانخفاض في الجف ٥٠ للكيتورولاك (%) = الجف ٥٠ (مجموعة السيطرة) - الجف ٥٠ (مجموعة

بيروكسيد الهيدروجين / الجف ٥٠ (مجموعة السيطرة) × ١٠٠

X : حدوث تسكين الألم بعد ٣٠ دقيقة من حقن الكيتورولاك

O : عدم حدوث تسكين الألم بعد ٣٠ دقيقة من حقن الكيتورولاك

٤- التجربة الثالثة: تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجم ٥٠) الحادة للكيتورولاك باستخدام طريقة الصعود والنزول (Dixon, 1980) وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

كانت الجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) هي ٢٦٢,٨٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في العضل مع ملاحظة موت أفراخ الدجاج في ٢٤ ساعة بعد الحقن بالكيتورولاك وسجلت علامات التسمم الحاد قبل الموت التي تمثلت بزيادة معدل التنفس ، تدلي الأجنحة ، نفش الريش ، الاختلاجات العصبية وفي النهاية حدوث الموت (الجدول ٣).

بينما كانت الجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٠,٥ ٪ في ماء الشرب) هي ٢٢٦,٣٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في العضل مع ملاحظة موت أفراخ الدجاج في ٢٤ ساعة بعد الحقن بالكيتورولاك وسجلت علامات التسمم الحاد قبل الموت التي تمثلت بالخمول ، ترنح ، الرقود ، زيادة معدل التنفس ، تدلي الأجنحة ، نفش الريش الاختلاجات العصبية ومن ثم الموت (الجدول ٣).

وعند إجراء المقارنة بالنسبة للجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة وتلك المعاملة بيروكسيد الهيدروجين يلاحظ ان الإجهاد التأكسدي عمل على زيادة السمية الحادة للكيتورولاك في الأفراخ المعاملة بيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع مجموعة السيطرة بالتقليل من قيمة الجم ٥٠ للكيتورولاك وبنسبة انخفاض بلغت ١٤ ٪ (الجدول ٣).

الجدول (٣): تحديد الجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

القياسات	النتيجة
مجموعة السيطرة	
الجم ٥٠ للكيتورولاك	٢٦٢,٨٠ ملغم/كغم ، في العضل
مدى الجرع	٤٠٠-٢٠٠ = ٢٠٠ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٤٠٠ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٣٠٠ ملغم/كغم
مقدار زيادة أو النقصان في الجرعة	١٠٠ ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (XXOOXX)
علامات التسمم الحاد	زيادة معدل التنفس ، تدلي الاجنحة ، نفش الريش ، الاختلاجات العصبية والموت
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين	
الجم ٥٠ للكيتورولاك	٢٢٦,٣٠ ملغم/كغم ، في العضل
مدى الجرع	٤٠٠-٢٠٠ = ٢٠٠ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٤٠٠ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٣٠٠ ملغم/كغم
مقدار زيادة أو النقصان في الجرعة	١٠٠ ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (XXOXOX)
علامات التسمم الحاد	خمول ، ترنح ، الرقود ، زيادة معدل التنفس ، تدلي الاجنحة ، نفش الريش الاختلاجات العصبية والموت
نسبة الانخفاض في الجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك	١٤ %

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥% الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

نسبة الانخفاض في الجم ٥٠ للكيتورولاك (%) = (الجم ٥٠ (مجموعة السيطرة) - الجم ٥٠ (مجموعة بيروكسيد الهيدروجين) / الجم ٥٠ (مجموعة السيطرة) × ١٠٠

X : حدوث الموت في أفراخ الدجاج
O : عدم حدوث الموت في أفراخ الدجاج

٤-٤ التجربة الرابعة: تحديد درجة الأمان للكيترولوك في أفراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها

بالاعتماد على التجربة الثانية (الجف ٥٠ المسكنة للألم) والتجربة الثالثة (الجم ٥٠ الحادة) للكيترولوك إذ كانت القيم في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) هي الجف ٥٠ ٧,٧٩ ملغم/كغم والجم ٥٠ تساوي ٢٦٢,٨٠ ملغم/كغم ، وبعدها طبقت معادلة المعيار العلاجي رياضياً (المعيار العلاجي = الجف ٥٠ / الجف ٥٠) وكانت النتيجة كالآتي (الجدول ٤):

المعيار العلاجي = ٣٤ (أي مضاعفة الجف ٥٠ أربعاً وثلاثين مرة لكي تقتل ٥٠ ٪ من أفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة).

وكذلك بالاعتماد على التجربة الثانية والتجربة الثالثة للكيترولوك في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠ ٪ في ماء الشرب) إذ كانت الجف ٥٠ هي ٦,٥٨ ملغم/كغم والجم ٥٠ تساوي ٢٢٦,٣٠ ملغم/كغم، طبقت معادلة المعيار العلاجي وكانت النتيجة كالآتي (الجدول ٤):

المعيار العلاجي = ٣٤ (أي مضاعفة الجف ٥٠ أربعاً وثلاثين مرة لكي تقتل ٥٠ ٪ من أفراخ الدجاج في مجموعة بيروكسيد الهيدروجين).

ويلاحظ من الجدول ٤ ان درجة الأمان للكيترولوك هي نفسها في مجموعتي السيطرة (ماء الشرب العادي) وتلك المجهددة ببيروكسيد الهيدروجين.

الجدول (٤): فحص درجة الأمان للكيترولوك في أفراخ الدجاج وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها

مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠ ٪ في ماء الشرب)	مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي)	المعايير
٣٤	٣٤	المعيار العلاجي

المعيار العلاجي T.I. = الجف ٥٠ / الجف ٥٠

٤-٥ التجربة الخامسة: قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم Dose-response relationship للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

أدى حقن الكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) بجرعة ٣,٥ ، ٧ و ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل (التي تمثل الجف ٢٥ ، الجف ٥٠ و الجف ١٠٠ للكيتورولاك على التوالي) إلى تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٣٣,٣٣ ، ٥٠ و ١٠٠ ٪ على التوالي ورافقت ذلك زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالكيتورولاك وزيادة في التغير في الفولتية المحفزة للألم وبصورة معتمدة على الجرعة من الكيتورولاك وكانت زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالكيتورولاك بصورة معنوية عند جرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل (الجدول ٥).

وسبب حقن الكيتورولاك في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين (بتركيز ٠,٥ ٪ في ماء الشرب) بجرعة ٣,٥ ، ٧ و ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل زيادة تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٥٠ ، ١٠٠ و ١٠٠ ٪ على التوالي ورافقت ذلك زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالكيتورولاك وزيادة في التغير في الفولتية المحفزة للألم وبصورة معتمدة على الجرعة من الكيتورولاك وكانت زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالكيتورولاك بصورة معنوية عند جرعة ٧ و ١٤ ملغم/كغم ، في العضل (الجدول ٥).

ويبين الجدول ٥ أن حقن الكيتورولاك وأدى إلى زيادة تسكين ألم الأفراخ في المجاميع التي عانت من الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين (٠,٥ ٪ في ماء الشرب) عند مقارنتها مع مجاميع السيطرة (ماء الشرب العادي).

الجدول (٥): قياس علاقة الاستجابة بالجرعة المسكنة للألم للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

الجرع (ملغم /كغم في العضل)	تسكين الألم %	الفولتية قبل الحقن (فولت)	الفولتية بعد الحقن (فولت)	التغير في الفولتية (فولت)
مجموعة السيطرة				
٣,٥	٣٣,٣٣ (٦/٢)	٠,٦٣ ± ٩,٠٠	٠,٧٦ ± ٩,٥٠	٠,٣٤ ± ٠,٥٠
٧	٥٠ (٦/٣)	٠,٠٠ ± ١٠,٠٠	٠,٦٣ ± ١١,٠٠	٠,٤٨ ± ١,٠٠
١٤	١٠٠ (٦/٦) ^{أ*}	٠,٢٦ ± ١٠,٠٠	٠,٣٣ ± ١١,٦٧ ^{#*}	٠,٣٣ ± ١,٦٧ [*]
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين				
٣,٥	٥٠ (٦/٣)	٠,٠٠ ± ١٠,٠٠	٠,٥٤ ± ١١,١٧	٠,٥٤ ± ١,١٧
٧	١٠٠ (٦/٦) ^{أ*}	٠,٢١ ± ٩,٦٧	٠,٣٣ ± ١١,٣٣ [#]	٠,٢١ ± ١,٦٦ ⁺
١٤	١٠٠ (٦/٦) [*]	٠,٤٩ ± ٩,٦٧	٠,٦٧ ± ١٢,٥٠ [#]	٠,٢١ ± ٢,٨٣ ⁺

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

* تختلف معنوياً عن مجموعة الجرعة ٣,٥ ملغم/كغم، في العضل التي تمثل الجف ٢٥ للدواء عند مستوى معنوية $0,05 >$

أ تختلف معنوياً عن مجموعة الجرعة ٧ ملغم/كغم، في العضل التي تمثل الجف ٥٠ للدواء عند مستوى معنوية $0,05 >$

تختلف معنوياً عن الفولتية قبل الحقن في المجموعة نفسها عند مستوى معنوية $0,05 >$

+ تختلف معنوياً عن مجموعة الجرعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $0,05 >$

٦-٤ التجربة السادسة: مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

أدى حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل في أفراخ مجموعة الافراخ غير المجهد (المعاملة بماء الشرب العادي) إلى تسكين ألم الأفراخ في الأوقات ١٥ ، ٣٠ ، و ٦٠ دقيقة بعد الحقن بالكيتورولاك وبصورة معتمدة على الوقت وكان تسكين الألم بصورة معنوية في الاوقات ٣٠ و ٦٠ دقيقة بعد الحقن بالكيتورولاك بمقارنة الفولتية بعد الحقن مع الفولتية قبل الحقن في الوقت نفسه لمجموعة الافراخ الغير مجهدة فضلا عن زيادة المعنوية في التغير في الفولتية ولم يلاحظ وجود فرق معنوي في الفولتية بعد الحقن مقارنة مع قبل الحقن في الوقت ١٢٠ دقيقة (الجدول ٦) .

بينما أدى حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠ ٪ في ماء الشرب) إلى تسكين ألم الأفراخ في الأوقات ١٥ ، ٣٠ ، ٦٠ ، و ١٢٠ دقيقة بعد الحقن بالكيتورولاك وبصورة معتمدة على الوقت وكان تسكين الألم بصورة معنوية في الأوقات ٣٠ و ٦٠ دقيقة بعد الحقن بالكيتورولاك بمقارنة الفولتية بعد الحقن مع الفولتية قبل الحقن في الوقت نفسه لمجموعة الافراخ المجهدة بيروكسيد الهيدروجين فضلا عن زيادة المعنوية في التغير في الفولتية (الجدول ٦).

ويلاحظ من الجدول ٦ أن حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل واجراء المقارنة في أفراخ مجموعة الافراخ الغير مجهدة وتلك الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين ان افضل وقت لتسكين الألم في الأفراخ هو الوقت بعد ٣٠ دقيقة من الحقن بالكيتورولاك بالمقارنة الفولتية بعد الحقن والتغير في الفولتية للمجموعتين عند الوقت ٣٠ بعد حقن الكيتورولاك.

الجدول (٦): مقارنة العلاقة بين الاستجابة المسكنة للألم والوقت للكيوتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

الأوقات بعد الحقن (دقيقة)	الفولتية قبل الحقن (فولت)	الفولتية بعد الحقن (فولت)	التغير في الفولتية (فولت)
مجموعة السيطرة			
١٥	٠,٥٢ ± ١١,٠٠	٠,٣٣ ± ١١,٣٣	٠,٢١ ± ٠,٣٣
٣٠	٠,١٧ ± ٩,٨٣	٠,٣٤ ± ١٢,٥٠	٠,٢١ ± ٢,٦٧ *
٦٠	٠,٣٣ ± ١٠,٣٣	٠,٤٢ ± ١١,٦٧	٠,٢٢ ± ١,٣٤ ^أ *
١٢٠	٠,٤٠ ± ١٠,٨٣	٠,٤٠ ± ١٠,٨٣	٠,٠٠ ± ٠,٠٠ ^{أب}
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين			
١٥	٠,٤٥ ± ١٠,٠٠	٠,٥٢ ± ١١,٠٠	٠,١٧ ± ١,٠٠ ⁺
٣٠	٠,٢٢ ± ٩,٥٠	٠,٢١ ± ١٣,٦٧ ^{+#*}	٠,٣١ ± ٤,١٧ ^{++*}
٦٠	٠,٢١ ± ٩,٦٧	٠,٣٣ ± ١١,٣٣ ^{#^أ}	٠,٢١ ± ١,٦٦ ^{*^أ}
١٢٠	٠,٥٦ ± ٩,٣٣	٠,٦٠ ± ١٠,٨٣ ^أ	٠,٣٤ ± ١,٥٠ ^{+^أ}

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقن الكيوتورولاك بجرعة تمثل الجف ١٠٠ له (١٤ ملغم/كغم ، في العضل) وقياس تسكين الألم بواسطة جهاز التحفيز الكهربائي

* تختلف معنوياً عن مجموعة الوقت بعد ١٥ دقيقة من الحقن عند مستوى معنوية $>0,05$

أ تختلف معنوياً عن مجموعة الوقت بعد ٣٠ دقيقة من الحقن عند مستوى معنوية $>0,05$

ب تختلف معنوياً عن مجموعة الوقت بعد ٦٠ دقيقة من الحقن عند مستوى معنوية $>0,05$

تختلف معنوياً عن الفولتية قبل الحقن في المجموعة نفسها عند مستوى معنوية $>0,05$

+ تختلف معنوياً عن مجموعة الجرعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $>0,05$

٧-٤ التجربة السابعة: قياس الفاعلية الخافضة للحمى للكتيرولاك والمحدثة بخميرة الخبز Baker's yeast وتأثير الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

٧-٤-أ إحداث الحرارة بحقن خميرة الخبز في الخلب

وأدى حقن خميرة الخبز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم في الخلب في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى حدوث ارتفاع تدريجي لدرجة حرارة الجسم لأفراخ الدجاج وكان أعلى ارتفاع لدرجة حرارة الجسم لأفراخ الدجاج وبصورة معنوية بعد ٣ و ٤ ساعات من حقن خميرة الخبز بالمقارنة مع درجة الحرارة قبل الحقن في المجموعة نفسها. وأدى حقن خميرة الخبز إلى حدوث ارتفاع معنوي لدرجة حرارة بعد ٢ ، ٣ و ٤ ساعات وبصورة أعلى في أفراخ مجموعة السيطرة عند مقارنتها مع تلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين (الجدول ٧-أ).

الجدول (٧-أ): قياس الفاعلية الرافعة للحرارة والمحدثة عن طريق حقن خميرة الخبز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

المجاميع	الحرارة (درجة سيليزية) قبل الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ساعة واحدة من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ساعتين من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ثلاث ساعات من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد أربع ساعات من الحقن
مجموعة السيطرة					
المحلل الملحي الفسلجي	±٤٠,٣٧ ٠,٢٩	±٤٠,٥٢ ٠,٤٠	±٤١,٠٥ ٠,٢٠	±٤٠,٧٥ ٠,٢١	±٤١,٠٨ ٠,٢٧
خميرة الخبز	٤٠,٩٠ ٠,٢٧±	±٤٠,٠٢ ٠,٣٦	±٤٠,٥٥ ٠,٣٤	±٤١,٢٣ ٠,٢٥#	±٤١,٨٢ ٠,١٣#*
مجموعة ببيروكسيد الهيدروجين					
المحلل الملحي الفسلجي	±٤١,٠٨ ٠,٢١	±٤١,٠٧ ٠,١٠	±٤٠,٨٧ ٠,٠٨	±٤٠,٦٨ ٠,١١	±٤٠,٩٣ ٠,١٥
خميرة الخبز	٣٩,٣٣ ٠,٢٧±	±٣٩,٦٧ ٠,٢٣*	±٣٩,٤٠ ٠,٣٢+*	±٤٠,٢٧ ٠,٢٣+#	±٤٠,٤٢ ٠,٢٩+#

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة ببيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها. حُقن المحلول الملحي الفسلجي (٥ مل /كغم) ، في الخلب بينما حُقنت خميرة الخبز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم ، في الخلب * تختلف معنوياً عن مجموعة المحلول الملحي الفسلجي في العمود نفسه عند مستوى معنوية $0.05 >$ ، # تختلف معنوياً عن درجة الحرارة قبل الحقن في الصف نفسه عند مستوى معنوية $0.05 >$ ، + تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $0.05 >$ ،

٤-٧-ب- مقارنة التأثير الخافض للحمى للكيثورولاك والمحدثة بخميرة الخباز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهددة بيروكسيد الهيدروجين

أدى حقن الكيثورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل لأفراخ مجموعة السيطرة والمجموعة المجهددة بيروكسيد الهيدروجين إلى التخفيض المعنوي لدرجة حرارة الجسم بعد ٣ و ٤ ساعات من حقن خميرة الخباز (١٣٥ ملغم/كغم في الخلب) بالمقارنة مع درجة الحرارة قبل الحقن في المجموعة نفسها وكان أفضل وقت للكيثورولاك الذي عمل على تخفيض درجة الحرارة هو بعد ١ ، ٢ و ٤ ساعات من حقن خميرة الخباز عند مقارنة مجموعة بيروكسيد الهيدروجين بمجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) (الجدول ٧-ب).

الجدول (٧-ب): مقارنة التأثير الخافض للحمى للكيثورولاك والمحدثة بخميرة الخباز لأفراخ الدجاج في مجموعة السيطرة والمجموعة المجهددة بيروكسيد الهيدروجين

المجاميع	الحرارة (درجة سيليزية) قبل الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ساعة واحدة من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ساعتين من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد ثلاث ساعات من الحقن	الحرارة (درجة سيليزية) بعد أربع ساعات من الحقن
مجموعة السيطرة					
خميرة الخباز	٤٠,٩٠ ٠,٢٧±	±٤٠,٠٢ ٠,٣٦	±٤٠,٥٥ ٠,٣٤	±٤١,٢٣ ٠,٢٥	±٤١,٨٢ ٠,١٣
الكيثورولاك	٤٠,٦٧ ٠,١٣±	±٤٠,٧٢ ٠,١٧	±٤٠,٧٢ ٠,١٦*	±٣٩,٥٥ ٠,٤٣*	±٣٩,١٢ ٠,٤٤**
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين					
خميرة الخباز	٣٩,٣٣ ٠,٢٧±	±٣٩,٦٧ ٠,٢٣	±٣٩,٤٠ ٠,٣٢	±٤٠,٢٧ ٠,٢٣	±٤٠,٤٢ ٠,٢٩
الكيثورولاك	±٤٠,٢٢ ٠,٢٥	±٣٩,٥٨ ٠,٥٤+	±٣٩,٨٨ ٠,٣٦+	±٣٩,١٥ ٠,٢٦*	±٣٨,٤٣ ٠,٢٠+**

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهددة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهددة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقنت خميرة الخباز بجرعة ١٣٥ ملغم/كغم ، في العضل في المجاميع كافة بينما حُقن الكيثورولاك بجرعة تمثل الجف.١٠٠ له وهي ١٤ ملغم/كغم ، في العضل

* تختلف معنوياً عن مجموعة خميرة الخباز في العمود نفسه عند مستوى معنوية $>0,05$.

تختلف معنوياً عن درجة الحرارة قبل الحقن في الصف نفسه عند مستوى معنوية $>0,05$.

+ تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $>0,05$.

٨-٤ التجربة الثامنة: قياس الفاعلية المضادة للالتهاب للكيترولوك وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج

٨-٤-أ إحداث الالتهاب عن طريق حقن الفورمالديهايد في باطن القدم لأفراخ الدجاج

تسبب حقن الفورمالديهايد بحجم حقن ٠.٠٥ مل بتركيز ٠,١ ٪ في باطن القدم لأفراخ الدجاج بحدوث الالتهاب بالزيادة المعنوية في سمك القدم بعد الحقن مقارنة مع سمكها قبل حقن الفورمالديهايد فضلا عن زيادة المعنوية في التغير في سمك القدم لمجموعة الفورمالديهايد مقارنة مع التغير في سمك القدم لمجموعة المحلول الملحي الفسلجي المحقونة بحجم حقن ٠,٠٥ مل في باطن قدم الأفراخ الجدول (٨-أ).

الجدول (٨-أ): قياس الفاعلية الالتهابية والمحدثة عن طريق حقن الفورمالديهايد في باطن القدم في أفراخ الدجاج

المجاميع	سمك القدم (مم) قبل الحقن	سمك القدم (مم) بعد الحقن	التغير في سمك القدم
مجموعة السيطرة			
المحلول الملحي الفسلجي	٠,١٦ ± ٨,٨٧	٠,١٣ ± ٩,٠٤	٠,٠٥ ± ٠,١٧
الفورمالديهايد	٠,١٨ ± ٨,٦٥	٠,١٦ ± ٩,٢٨ #	٠,١٣ ± ٠,٦٣ *
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين			
المحلول الملحي الفسلجي	٠,١٨ ± ٩,٢٩	٠,١٩ ± ٩,٥٤	٠,٠٤ ± ٠,٢٥
الفورمالديهايد	٠,٤٠ ± ٨,٧٥	٠,٣٣ ± ٩,٥٢ #	٠,٠٨ ± ٠,٧٧ *

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقن المحلول الملحي الفسلجي (٠,٠٥ مل) في باطن القدم لمجموعة المحلول الملحي الفسلجي بينما حُقن الفورمالديهايد (٠,٠٥ مل بتركيز ٠,١ ٪) في باطن القدم لمجموعة الفورمالديهايد

* تختلف معنوياً عن مجموعة المحلول الملحي الفسلجي عند مستوى معنوية $> 0,05$

تختلف معنوياً عن سمك القدم قبل الحقن عند مستوى معنوية $> 0,05$

٤-٨-ب الفاعلية المضادة للالتهاب للكيورتولاك والمحدثة بالفورمالديهايد في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

وأدى حقن الكيورتولاك إلى التقليل المعنوي من الالتهاب الناتج من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم لأفراخ مجموعة السيطرة الموجبة المحقونة بالفورمالديهايد في مجموعتي الأفراخ المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين بالتقليل المعنوي من سمك القدم بعد الحقن مقارنة مع سمكها قبل الحقن في المجموعة نفسها فضلا عن التقليل المعنوي من التغيير في سمك القدم مقارنة مع التغيير في سمك القدم لأفراخ مجموعة السيطرة الموجبة المحقونة بالفورمالديهايد (الجدول ٩-ب). وعند اجراء المقارنة في الجدول ٩-ب يتضح ان الكيورتولاك كان افضل من حيث الفاعلية المضادة للالتهاب المحدث نتيجة حقن الفورمالديهايد في باطن القدم لأفراخ الدجاج في المجموعة المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين اذ كانت الفاعلية المضادة للالتهاب بنسبة ٨١٪ بينما كانت فاعليته المضادة للالتهاب ٧٣٪ في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي).

الجدول (٨-ب): الفاعلية المضادة للالتهاب للكيورتولاك والمحدثة بالفورمالديهايد في أفراخ الدجاج المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين

الفاعلية المضادة للالتهاب %	التغير في سمك القدم	سمك القدم (مم) بعد الحقن	سمك القدم (مم) قبل الحقن	المجاميع
مجموعة السيطرة				
_____	٠,١٣ ± ٠,٦٣	# ٠,١٦ ± ٩,٢٨	٠,١٨ ± ٨,٦٥	الفورمالديهايد
-				
٧٣	* ٠,٠٤ ± ٠,١٧	٠,١١ ± ٨,٥٠	٠,١٢ ± ٨,٣٣	الكيورتولاك
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين				
_____	٠,٠٨ ± ٠,٧٧	# ٠,٣٣ ± ٩,٥٢	٠,٤٠ ± ٨,٧٥	الفورمالديهايد
-				
٨١	+* ٠,٠٣ ± ٠,١٥	+## ٠,١٣ ± ٩,٤٨	٠,١٥ ± ٩,٣٣	الكيورتولاك

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لسته أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهزة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهزة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها. حُقن الكيورتولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد

قيس سمك القدم قبل حقن الفورمالديهايد ومن ثم حقن الفورمالديهايد بحجم حقن ٠,٠٥ مل (٠,١%) في باطن القدم وقياس سمك القدم بعد ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد
 * تختلف معنوياً عن مجموعة الفورمالديهايد المحقونة بالفورمالديهايد في باطن القدم عند مستوى معنوية $>0,05$
 # تختلف معنوياً عن سمك القدم قبل الحقن في المجموعة نفسها عند مستوى معنوية $>0,05$
 + تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $>0,05$

٩-٤ التجربة التاسعة: تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم والنمومة للكيثامين و الكيتورولاك

٩-٤-أ تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم للكيثامين و الكيتورولاك

يلاحظ من الجدول ٩-أ ان مجموعة أفراخ الدجاج المجهدة المحقونة بالكيثامين لوحده انتجت تسكيناً للألم وبصورة معنوية عند مقارنة الفولتية بعد الحقن مع الفولتية قبل الحقن بينما لم يؤد الكيثامين إلى تسكين الألم معنوياً عند أفراخ مجموعة السيطرة.

وأدى حقن الكيتورولاك مع الكيثامين على زيادة المعنوية في الفعالية المسكنة من الألم للكيثامين عند مقارنة الفولتية بعد الحقن مع الفولتية قبل حقن الأدوية في أفراخ مجموعة السيطرة وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين كليهما وكانت افضل زيادة معنوية في تسكين الألم هي عند اعطاء الكيتورولاك مع الكيثامين في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين بالنسبة للفولتية بعد الحقن فضلا عن التغير في الفولتية.

الجدول (٩-أ): تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المسكنة للألم للكيثامين والكيتورولاك

التغير في الفولتية	الفولتية بعد الحقن	الفولتية قبل الحقن	المجاميع
مجموعة السيطرة			
٠,٣١ ± ١,٦٦	٠,٦١ ± ١٥,٣٣	٠,٧٦ ± ١٣,٦٧	الكيثامين
* ٠,٤٣ ± ٣,٥٠	# ٠,٤٠ ± ١٣,٨٣	٠,٢١ ± ١٠,٣٣	الكيثامين والكيتورولاك
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين			
+ ٠,٦١ ± ٣,٦٧	# ٠,٦١ ± ١٣,٦٧	٠,١٣ ± ١٠,٠٠	الكيثامين
+* ٠,٢٦ ± ٥,٠٠	# ٠,٤٢ ± ١٥,٣٣	٠,٣٣ ± ١٠,٣٣	الكيثامين والكيتورولاك

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥% الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.
 أعطي الكيثامين والكيتورولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي قبل ٣٠ دقيقة من تقييم تسكين الألم

- * تختلف معنوياً عن مجموعة الكيتامين عند مستوى معنوية $> 0,05$.
 # تختلف معنوياً عن الفولتية قبل الحقن عند مستوى معنوية
 + تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $> 0,05$.

٩-٤-ب تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المنومة للكيتامين و الكيتورولاك

بدأ حدوث النوم في أفراخ الدجاج بعد دقيقتين إلى ثلاث دقائق من حقن الكيتامين وحده او مع الكيتورولاك في مجموعتي أفراخ السيطرة وتلك المجهددة ببيروكسيد الهيدروجين واستغرقت مدة النوم بحدود ١٠-١٢ دقيقة وكانت مدة الإفاقة من النوم بحدود ١٦-٢٤ دقيقة ولم يؤد حقن الكيتورولاك مع الكيتامين إلى حدوث تغير معنوي في وقت بدأ النوم ومدتي النوم والإفاقة في مجموعة بيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع أفراخ مجموعة السيطرة (الجدول ٩-٩-ب).

جدول (٩-ب): تأثير الإجهاد التأكسدي على الفعالية المنومة للكيتامين و الكيتورولاك

المجاميع	بدأ النوم (دقيقة)	مدة النوم (دقيقة)	مدة الإفاقة (دقيقة)
مجموعة السيطرة			
الكيتامين	$0,60 \pm 3,17$	$1,42 \pm 12,17$	$2,04 \pm 16,50$
الكيتامين و الكيتورولاك	$0,22 \pm 2,50$	$2,23 \pm 12,00$	$3,55 \pm 19,33$
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين			
الكيتامين	$0,33 \pm 3,67$	$1,02 \pm 10,67$	$1,38 \pm 24,50$ +
الكيتامين و الكيتورولاك	$0,31 \pm 2,83$	$0,42 \pm 10,67$	$1,00 \pm 21,00$

القيم عبارة عن المعدل \pm الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهددة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهددة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

أعطي الكيتامين و الكيتورولاك بجرعة ٢٥ و ١٤ ملغم/كغم في العضل على التوالي
 + تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $> 0,05$.

٤-١٠ التجربة العاشرة: قياس الفعالية المسكنة للألم للكينتورولاك عند إعطائه لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

أدى حقن الكينتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة وتلك المجهددة بيروكسيد الهيدروجين ولمدة خمسة أيام متتالية إلى تسكين الألم عند أفراخ الدجاج في كل الأيام الخمسة المقاسة بقياس التغير في الفولتية في المجموعتين كلتيهما.

ويلاحظ من الجدول ١٠ ان تسكين الألم الناتج من حقن الكينتورولاك لم يتغير بصورة معنوية في الأيام الخمسة من القياس في المجموعة نفسها بينما ازدادت الفعالية المسكنة من الألم للكينتورولاك في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع أفراخ مجموعة السيطرة في اليوم المحدد وفي الأيام الخمسة من القياس.

الجدول (١٠): قياس الفعالية المسكنة للألم للكينتورولاك عند إعطائه لمدة خمسة أيام

متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

المجاميع	الأيام (التغير في الفولتية)				
	الاول	الثاني	الثالث	الرابع	الخامس
مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي)					
الكينتورولاك	٠,١٧ ± ١,١٧	٠,٤٩ ± ١,٦٧	٠,١٧ ± ١,١٧	٠,٢١ ± ١,٣٣	٠,٢١ ± ١,١٧
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٠,٥ ٪ في ماء الشرب)					
الكينتورولاك	٠,٠٠ ± ٢,٠٠	٠,١٧ ± ١,٨٣	٠,٠٠ ± ٢,٠٠	٠,١٧ ± ٢,١٧	٠,١٧ ± ١,٨٣

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لسته أفراخ في المجموعة الواحدة

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهددة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهددة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقن الكينتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل وقياس الفولتية بعد ٣٠ دقيقة من الحقن في الأيام الخمسة كلها من القياس

+ تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية >٠,٠٥

١١-٤ التجربة الحادية عشرة: التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكتيتورولاك لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

وأدى حقن الكيتورولاك (بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل) لمدة خمسة أيام متتالية إلى حدوث زيادة في أنزيم الفوسفات القاعدية و الكرياتينين و حامض اليوريك في المجموعة المحقونة بالكتيتورولاك مقارنة مع مجموعة السيطرة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي في المجموعة نفسها المقاسة (الجدول ١١).

بينما سبب حقن الكيتورولاك لمدة خمسة أيام متتالية إلى حدوث زيادة معنوية في أنزيم الفوسفات القاعدية و الكرياتينين و حامض اليوريك في مجموعة بيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) المحقونة بالكتيتورولاك (الجدول ١١).

الجدول (١١): التحليل الكيموحيوي لعينات مصل الدم لأفراخ الدجاج المعاملة بالكتيتورولاك لمدة خمسة أيام متتالية وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

المجاميع	انزيم الفوسفات القاعدية (وحدة دولية/١٠٠ مل)	كرياتينين (ملغم/ديسلتر)	حامض اليوريك (ملغم/ديسلتر)
مجموعة السيطرة			
المحلول الملحي الفسلجي	١,٢١ ± ١٠٨,٨٢	٠,٢٠ ± ٠,٩٢	٥,١٨ ± ٦١,٣٤
الكتيتورولاك	١,٠٢ ± ١١١,١٧	٠,١٨ ± ١,٢٢	٧,٤٥ ± ٧٠,٣٧
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين			
المحلول الملحي الفسلجي	١,٩٧ ± ١٠٧,١١	٠,١٢ ± ٠,٩٦	٦,٦٨ ± ٥٩,٤٣
الكتيتورولاك	⁺ ١,٢٤ ± ١١٦,٦٢	⁺ ٠,٧٤ ± ٣,٢٨	⁺ ٢,٢٩ ± ٩٠,٥٤

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهد) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهد) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل لمدة خمسة أيام متتالية

* تختلف معنوياً عن مجموعة المحلول الملحي الفسلجي في المجموعة نفسها عند مستوى معنوية $> 0,05$

+ تختلف معنوياً عن المجموعة المماثلة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $> 0,05$

٤-١٢ التجربة الثانية عشرة: تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج

لوحظ وجود ارتفاع معنوي في تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لمجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة بمجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) وكان تركيز الكيتورولاك عند حقنه بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل في مجموعة السيطرة وفي أوقات مختلفة ٠,٢٥ و ٠,٥ و ١ و ٢ و ٤ و ٢٤ ساعة هو ١١٠,٣٨ ، ١٨١,٤٦ ، ٦٦,٢٤ ، ١٣,٠٨ ، ١٠,١١ و ٤,١٢ مايكروغرام/مل على التوالي بينما ارتفع تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لمجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إذ أصبحت التراكمات ٢٥٠,٨٨ ، ١٣٦,٤٥ ، ٢٤,٠٣ ، ١٠٢,٠٣ ، ٣٩,١٣ ، ١٩,٥٥ و ٦,٥٥ مايكروغرام/مل على التوالي وبنسبة زيادة هي ٢٤ ، ٣٨ ، ٥٤ ، ١٩٩ ، ٩٣ و ٥٩ ٪ على التوالي وكان هذا الارتفاع في تركيز الكيتورولاك لمجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين معنويا في الاوقات بعد ٠,٥ ، ١ ، ٢ و ٤ ساعة من حقن الكيتورولاك (الجدول ١٢) و (الشكل ١).

الجدول (١٢): تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج

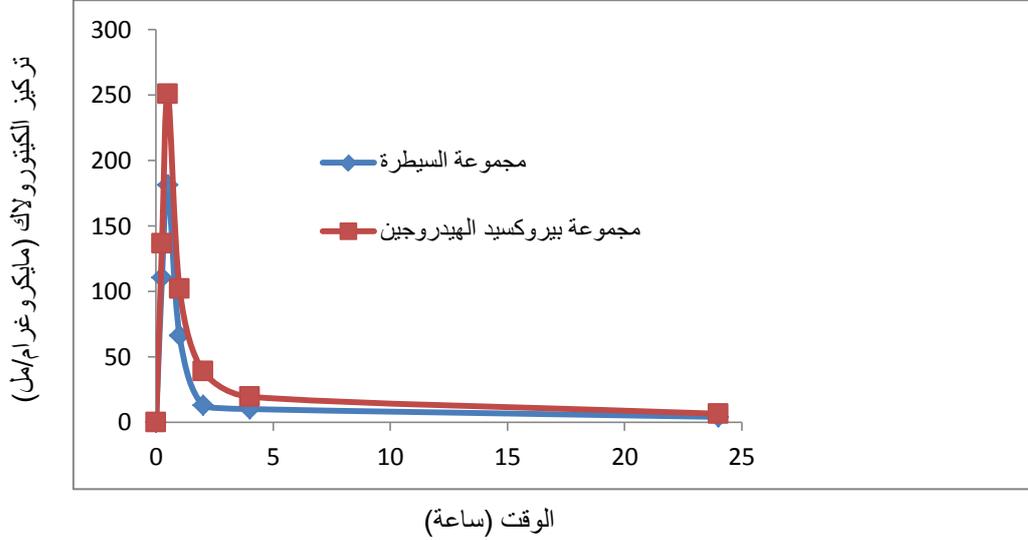
الوقت (ساعة)	مجموعة السيطرة	مجموعة بيروكسيد الهيدروجين	تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في البلازما (%) ⁺
٠,٢٥	١١٠,٣٨ ± ٦,٦٧	١١٠,٠٠ ± ١٣٦,٤٥	٢٤
٠,٥	١٨١,٤٦ ± ١٠,٥٥	٢١,٤٩ ± ٢٥٠,٨٨*	٣٨
١	٦٦,٢٤ ± ١٠,٠٣	٨,١٠ ± ١٠٢,٠٣*	٥٤
٢	١٣,٠٨ ± ٠,٤١	٥,٩٧ ± ٣٩,١٣*	١٩٩
٤	١٠,١١ ± ٢,١٦	٢,٣٥ ± ١٩,٥٥*	٩٣
٢٤	٤,١٢ ± ١,٣٥	١,٤١ ± ٦,٥٥	٥٩

القيم عبارة عن المعدل ± الخطأ القياسي (٥ أفراخ/الوقت المقاس)

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

حُقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم ، في العضل

* تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) عند مستوى معنوية $>0,05$ ،
⁺ تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في البلازما (%) = مجموعة بيروكسيد الهيدروجين -
 مجموعة السيطرة / مجموعة السيطرة $\times 100$



الشكل (١): تأثير الإجهاد التأكسدي على تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج

١٣-٤ التجربة الثالثة عشر: قياس معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

كانت معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك المحقونة بجرعة ١٤ ملغم/كغم في العضل لمجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) هي المنطقة تحت المنحنى $400,72$ مايكروغرام \times ساعة/مل ، والمنطقة تحت المنحنى الآني $5251,36$ مايكروغرام \times ساعة/مل ، التركيز الأعلى $181,46$ مايكروغرام/مل وثابت معدل الطرح $0,049$ ساعة^{-١} بينما عمل الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين على زيادة في هذه المعايير لتصبح $636,90$ مايكروغرام \times ساعة/مل ، $6231,07$ مايكروغرام \times ساعة/مل ، $250,88$ مايكروغرام/مل و $0,070$ ساعة^{-١} وبنسبة زيادة 59 ، 19 ، 38 ، 43 % على التوالي الجدول (١٣).

وكانت معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك في مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) والمتمثلة بمعدل وقت البقاء في بلازما الدم $13,10$ ساعة ، عمر نصف الطرح من بلازما الدم

١٤,٠٣ ساعة ، حجم الانتشار ٠,٧١ لتر/كغم والتصفية الكلية ٠,٠٣٥ لتر/ساعة/كغم وسبب الإجهاد التأكسدي المحدث بيروكسيد الهيدروجين نقصاناً في هذه المعايير لتصبح ٩,٧٨ ساعة ، ٩,٨٤ ساعة ، ٠,٣١ لتر/كغم و ٠,٠٢٢ لتر/ساعة/كغم وبنسبة نقصان بلغت ٢٥ ، ٣٠ ، ٥٦ ، و ٣٧ ٪ على التوالي (الجدول ١٣).

الجدول (١٣): معايير الحركية الدوائية للكيترولوك وتأثير الإجهاد التأكسدي فيها في أفراخ الدجاج

معايير الحركية الدوائية	الوحدات	مجموعة السيطرة	مجموعة بيروكسيد الهيدروجين	زيادة او النقصان في المعايير (%) ⁺
المنطقة تحت المنحنى	(ميكروغرام × ساعة/مل)	٤٠٠,٧٢	٦٣٦,٩٠	٥٩ ↑
المنطقة تحت المنحنى الأني	(ميكروغرام × ساعة/مل)	٥٢٥١,٣٦	٦٢٣١,٠٧	١٩ ↑
التركيز الأعلى	(ميكروغرام/مل)	١٨١,٤٦	٢٥٠,٨٨	٣٨ ↑
ثابت معدل الطرح	(ساعة ^{-١})	٠,٠٤٩	٠,٠٧٠	٤٣ ↑
الوقت الأعلى	(ساعة)	٠,٥	٠,٥	٠
معدل وقت البقاء	(ساعة)	١٣,١٠	٩,٧٨	٢٥ ↓
عمر النصف	(ساعة)	١٤,٠٣	٩,٨٤	٣٠ ↓
حجم الانتشار	(لتر/كغم)	٠,٧١	٠,٣١	٥٦ ↓
التصفية الكلية	(لتر/ساعة/كغم)	٠,٠٣٥	٠,٠٢٢	٣٧ ↓

اعطي أفراخ مجموعة السيطرة (الأفراخ الغير مجهدة) ماء الشرب العادي بينما اضيف بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ الى ماء الشرب لمجموعة بيروكسيد الهيدروجين (الأفراخ المجهدة) منذ اليوم الاول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها.

+ تأثير الإجهاد التأكسدي على معايير الحركية الدوائية للكيترولوك في البلازما (%) = مجموعة بيروكسيد الهيدروجين - مجموعة السيطرة / مجموعة السيطرة × ١٠٠

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

ان الهدف من الدراسة الحالية هو المقارنة والكشف عن الفعالية الدوائية للكيثورولاك وهي الفعالية المسكنة للألم والخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب عند أفراخ الدجاج المجهد وغير المجهد ببيروكسيد الهيدروجين وكذلك التحري عن مدى تأثير الإجهاد التأكسدي على هذه الفعالية الدوائية فضلا عن التعرف على الحركية الدوائية وتركيز الكيثورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج ومدى تغيرها في حالة الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين.

ويعد الكيثورولاك من اهم مسكنات الألم والتي ينتمي إلى الجيل الاول من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية و يمتلك فعالية دوائية مسكنة للألم وخافضة للحرارة ومضادة للالتهاب وتكون ميكانيكية عمله طرفية الفعل بتثبيطه لأنزيم الأكسدة الحفوية Cyclooxygenase بنوعيه الاول والثاني مما يؤدي إلى التقليل من إنتاج البروستاغلاندين Prostaglandin (والذي ينتج من حامض الراكيدونيك Arachidonic acid) والمهم في إحداث الألم والحمى والالتهاب (Jelinek, 2000; Gupta *et al.*, 2001; JavierLopez- Munoz *et al.*, 2004; Botting, 2006; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

ويتميز الكيثورولاك عن باقي الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية بأنه يستعمل في تسكين الآلام المتوسطة والشديدة التي تكون إما حادة أو مزمنة ويستعمل لتسكين الألم بعد اجراء العمليات الجراحية بينما يتميز عن الأدوية المسكنة للألم الافيونية Opioids المركزية الفعل بامتلاكه تأثيرات جانبية قليلة ورخص ثمنه ولا يحدث تأثيرات جانبية على مستوى الجهاز القلبي-الوعائي والعصبي فضلا عن عدم تثبيطه للجهاز التنفسي مما يجعله مختلفاً عن الأدوية الافيونية بأنه دواء مسكن للألم ويمتلك تأثيرات اضافية مضادة للحمى و للالتهاب وأن درجة الأمان العلاجية له تكون عالية مقارنة بالأدوية الافيونية (Gupta *et al.*, 2001; JavierLopez- Munoz *et al.*, 2004; Hendarman *et al.*, 2014; Aly *et al.*, 2015).

آلية عمل الادوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية كمضادات للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة من خلال تثبيطها لأنزيمات الاكسدة الحلقية Cox وبالتالي تثبيط توليد البروستاغلاندين والبروستاغلاندين ناتج من حامض الأركيدونيك والأحماض الدهنية المتواجدة على سطح الخلايا Phospholipid ester اذ يحول انزيم الاكسدة الحلقية Cox حامض الاراكيديونيك في بدء الامر الى البروستاغلاندين PGG_2 و PGH_2 والذي يمر بدوره بسلسلة من التفاعلات لينتج في النهاية خمسة انواع من البروستانيدات النشطة بايولوجيا هي PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 و الثرمبوكسان TXA_2 لهذه البروستاغلاندينات النشطة بايولوجيا أنشطة مختلفة خاصة بالخلايا والأنسجة عن طريق خلال ارتباطها مع مستقبلات مختلفة وتحفيز مجموعة من العمليات الفسيولوجية والمرضية المتنوعة والتي غالبا ما تكون متعارضة بما في ذلك تحفيز وايقاف الاستجابة الالتهابية و حماية وتحطيم الانسجة المخاطية للجهاز الهضمي و تعزيز وتثبيط تخثر الدم وتصلب الشرايين و السيطرة الكلوية على ضغط الدم وامراض الكلى (Brune and Patrignani, 2015) وهناك نوعان من انزيمات الاكسدة الحلقية Cox هما Cox1 وCox2 . Cox1 ينشط في معظم الخلايا والانسجة مثل الخلايا الأحادية Monocytes والخلايا البطانية و الخلايا الظهارية للجهاز الهضمي والصفائح الدموية (Jarolmasjed and Mohammadpour, 2015) . وعلى النقيض من ذلك فان Cox2 ينشط فقط في حالات معينة إذ يظهر بشكل منتظم في مختلف الخلايا والانسجة مثل البطانة الوعائية و الخلايا البطانية الزليلية الروماتويدية والخلايا الاحادية والخلايا البلعمية من خلال تحفيز المستقبلات الالتهابية بعوامل محفزة للالتهاب (Bacterial endotoxin , tumor necrosis factor α and interleukins) اذ ان زيادة انزيم Cox2 يؤدي الى انتاج البروستاغلاندينات في موقع الالتهاب من ضمنها PGE_2 , PGI_2 والتي تزيد من استجابة مستقبلات الألم (مستقبلات الألم الحسية) في الاجزاء المحيطة لوسائط الألم المختلفة في حالة حدوث العملية الالتهابية وتلعب دورا مهما في الاحساس بفرط الألم Hyperalgesia (Marchand, 2008).

تقوم بروتينات البلازما بنقل وتوزيع جزيئات الدواء ونواتجها الايضية الفعالة داخل جهاز الدوران في جسم الكائن الحي ، وحيث يعتبر الناقل الأكثر انتشارا في دم الثدييات هو الألبومين، اذ يمكنه ربط أنواع مختلفة من الجزيئات والأيونات بعدة مواقع ارتباط ، وترتبط العديد من جزيئات الدواء بمواقع ارتباط عالية التقارب وهناك ما لا يقل عن ثمان مواقع ارتباط إضافية تقع في أجزاء مختلفة من سطح جزيئة الألبومين ويمكن وصف قوة الارتباط بقيم

وثابت تتعلق بالارتباط الديناميكي اذ تتناسب قوة الارتباط عكسيا مع تركيز الدواء الحر الموجود في بلازما الدم والذي ينتشر نحو الانسجة ومنها الى المستقبل الهدف Target receptor وبالتالي تؤثر على خصائص الحركية الدوائية له وكذلك على خصائص الحركية الدوائية للأدوية المعطاة معه (Khaibrakhmanova et al., 2021).

يتم تقييم حدوث الإجهاد التأكسدي من عدمه في الحالات الطبيعية والمرضية للجسم وحتى قبل العلاج بالأدوية إذ وجد أن حالة الإجهاد التأكسدي تؤثر على الاستجابة الدوائية للأدوية عن طريق مقدرة الإجهاد التأكسدي على تحطيم البروتينات والدهون وقواعد الأحماض النووية في الخلية ، فضلاً عن تأثيره في مستقبلات الأدوية البروتينية ومن ثم قد تؤثر على استجابة الخلية للأدوية والتعامل معها (Dalle-Donne et al., 2006).

أستعمل في هذه الدراسة بيروكسيد الهيدروجين بوصفه مادة مؤكسدة بتركيز ٥,٠٪ لغرض إحداث الإجهاد التأكسدي عند أفراخ الدجاج منذ اليوم الاول من عمرها ولمدة اربعة عشر يوماً وهي متوافقة مع دراسات سابقة استعمل فيها بيروكسيد الهيدروجين لهذا الغرض في الحيوانات المختلفة (عبد الرحمن، ١٩٩٥ ؛ موسى، ٢٠١٢؛ Shi et al., 1991; Stadler et al., 1994; Lee and Jeong, 2007). إذ يستعمل بيروكسيد الهيدروجين في إحداث الإجهاد التأكسدي عند أفراخ الدجاج والحيوانات المختبرية الأخرى لأسباب عدة من أهمها أنه مادة مؤكسدة قوية ووظيفته الخلوية ومصيره داخل الخلية معروفة بشكل جيد ، وسهولة عبوره غشاء الخلية بوساطة عملية الترشيح عن طريق قناة خاصة تسمى القناة المائية فضلاً عن أن آلية عمله في إحداثه للإجهاد التأكسدي معروفة بإنتاجه للجذر الهيدروكسيلي عالي التفاعل وهذا بدوره يتفاعل مع المكونات الخلوية المهمة من البروتينات والدهون والحامض النووي DNA ومستقبلات الأدوية البروتينية مؤدياً إلى حدوث ضرر أو حتى موت الخلية مما يسبب تحويراً في الاستجابة والفاعلية الدوائية للأدوية المختلفة التي تستعمل متزامنة مع حدوث حالة الإجهاد التأكسدي (Gutteridge, 1995; Bienert et al., 2006; Lee and Jeong, 2007). ويستعمل بيروكسيد الهيدروجين كذلك لغرض إحداث الإجهاد التأكسدي ودراسة التأثيرات المرضية والفسلجية العصبية للدماغ وذلك لأنه يعمل على تحفيز إفراز الكلوتاميت وإنتاج أوكسيد النتريك والأوكسجين العالي ويزيد من النسبة المئوية لموت الخلايا العصبية وخاصة في الجهاز العصبي (Fatokun et al., 2007).

ووجد إن الإجهاد التأكسدي يحوّر من الاستجابة الدوائية للأدوية ويعمل على زيادة في كمية الجذور الحرة داخل خلايا الجسم بالتعرض للمركبات المؤكسدة مثل بيروكسيد الهيدروجين وتتميز حالة الإجهاد التأكسدي بحدوث خلل في الدفاعات الخلوية المضادة للأكسدة مثل حالة مضادات الأكسدة التي قيست في هذه الدراسة كخطوة أولى لتبيان حدوث الإجهاد التأكسدي ، إذ يمكن الاستدلال على حالة الإجهاد التأكسدي بقياس حالة مضادات الأكسدة في بلازما الدم وأنسجة الكائن الحي؛ إذ ينخفض تركيزها في حالة الإجهاد التأكسدي (Patočkova *et al.*, 2007 ; Lee and Jeong, 2006 ; Dalle-Donne *et al.*, 2003).

بينت الدراسة ان الإجهاد التأكسدي حدث معنوياً عند الأفراخ وفي الأيام المقاسة وهي اليوم السابع ، العاشر والرابع عشر من اعمارها عند إعطائها بيروكسيد الهيدروجين في مياه الشرب بتركيز ٠,٥ ٪ منذ اليوم الاول من عمرها ؛ إذ اظهرت نتائج هذه التجربة نسب انخفاض معنوي في تركيز مضادات الأكسدة في بلازما الدم للأفراخ المجردة بيروكسيد الهيدروجين في هذه الأيام وبنسبة ٣٩ ، ٢٩ ، و ٤١ ٪ على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة المعطاة ماء الشرب العادي، ويعد هذا متوافقاً مع الدراسات السابقة التي بينت ان الإجهاد التأكسدي يحدث عند اعطاء بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥ ٪ في مياه الشرب في هذه المدة من عمر أفراخ الدجاج (موسى، ٢٠١٢) بينما يحتاج بيروكسيد الهيدروجين مدة اطول تصل إلى اسبوعين لإحداث الإجهاد التأكسدي في الارانب (Woheib *et al.*, 1994b) والجرذان (عبدالرحمن، ١٩٩٥) وقد يكون السبب في قلة مدة إحداث الإجهاد التأكسدي بوساطة بيروكسيد الهيدروجين في الأفراخ مقارنة مع الارانب والجرذان إلى وجود اختلافات في حساسية الحيوان المستخدم في التجربة و نوعه وايضا يعزى ذلك إلى فسلجة خلايا أفراخ الدجاج عند معاملتها بيروكسيد الهيدروجين منذ اليوم الاول وقلة فاعلية المركبات والانزيمات والدفاعات الخلوية المضادة للأكسدة في هذه الاعمار الصغيرة مما يجعلها تكون اكثر حساسية وتعرضاً للإجهاد التأكسدي ، وعلى ضوء هذا اعتمد على معاملة الأفراخ منذ اليوم الاول وإلى اليوم الرابع عشر بمادة بيروكسيد الهيدروجين في مياه الشرب بتركيز ٠,٥ ٪ واجراء التجارب في الأيام من اليوم السابع ولغاية اليوم الرابع عشر من اعمار الأفراخ، وهي الأيام التي يحدث فيها الإجهاد التأكسدي حسب النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة.

لوحظ ايضا في نتائج الدراسة ان الإجهاد التأكسدي الذي تم إحداثه في أفراخ الدجاج بمادة بيروكسيد الهيدروجين عمل على حدوث تثبيط في الأفراخ وهيجان ايضا ، ويعود ذلك حسب دراسات سابقة كون ان بيروكسيد الهيدروجين قد يكون عمله على تحفيز قناة الكالسيوم

التي من النوع L-type إذ يؤدي ذلك إلى زيادة في ايونات الكالسيوم داخل الخلية وهذه زيادة لا عكوسيه وبذلك يسبب حدوث زيادة في افراز النواقل العصبية التي يعتبر من اهمها الكلوتاميت Glutamate والذي لوحظ في دراسات سابقة في خلايا الانسان تحديدا خلايا التي تبطن القرنية المستتبنة (Mergler *et al.*, 2005) أو أن بيروكسيد الهيدروجين قد يسبب زيادة ايضا في النواقل العصبية الاخرى كمثل عليها النور أدرينالين الذي يفرز عن طريق الخلايا العصبية في دماغ الأفراخ إذ يتداخل مع عملية دخول النواقل العصبية في داخل النهايات العصبية وخرنها كما بينت دراسات سابقة عن الجرذان (Langeveld *et al.*, 1995)، في حين قد يكون السبب الاخر أن قناة الكالسيوم تتحفز بوساطة بيروكسيد الهيدروجين وبذلك يزداد داخل النهايات العصبية ايون الكالسيوم مما يؤدي إلى زيادة بإفراز النواقل العصبية المهيجة والمثبطة في الجهاز العصبي (Akaishi *et al.*, 2004).

ان مضادات الأكسدة تعتبر الخط الدفاعي التي تعمل على إزالة الجذور الحرة وبذلك تحافظ على الخلايا من الإجهاد التأكسدي وينخفض تركيزها عند التعرض لمواد وعوامل تسبب الإجهاد التأكسدي وتعتبر من وسائل الكشف عن حدوث الإجهاد التأكسدي (Hussain *et al.*, 1995; Pastore *et al.*, 2003) وهذا ما أوجد في هذه الدراسة.

وعند التقدم في العمر يزداد بصورة طفيفة تركيز مضادات الأكسدة مما يدل على ان مضادات الأكسدة قد تطورت وتأقلمت على حالة الإجهاد التأكسدي (Hussain *et al.*, 1995) الذي يشابه النتائج التي تم الحصول عليها من هذه الدراسة وهي زيادة تركيز مضادات الأكسدة في اليوم الرابع عشر عند مقارنتها مع اليوم السابع من اعمار أفراخ الدجاج.

إن ضعف الأفراخ في المجموعة المجهدة بيروكسيد الهيدروجين ونقصان اوزانها مقارنة مع مجموعة أفراخ السيطرة في هذه الدراسة دليل على حدوث خلل في وظائف الخلية وعملية الايض فضلا عن ان الإجهاد التأكسدي بمادة بيروكسيد الهيدروجين عملت على تقليل استهلاك الأفراخ للعلف نتيجة الانسلاخ الذي يحصل في القناة الهضمية وانخفاض التحويل الغذائي وعملية الايض وهذا يشابه ما ذكر عند تعرض أفراخ الدجاج للإجهاد التأكسدي بوساطة بيروكسيد الهيدروجين (موسى، ٢٠١٢; Ahmed, 2010).

إن بيروكسيد الهيدروجين الذي يسبب الإجهاد التأكسدي يؤثر على الاستجابة الدوائية للأدوية المختلفة اذ وجد انه يسبب تحطيم الدهون والبروتينات (ومن ضمنها الانزيمات مثل

انزيم الأكسدة الحلقية والذي يعتبر المستقبل للكيتورولاك في هذه الدراسة) وقواعد الأحماض النووية في الخلية ويحطم ايضاً غشاء الخلية بوساطة عملية اكسدة الدهون وبذلك يؤدي إلى تغيير خصائص غشاء الخلية الحيوية التي تتضمن دخول السوائل لداخل الخلية وفقدان وظائف الأنزيمات او المستقبلات الموجودة في داخل غشاء الخلية وعلى سطحها ايضاً ومن ثم يؤدي إلى حدوث خلل في استجابة الأدوية الخلوية (Dalle-Donne *et al.*, 2006).

وتكون ميكانيكية عمل الكيتورولاك طرفية الفعل بتثبيطه لأنزيم الأكسدة الحلقية هنالك ثلاثة أنواع من انزيمات الاكسدة الحلقية Cox1, Cox2. Cox1 هو المسؤول عن الحفاظ على وظيفة الاغشية المخاطية للجهاز الهضمي وايضاً يعتبر كمحرض ، Cox2 يعمل على تنظيم مجموعة متنوعة من المحفزات الالتهابية ، Cox3 والذي اكتشف حديثاً في الدماغ والحبل الشوكي. الادوية غير الستيرويدية تعمل على تثبيط Cox1 , Cox2 والمعروفة باسم انزيمات House keeping وبالتالي ايقاف عمل البروستاغلاندينات واعاقه شفاء الامعاء المصابة (Tomlinson and Bliklager, 2005).

أوجدت في الدراسة قيم الجف ٥٠ المسكنة للألم والجم ٥٠ الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة التي تم إعطائها ماء الشرب العادي، وقد جاءت هذه القيمة مقارنة لدراسة سابقة أجريت في أفراخ الدجاج (جاسم، ٢٠٢١; Mousa, 2019) وتعد قيم الجف ٥٠ والجم ٥٠ للأدوية وسيلة مهمة في إعطاء صورة واضحة عن فعل الدواء في انموذج الحيوانات المختبرية المستخدمة في التجارب فضلاً عن أهميتها في تحديد الجرعة المستعملة في التجارب اللاحقة للأدوية المختلفة.

ووجد في الدراسة أن الكيتورولاك يمتلك مدى أمان علاجي واسع في أفراخ الدجاج واستنتج بتطبيق معادلة المعيار العلاجي على ما تم الحصول عليه من قيم الجف ٥٠ والجم ٥٠ للكيتورولاك (Mullers and Milton, 2012) وهي على توافق مع دراسة سابقة أجريت في أفراخ الدجاج (جاسم، ٢٠٢١).

وعمل حقن الكيتورولاك في هذه الدراسة بجرع متعددة هي ٣,٥ و ٧ و ١٤ ملغم/كغم في العضل في أفراخ مجموعة الغير مجهدة التي أعطيت ماء الشرب العادي وتلك المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين على إحداث تسكين للألم، وبصورة معتمدة على الجرعة وكان افضل

وقت لتسكين الألم في الأفراخ هو الوقت بعد ٣٠ دقيقة من حقن الكيتورولاك مثلما تم ايجاده في دراسات سابقة في أفراخ الدجاج (جاسم، ٢٠٢١; Mousa, 2019).

أستخدم في هذه الدراسة الجهاز المحفز الكهربائي لفحص تسكين الألم وقياسه وايضا لإحداث الألم في نماذج أفراخ الدجاج اذ يستعمل هذا الجهاز لإحداث الألم وحُد الجف ٥٠ للكيتورولاك في مجموعة السيطرة وهي ٧,٧٩ وهي الجرعة اللازمة لتسكين الألم بنسبة ٥٠٪ عند أفراخ الدجاج بينما كانت الجف ٥٠ للكيتورولاك في مجموعة الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين ٦,٥٨ ولوحظ ان الإجهاد التأكسدي عمل على زيادة فعالية الكيتورولاك المسكنة للألم بتقليل الجف ٥٠ بنسبة ١٦٪.

ولوحظ أن الجف ٥٠ المسكنة من الألم للكيتورولاك قد انخفضت وصاحبها زيادة الفاعلية المسكنة للألم له في أفراخ الدجاج المجهد ببيروكسيد الهيدروجين التي قد يعود سببها إلى أن حالة الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين زادت من فاعلية الكيتورولاك التي هي تثبيط أنزيم الأكسدة الحلقية والمهم في صناعة البروستاغلاندين المحدث للألم والالتهاب وتثبيط الإجهاد التأكسدي لعمليات الأيض والطرح لهما من الجسم عن طريق الكبد والكليتين فضلاً عن أن حالة الإجهاد التأكسدي تعمل على التقليل من صنع البروستاغلاندين عن طريق استنزاف المادة الأساسية في صناعته وهي الحامض الدهني الاراكيديونيك وتحويلها إلى المالونديالديهيد مما يشير إلى أن فاعلية الكيتورولاك تزداد في حالة الإجهاد التأكسدي وذلك لأن الكيتورولاك وحالة الإجهاد التأكسدي يعملان على التقليل من صنع البروستاغلاندين.

ومن هذه الدراسة حُد الجف ٥٠ الحادة للكيتورولاك في أفراخ مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) وهي ٢٦٢,٨٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في العضل مع ملاحظة موت أفراخ الدجاج في ٢٤ ساعة بعد الحقن بالكيتورولاك وسجلت علامات التسمم الحاد قبل الموت التي تمثلت بزيادة معدل التنفس ، تدلي الاجنحة ، نفش الريش ، الاختلاجات العصبية وفي النهاية حدوث الموت ولوحظ ان الإجهاد التأكسدي عمل على زيادة السمية الحادة للكيتورولاك في الأفراخ المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع مجموعة السيطرة بالتقليل من قيمة الجف ٥٠ للكيتورولاك وبنسبة بلغت ١٤٪.

قيس في هذه الدراسة تأثير فعالية الكيتورولاك الخافضة للحرارة والمحدثة بخميرة الخباز Baker's Yeast كونها مادة غريبة على الجسم التي وضحت من في دراسة سابقه بانها ترفع من درجة حرارة الجسم (Abotsi et al., 2016) عن طريق الحقن في الخلب اذ تتضمن

حقن ١٣٥ ملغم/كغم من الخميرة مذابة في الماء وسجلت أعلى ارتفاع للحرارة بعد ٣ و ٤ ساعات من حقن الخميرة وعند اعطاء الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم كان أفضل وقت لفعالية الكيتورولاك ١ ، ٢ ، و ٤ ساعات عند مقارنة مجموعة بيروكسيد الهيدروجين مع أفراخ مجموعة الغير مجهددة وبصورة عامة ازدادت فعالية الكيتورولاك الخافضة للحرارة في الأفراخ المجهددة ببيروكسيد الهيدروجين عنها في مجموعة الافراخ الغير مجهددة مما يشير إلى زيادة فعالية الكيتورولاك كونه يمتلك فعالية دوائية خافضة للحرارة بسبب كونه طرفي الفعل بتثبيطه لأنزيم الأكسدة الحلقية بنوعيه الأول والثاني مما يؤدي إلى التقليل من إنتاج البروستاغلاندين (الناتج من حامض الراكيدونيك Arachidonic acid) والمهم في إحداث والحمى (Jelinek, 2000; Gupta et al., 2001; JavierLopez-Munoz et al., 2004; Botting, 2006; Hendarman et al., 2014; Aly et al., 2015). و بسبب أيضا تأثير حالة الإجهاد التأكسدي و مقدرته على تحطيم البروتينات والدهون وقواعد الأحماض النووية في الخلية ، فضلاً عن تأثيره في مستقبلات الأدوية البروتينية ومن ثم قد تؤثر على استجابة الخلية للأدوية والتعامل معها (Dalle-Donne et al., 2006).

وتسبب حقن الفورمالديهايد بإحداث التورم والانتفاخ والاحمرار نتيجة الاستجابة الالتهابية وذلك لان الفورمالديهايد يعتبر مادة مهيجة Irritant، وتتفاعل مع مجموعة متنوعة من الأحماض الأمينية ، كما أنها ترتبط بالبروتينات بشكل لا عكوسي Irreversible عدُ هذه الخصائص الكيميائية للفورمالديهايد مؤهبة لإصابة الأنسجة بالالتهاب كما ويمكن للفورمالديهايد أن يسبب تهيجا مباشرا للأطراف والخلايا العصبية التي تحوي على مستقبلات الألم مما قد يسبب الألم نتيجة حقن الفورمالديهايد في القدم (Sufka et al., 2001; Chen et al., 2014).

أدى حقن الفورمالديهايد في باطن القدم الى تفاعلات مسببة للألم ثنائية الطور . على الرغم من انه من المعروف بأن الطور الاول يشير الى الألم الحاد الناجم عن التحفيز المباشر للأعصاب بواسطة الفورمالديهايد فإن الطور الثاني مرتبط بمزيج من التغذية الراجعة المستمرة للأنسجة الطرفية و المرتبطة بالالتهاب والتغيرات الوظيفية في القرن الفقري spinal horn (التحسس المركزي) (Jia et al., 2017). يبدأ الطور الأول ولفترة قصيرة من خلال التأثير المباشر للفورمالديهايد على Ankyrin subtype1 receptors ، بينما الطور الثاني الذي يستمر لفترة أطول والتمثل بتحسس الانسجة المحيطة للالتهاب ويؤدي الى اطلاق وسطاء للألم كالبروستاغلاندين والبراديكنين والسيروتونين والهستامين و هذا يقود الى حساسية الخلايا

العصبية الطرفية مما يؤدي الى تغييرات في المراكز العليا للتحسس بالألم (Boakye-Gyasi *et al.*, 2018).

و قُيِّمت في هذه الدراسة فعالية الكيتورولاك المضادة للالتهاب في مجموعتي أفراخ الدجاج كليهما بتقليل سمك باطن قدم الأفراخ اليمنى نتيجة حقنها بالفورمالديهايد عند حقن الكيتورولاك في العضل اذ أدى إلى تقليل معنوي للالتهاب؛ وذلك لان الكيتورولاك يعدُّ من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية والمسكنة للألم والخافضة للحرارة بتقليل البروستاغلاندين المهم في إحداث الالتهاب (Pawlitiz *et al.*, 2003) وكانت افضل نسبة مضادة للالتهاب في مجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين بنسبة ٨١٪ بينما كانت النسبة ٧٣٪ في الأفراخ الغير مجهدة.

وجرى في هذه الدراسة التقليل من سُمك القدم لأفراخ الدجاج نتيجة حقن الفورمالديهايد باستخدام الكيتورولاك وكذلك تسكين الألم الناتج عن استخدام جهاز المحفز الكهربائي إذ ان الكيتورولاك من الأدوية الطرفية المسكنة للألم والمضادة للالتهاب والخافضة لحرارة الجسم ويعمل على تسكين الألم الناتج من حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج بتحفيزهما لممر L-arginine/nitric oxide/cGMP Pathway فضلاً عن تقليله من إنتاج المادة الالتهابية البروستاغلاندين داخل الجسم والمهمة في إحداث الالتهاب والألم وزيادة درجة حرارة الجسم وهذه النتيجة متوافقة مع دراسة سابقة استخدم فيها الدايبايرون (Dipyron) (Alves *and* Duarte, 2002) والدايكولوفيناك (Diclofenac) (Alves *et al.*, 2004) في الجرذان.

ولوحظ أن حقن الكيتامين يعمل على تسكين الألم كونه يعمل كمضاد لمستقبلات N-Methyl-D-aspartate (NMDA) مما يقلل من افراز الناقل العصبي المهيج وهو الكلوتاميت Glutamate والذي له اهمية في إحداث الألم (Joly, 2005) وكانت الجرعة للكيتامين المستخدمة في التخدير هي ٢٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في العضل طبقا لدراسة سابقة على أفراخ الدجاج (Mohammad and Faris, 2006).

أستعمل في هذه الدراسة الكيتورولاك مع الكيتامين في أفراخ الدجاج مما وأدى إلى إحداث تخدير موزون نوعا ما وزيادة القابلية المسكنة للألم للكيتامين وذلك لافتقار الكيتامين لذلك الفعل الدوائي (KleinZ and Spence, 2008; Pawson, 2008) اذ لوحظ عند حقن الكيتامين في مجموعة الأفراخ الغير مجهدة انه لم يحدث تسكينا عند استخدام جهاز المحفز الكهربائي لكنه انتج تسكينا للألم وبصورة معنوية في مجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد

الهيدروجين وكذلك عند اعطاء الكيتورولاك مع الكيتامين وأدى إلى زيادة معنوية في هذه الفعالية كون الكيتورولاك يعمل على تثبيط البروستاغلاندين المهم في إحداث الالتهاب (Pawlitz *et al.*, 2003) وكون افضل زيادة لتسكين الألم هي في مجموعة الأفراخ المجهدة.

ووجد في هذه الدراسة أن إحداث الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج له تأثيرات ضارة عند التخدير بالكيتورولاك والكيتامين إذ يسبب تحوير الاستجابة الدوائية وزيادة فترة التخدير بزيادة في زمن حدوث فقدان منعكس تصحيح الجسم ويزيد من زمن الإفاقة من التخدير الذي قد يعزى سببه إلى أن الإجهاد التأكسدي يعمل على زيادة حساسية الدماغ للتخدير، ويحور من الاستجابة الدوائية للأدوية وكذلك بسبب تأثير الإجهاد التأكسدي في أيض الأدوية في الكبد بسبب زيادة الجذور الحرة نتيجة الإجهاد التأكسدي وبالنتيجة يؤدي إلى زيادة تركيز الأدوية في بلازما الدم وتأثيرها في مستقبلاتها الموجودة في الخلايا العصبية للجهاز العصبي وهي متوافقة مع دراسة سابقة استعمل فيها التخدير بالدواء المخدر البنثوباربيتال في الجرذان المعرضة للإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين (Mohammad *et al.*, 1999) والتخدير بالديتومدين والكيتامين في ذكور الأرانب المعرضة للإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين (Wohaieb *et al.*, 1994a) وفي حالة التخدير بالديتومدين والكيتامين في الفئران المعرضة للإجهاد التأكسدي باستخدام الكادميوم (Mohammad, 1994).

بينت هذه الدراسة ان حقن الكيتورولاك ولمدة خمسة أيام متتالية أدى إلى حدوث تسكين الألم بقياس الفولتية قبل الحقن وبعده اذ ازدادت الفعالية المسكنة للألم في مجموعة الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

ان الكلى نشطة للغاية في تخليق وأيض البروستاغلاندين، ومركبات البروستاغلاندين لها دور مهم في العديد من العمليات الحيوية في الكلية وتشمل التنظيم التلقائي لتدفق الدم الكلوي ، والترشيح الكبيبي والتحكم في إطلاق الرينين ، ونقل الايونات والماء في الانابيب الكلوية . وليس من المستغرب أن تثبيط تخليق البروستاغلاندين يؤدي الى اضطراب في العملية الفسيولوجية للكلية و الى الضعف الكلوي (Pereira and Werther, 2007).

تمنع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تخليق البروستاغلاندين عن طريق تثبيط انزيمات الأكسدة الحلقية COX ، ويوجد نوعان من المتماثلات لهذا الانزيم COX1 و COX2. انزيم COX1 يتحكم في معدل الترشيح الكبيبي GFR والديناميكا الدموية الكلوية ، في حين يتحكم COX2 في إفراز الاملاح والماء ويتم قياس مستويات الكرياتينين واليوريا دلالة

على وظيفة الكلى ، ولكن اختبار الكرياتينين أكثر حساسية من اليوريا (Vasudevan and Sreekumari, 2007).

من خلال نتائج الدراسة لوحظ ارتفاع معنوي في تركيز الكرياتينين في مصل الدم . ويطرح الكرياتينين بعد أن تتم تصفيته بواسطة الكبيبات الكلوية في البول ، ولا يفرز أو يمتص من خلال النبيبات الكلوية إلى أي درجة ويمكن استخدامه مؤشراً على معدل الترشيح الكبيبي (Sahu et al., 2009) واي خلل في معدل الترشيح الكبيبي يؤدي الى زيادة الكرياتينين في مصل الدم (Talwar and Srivastava, 2002). وقد تعزى هذه الزيادة في تركيز الكرياتينين الى التنشيط لأنزيم COX1 وبالتالي قلة تخليق البروستاغلاندين مما يؤدي الى انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي والتروية الدموية للكلية ثم قلة طرح الكرياتينين الذي ينعكس على زيادة تركيزه في مصل الدم .

لوحظ ايضا من خلال نتائج الدراسة ارتفاع معنوي في تركيز اليوريا في مصل الدم وتعد اليوريا هي الناتج النهائي لعملية التمثيل الغذائي للنيتروجين و يتم تصنيع اليوريا في الكبد وتطرح عن طريق الكلى (Yang et al., 2002) وهذا الارتفاع في تركيز اليوريا يدل على حدوث ضرر كلوي ادى الى اعاقه طرح اليوريا وقد تعزى هذه الزيادة في اليوريا لتنشيط انزيم الاكسدة الحلقية Cox1 وبالتالي قلة تخليق البروستاغلاندين مما يؤدي الى انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي والتروية الدموية للكلية ثم قلة طرح اليوريا الذي ينعكس على زيادة تركيزها في مصل الدم .

واشارت هذه الدراسة كذلك إلى ان حقن الكيتورولاك بجرعة ١٤ ملغم/كغم لمدة خمسة أيام متتالية في العضل أدى إلى حدوث زيادة في انزيم الفوسفات القاعدية والكرياتينين وحامض اليوريك في دم أفرخ الدجاج المجهد ببيروكسيد الهيدروجين وبصورة اعلى من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) مما يشير إلى ان الاستعمال الطويل الأمد للكيتورولاك يؤثر بصورة مباشرة على وظائف الكبد والكلية ومما فاقم من هذا التأثير على وظائف الكلى والكبد هو حدوث حالة الإجهاد التأكسدي وتأثيره الاضافي في التحطيم، والتداخل مع وظائف خلايا الكبد والكلية.

ولوحظ أن الإجهاد التأكسدي المحدث في أفرخ الدجاج ببيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ في ماء الشرب وأدى إلى زيادة تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم وبصورة معنوية في أوقات القياس المختلفة وهي ٠,٢٥ و ٠,٥ و ١ و ٢ و ٤ و ٢٤ ساعة بعد الحقن بالكيتورولاك بجرعة واحدة منفردة (١٤ ملغم/كغم في العضل) مقارنة بمجموعة السيطرة التي أعطيت ماء

الشرب العادي، ويعود السبب إلى قابلية بيروكسيد الهيدروجين المحدث للإجهاد التأكسدي على تحطيم الخلايا، والتأثير على العمليات الخلوية (Dalle-Donne ; Patockova *et al.*, 2003 ; Lee and Jeong, 2007 ; *et al.*, 2006) ومن أهمها تلك التي تحدث في الأعضاء المسؤولة عن أيض و طرح الأدوية مثل الكبد والكلية مما يؤدي إلى زيادة تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم لأفراخ الدجاج في حالة الإجهاد التأكسدي وكذلك يؤدي إلى زيادة تركيزه في بلازما الدم ومن ثم زيادة تأثيره المثبط لأنزيمات الأكسدة الحلقية بنوعيهما الأول والثاني لأفراخ الدجاج المجهدة مقارنة بمجموعة السيطرة.

كما لوحظ أن إعطاء الكيتورولاك يؤثر بصورة مباشرة على معايير الحركة الدوائية المهمة مثل الايض ، الطرح وعلى معايير أخرى مهمة للدواء مثل :عمر النصف للطرح ، معدل وقت بقاء الدواء في الجسم ، ثابت معدل الطرح ، حجم الانتشار الظاهري والتصفية الكلية كما تم ايجاده في نتائج هذه الدراسة.

وتغيرت الحركة الدوائية للكيتورولاك في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة بمجموعة السيطرة ولاسيما بالنسبة للمنطقة تحت المنحنى والمنطقة تحت المنحنى الانى والتركيز الأعلى وثابت معدل الطرح وصاحب ذلك نقصان في معدل وقت البقاء في بلازما الدم وحجم الانتشار الظاهري والتصفية الكلية مما يسهم في زيادة فعالية الكيتورولاك الدوائية ومنها الفعالية المسكنة للألم والخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب فضلا عن زيادة من سميته الدوائية التي أوجدت في هذه الدراسة.

الفصل السادس

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

٦-١ الاستنتاجات

- ١- يسبب بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ٠,٥٪ في ماء الشرب احداث الاجهاد التأكسدي في افراخ الدجاج في الايام ٧ ، ١٠ و ١٤ من المعاملة.
- ٢- يعمل الاجهاد التأكسدي على زيادة فعالية الكيتورولاك المسكنة للألم فضلا عن زيادة السمية الحادة له في الافراخ المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة مع مجموعة السيطرة من خلال التقليل من قيم الجف ٥٠ والجم ٥٠ للكيتورولاك على التوالي.
- ٣- يمتلك الكيتورولاك درجة امان واسعة في أفراخ الدجاج.
- ٤- ان حقن الكيتورولاك يسبب استجابة علاجية مسكنة للألم وبصورة معتمدة على الجرعة وان افضل وقت لتسكين الالم هو بعد ٣٠ دقيقة من الحقن بالكيتورولاك في كلا مجموعتي السيطرة وتلك المجهد بيروكسيد الهيدروجين.
- ٥- ان افضل وقت للكيتورولاك والذي يعمل فيه على تخفيض درجة الحرارة هو بعد ١ ، ٢ و ٤ ساعات من حقن خميرة الخباز المحدث للحرارة.
- ٦- تزداد الفعالية المضادة للالتهاب للكيتورولاك نتيجة حقن الفورمالديهايد في باطن القدم لأفراخ الدجاج في الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين مقارنة بمجموعة السيطرة.
- ٧- يعمل الكيتورولاك على الزيادة المعنوية من الفعالية المسكنة للألم للكيتامين بينما لم يسبب حدوث تغير معنوي في فعاليته المنومة في الافراخ المجهد مقارنة مع افراخ مجموعة السيطرة.
- ٨- ازدادت الفعالية المسكنة من الالم للكيتورولاك خلال الايام الخمسة المتتالية من الاعطاء بينما سبب هذا الاعطاء حدوث ضرر معنوي في وظائف الكبد والكلية في الافراخ المجهد عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة.

- ٩- يعمل الاجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الزيادة المعنوية من تركيز الكيتورولاك في بلازما الدم للأفراخ المجعدة مقارنة بمجموعة السيطرة.
- ١٠- يغير الاجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين من قيم معايير الحركة الدوائية للكيتورولاك في الأفراخ المجعدة مقارنة بمجموعة السيطرة.

٦-٢ التوصيات

- ١- دراسة تأثير الاجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الفعالية الدوائية للكيتورولاك في الحيوانات المختبرية الاخرى.
- ٢- دراسة استخدام مواد اخرى محدثة للإجهاد التأكسدي وتأثيرها على الكيتورولاك في افراخ الدجاج.
- ٣- دراسة الاستجابة الدوائية للأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية الاخرى في افراخ الدجاج وتأثير الاجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين في فعاليتها الدوائية.

المصادر

References

المصادر العربية

- البكوع ، بنان خالد عبد الرحمن فتاح ، ٢٠٠٢. التغيرات العصبية والسلوكية والكيموحياتية المحدثة بالتداخل بين الكادميوم وبعض المبيدات الحشرية في الفئران. أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق.
- حتي ، يوسف والخطيب ، أحمد ، ٢٠٠٩. قاموس حتي الطبي للجيب. الطبعة الثانية ، مكتبة لبنان ناشرون ، بيروت ، لبنان.
- عبد الرحمن ، صائب يونس ، ١٩٩٥. تأثير الجوع وداء السكري التجريبي على مستويات الكلوتاتيون وزناخة الدهن في أنسجة الجرذان. أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق.
- جاسم، عمر يونس ، ٢٠٢١. تأثير النيفوبام المسكن للألم وتداخله مع الكيتورولاك في نموذج أفراخ الدجاج. رسالة ماجستير ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق.
- موسى ، يعرب جعفر ، ٢٠١٢. الاستجابة الدوائية لبعض المسدرات والمسكنات في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين. أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق.

المصادر الاجنبية

- Abdel Baky, N. A. and Ali, A. A. (2009). Diazepam potentiates the protective effect of simvastatin against psychological stress-enhancement of doxorubicin cardiomyopathy. *International Journal of Academic Research*, 1(1): 59-67.
- Achuba, F. I., Peretiemo-Clarke, B. O. and Okolie, T. C. (2005). Oxidative stress in the brain of rabbits with petroleum-induced hypoglycaemia. *Biological Letter*, 42 (1): 33-39.

- Ahmed, L. I. (2010). Neurobehavioral and biochemical studies of hydrogen peroxide induced oxidative stress in chicks. M.Sc. Thesis, University of Dohok, Dohok, Iraq.
- Akaishi, T., Nakazawa, K., Sato, K., Saito, H., Ohno, Y. and Ito, Y. (2004). Hydrogen peroxide modulates whole cell Ca²⁺ currents through L-type channels in cultured rat dentate granule cells. *Neuroscience Letter*, 356: 25-28.
- Altintas, L., Essiz, D., Eraslan, G., Ince, S. and Arslanbas, E. (2010). Prophylactic effect of N-acetylcysteine against sodium fluoride-induced blood oxidative stress in mice. *Food Chemical Toxicology*, 48: 2838-2841.
- Alves, D. P. and Duarte, I. D. G. (2002). Involvement of ATP-sensitive K⁺ channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. *European Journal of Pharmacology*, 444: 47-52.
- Alves, D. P., Soares, A. C., Francischi, J. N., Castro, M. S. A., Perez, A. C. and Duarte, I. D. G. (2004). Additive antinociceptive-effect of combination of diazoxide, an activator of ATP-sensitive K⁺ channels, and sodium nitroprusside and dibutyl-cGMP. *European Journal of Pharmacology*, 489: 59-65.
- Aly S., Mahmoud M. F., Hassan S. H. M. and Fahmy A. (2015). Evaluation of the analgesic activity and safety of ketorolac in whole body fractionated gamma irradiated animals. *Future Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1): 8-15.
- Al-Zubaidy, M. H. I. and Mohammad, F. K. (2005). Metoclopramide-induced central nervous system depression in the chicken. *BMC Veterinary Research*, 1: 6-10.
- Arsac, M. and Frileux, C. (1988). Comparative analgesic efficacy and tolerability of ketorolac tromethamine and glafenine in patients with

- post-operative pain. *Current Medical Research and Opinion*, 11(4): 214–220.
- Baigi, M. G., Brault, L., Neguesque, A., Beley, M., El Hilali, R., Gauzere, F. and Bagrel, D. (2008). Apoptosis/necrosis switch in two different cancer cell lines: Influence of benzoquinone-and hydrogen peroxide-induced oxidative stress intensity, and glutathione. *Toxicology in Vitro*, 22: 1547-1554.
- Baldo, B. A., (2018). Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models links to clinical effects. *Archives of Toxicology*, 92(8): 2457-2473
- Bienert, G. P., Schjoerring, J. K. and Jahn, T. P. (2006). Membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1758: 994-1003.
- Boakye-Gyasi, E. et al. (2018) ‘An isobolographic analysis of the anti-nociceptive effect of geraniin in combination with morphine or diclofenac’, *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 29(2), pp. 201–209.
- Botting R. M. (2006). Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(5): 113-124.
- Brocks, D. R., and Jamali, F. (1992). Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. *Clinical Pharmacokinetics*, 23(6): 415-427.
- Brogden, R. N., Buckley, M. M. and Ward, A. (1990). Buserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties clinical profile. *Drugs*, 39(3): 399-437.
- Brune, K. and Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8: 105.

- Bruning, J. L. and Kintz, B. L. (1977). Computation and handbook of statistics. Scott, Foresman Co., Glenview, Illinois, pp. 18-143.
- Buckley, M. M., and Brogden, R. N. (1990). Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*, 39 (1): 86-109.
- Buttke, T. M. and Sandstorm, P. A. (1994). Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunology Today*, 15 (1): 7-10.
- Carney, D. E., Nicolette, L. A., Ratner, M. H., Miner, A. and Baesl, T. J. (2001). Ketorolac reduces postoperative narcotic requirements. *Journal of Pediatric Surgery*, 36(1): 76-79.
- Chen, Y., Kanju, P., Fang, Q., Lee, S. H., Parekh, P. K., Lee, W., Moore, C., Brenner, D., Gereau, R. W., Wang, F. and Liedtke, W. (2014). TRPV4 is necessary for trigeminal irritant pain and functions as a cellular formalin receptor. *Pain*, 155 (12): 2662-2672.
- Cheng, W. H., Ho, Y. S., Valentine, B. A., Ross, D. A., Combs, G. F. and Lei, X. G. (1998). Cellular glutathione peroxidase is the mediator of body selenium to protect against paraquat lethality in transgenic mice. *Journal of Nutrition*, 128 (7): 1070-1076.
- Coles, E. H. (1986). *Veterinary Clinical Pathology*. Saunders, Philadelphia, pp. 12-27.
- Cox, N. A., Berrang, M. E., Buhr, R. J. and Bailey, J. S. (2000). Bactericidal treatment of hatching eggs IV. Hydrogen peroxide applied with vacuum and a surfactant to eliminate *Salmonella* from hatching eggs. *Journal of Applied Poultry Research*, 9: 530-534.
- Crawford, D. R., Wang, Y., Schools, G. P., Kochheiser, J. and Davies, K. J. A. (1997). Down-regulation of mammalian mitochondrial RNAs during oxidative stress. *Free Radical Biological Medicine*, 22 (3): 551-559.

- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D. and Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, 52 (4): 601-623.
- Dawood, M. Y. (2006). Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstetrics and Gynecology*; 108(2): 428-441.
- Del Rio, D., Stewart, A. J. and Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease*, 15: 316-328.
- Diaz, J., Serrano, E., Acosta, F. and Carbonell, L. F. (1998). Reference intervals for four biochemistry analytes in plasma for evaluating oxidative stress and lipid peroxidation in human plasma. *Clinical Chemistry*, 44 (10): 2215-2217.
- Dirican, M., Safak, O., Uncu, G. and Sarandol, E. (2008). Susceptibility of red blood cell lipids to in vitro oxidation and antioxidant status in preeclampsia. *European Journal of Obstetrics: Gynecology and Reproduction Biology*, 140: 158-164.
- Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 20: 441-462.
- Ercal, N., Gurer-Orhan, H. and Aykin-Burns, N. (2001). Toxic metals and oxidative stress part I: Mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Current Topics of Medical Chemistry*, 1 (6): 529-539.
- Fatokun, A. A., Stone, T. W. and Smith, R. A. (2006). Hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells: The effect of glutamate and protection of purines. *Bone*, 39: 542-551.
- Garcia, D. A., Marin, R. H. and Perillo, M. A. (2002). Stress-induced decrement in the plasticity of the physical properties of chick brain membrane. *Molecular Membrane Biology*, 19: 221-230.

- Gillis, J. C., and Brogden, R. N (1997). Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs*, 53(1): 139-188.
- Gupta, A., Cheng, J., Wang, S. and Barr, G. A, 2001. Analgesic efficacy of ketorolac and morphine in neonatal rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 68(4): 635-640.
- Gutteridge, J. M. C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 41 (12): 1819-1828.
- Hall, M. and Buckley N. (2003). Serotonin syndrome. *Australian Prescriber*; 26:19.
- Hashimoto, K. (2019). Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(10), 613-627.
- Hasselström, J., Berg, U., Löfgren, A. and Säwe, J. (1989). Long lasting respiratory depression induced by morphine-6-glucuronide. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27(4): 515-518.
- Heel, P. L., Della Ventura, M., Stefanelli, A., Iannace, E., Paparella, P., Rocca, B. and Accorra, F. (1994). Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia*, 49(12): 1046-1049.
- Hendarman, I., Triratna, S., Kamaludin, M. and Theodorus, T. (2014). Ketorolac vs. tramadol for pain management after abdominal surgery in children. *Paediatrica Indonesiana*, 54 (2): 118-121.
- Hilal-Dandan, R. and Brunton, LL, 2014. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2nd Ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc., chapter 34.
- Hoebel, B. G., Hernandez, L., Schwartz, D. H., Mark, G. P. and Hunter, G. A. (1989). Microdialysis studies of brain norepinephrine, serotonin dopamine release during ingestive behavior. *Theoretical and clinical*

- implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 575: 171-193.
- Husain, K., Scott, B. R., Reddy, S. K. and Somani, S. M. (2001). Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system. *Alcohol*, 25: 89-97.
- Hussain, S., Slikker, W.JR. and Ali, S.F. (1995). Age-related changes in antioxidant enzymes, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione in different regions of mouse brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 13 (8): 811-817.
- James, R. C., Goodman, D. R. and Harbison, R. D. (1982). Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 221 (3): 708-714.
- Jarolmasjed, S., Shahbazfar, A. A. and Mohammadpour, H. (2015). Histopathological Anti-inflammatory Effects of Flunixin Meglumine and Ketoprofen on Excised Rat Tendon. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 10(1): 53-58.
- JavierLopez-Munoz, F., Diaz-Revalb I., Terronc J. A. and Camposa M. D. (2004). Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *European Journal of Pharmacology*, 484(2-3): 157-165.
- Jelinek, G. A. (2000). Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper has fewer side effects. *British Medical Journal*, 321(7271): 1236-1237.
- Jemai, H., Messaoudi, I., Chaouch, A. and Kerkeni, A. (2007). Protective effect of zinc supplementation on blood antioxidant defense system

- in rats exposed to cadmium. *Journal of Trace Element Biology*, 21: 269-273.
- Jia, N. et al. (2017) 'Synergistic antinociceptive effects of alfentanil and propofol in the formalin test', *Molecular medicine reports*, 15(4), pp. 1893–1899.
- Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., Fletcher, D., Maurette, P., Sessler, D. I. and Chauvin, M. (2005). Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 103(1): 147-155..
- Kalman, B. A., Kim, P. J., Cole, M. A., Chi, M. S. and Spencer, R. L. (1997). Diazepam attenuation of restraint stress-induced corticosterone levels is enhanced by prior exposure to repeated restraint. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (5): 349-360.
- Katz, M. H. (2011). Bivariate statistics. In: Katz, M. H. (editor), *Study design and statistical analysis*. Cambridge University Press, New York, USA; pp. 66-119.
- Kehlet, H., Gray, A. W., Bonnet, F., Camu, F., Fischer, H. B., McCloy, R. F., Neugebauer, E. A., Puig, M. M., Rawal, N. and Simanski, C. J. (2005). A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Surgical Endoscopy*, 19 (10): 1396-1415.
- Kehlet, H., Werner, M. and Perkins, F. (1999). Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs*, 58(5): 793-797.
- Kenny, G. N. (1992). Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 44 (5): 31-37.
- Kleinz, M. J. and Spence, I. (2008). The pharmacology of the autonomic nervous system. In: Maddison, J. (editor), *Small animal clinical*

- pharmacology. 2nd ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, pp. 59-82.
- Lee, K. J. and Jeong, H. G. (2007). Protective effect of kahweol and cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damage. *Toxicology Letter*, 173: 80-87.
- Litvak, K. M. and McEvoy, G. K. (1990). Ketorolac, an Injectable Nonnarcotic Analgesic. *Clinical Pharmacy*, 9(12): 921-935.
- Lopez, J. Gonzalez, M. E., Lorigados, L., Morales, L., Riveron, G. and Bauza, J. Y. (2007). Oxidative stress markers in surgically treated patients with refractory epilepsy. *Clinical Biochemistry*, 40: 292-298.
- Lowder, J. L., Shackelford, D. P., Holbert, D. and Beste, T. M. (2003). A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6): 1559-1562.
- Macario, A. and Lipman, A. G. (2001). Ketorolac in the era of cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of efficacy, side effects and regulatory issues. *Pain medicine*, 2(4): 336-351
- Mansour, S. A. and Mossa, A.-T. H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pest. Biochemistry and Physiology*, 93: 34-39.
- Marchand, S. (2008). The physiology of pain mechanisms: from the periphery to the brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(2): 285-309.
- Marin, R. H. and Arce, A. (1996). Benzodiazepine receptors increase induced by stress and maze-learning performance in chick

- forebrain. *Pharmacology and Biochemical Behavior*, 53(3): 581-584.
- Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutational Research*, 424 (1-2): 83-95.
- Mehta, A., Verma, R.S. and Srivastava, N. (2009). Chlorpyrifos induced alterations in the levels of hydrogen peroxide, nitrate and nitrite in rat brain and liver. *Pesticide Biochemical Physiology*, 94: 55-59.
- Meintjes, R. A. (2012). An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *The Veterinary Journal*, 193(2): 344-348.
- Mergler, S., Pleyer, U., Reinach, P., Bednarz, J., Dannowski, H., Engelmann, K., Hartmann, C. and Yousif, T. (2005). EGF suppresses hydrogen peroxide induced Ca^{+2} influx by inhibiting L-type channel activity in cultured human corneal endothelial cells. *Experimental of Eye Research*, 80: 285-293.
- Miller, L., Thompson, M., Greenblatt, D., Deutsch, S., Shader, R. and Paul, S. (1987). Rapid increase in brain benzodiazepine receptor binding following defeat stress in mice. *Brain Research*, 414: 395-400.
- Mohammad, F. K. (1994). Effect of cadmium on detomidine–ketamine anesthesia in mice. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 7 (3): 137-141.
- Mohammad, F. K. (2000). *Laboratory Guide in Toxicology*. 1st ed., College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq, pp. 1-3.
- Mohammad, F. K. and Faris, G. A.–M. (2006). Behavioral effects of acute manganese chloride administration in chickens. *Biological Trace Elements Research*, 110:265-275.
- Mohammad, F. K., Tawfeek, F. Kh. and Hassan, A. A. (1999). Pentobarbital anesthesia in rats treated with hydrogen peroxide:

- effect of vitamin E. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 12 (2): 203-210.
- Mok, M. S., Moore, R. A., Derry, S., McQuay, H. J. and Wiffen, P. J. (2011). Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (9): CD008659.
- Moreira, J. C. F., Dal-Pizzol, F., Bonatto, F., Silva, E. G., Flores, D. G., Picada, J. N., Roesler, R. and Henriques, J. A. P. (2003). Oxidative damage in brains of mice treated with apomorphine and its oxidized derivative. Brain Research, 992: 246-251.
- Motohashi, N., Okamoto, Y., Osada, M. and Yamawaki, S. (1993). Acute swim stress increases benzodiazepine receptors, but not GABA_A or GABA_B receptors, in the rat cerebral cortex. Neurochemical International, 23: 327-330.
- Mousa, Y. J. (2019). Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory efficacy of ketorolac in the chicks. Indian Journal of Animal Sciences, 89 (10): 1086-1090.
- Mousa, Y. J. and Al-Zubaidy, M. H. I. (2019). Anesthetic efficacy of ketamine, ketamine-tramadol and ketamine-ketorolac in the chicks. Iranian Journal of Veterinary Research, 20(1): 33-38
- Muller, P. Y. and Milton, M. N. (2012). The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. Nature Reviews Drug discovery, 11(10): 751-761.
- Murphy, E. J. (2005). Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesthesia and Intensive Care, 33 (3): 311-322.
- Nade, V.S. and Yadav, A.V. (2010). Anti-stress effect of ethyl acetate soluble fraction of Morus alba in chronic restraint stress. Pharmaceutical Biology, 48 (9): 1038-1046.

- Navarro, A., Del Pino, M.J.S., Gomez, C., Peralta, J.L. and Boveris, A. (2002). Behavioral dysfunction, brain oxidative stress, and impaired mitochondrial electron transfer in aging mice. *American Journal of Physiology Regulation and Integrative Computational Physiology*, 282: 985-992.
- Nicosia, A., Giardina, L., Leo, F. D., Medico, M., Mazzola, C., Genazzani, A. A. and Drago, F. (2003). Long-lasting behavioral changes induced by pre- or neonatal exposure to diazepam in rats. *European Journal of Pharmacology*, 469: 103-109.
- Nolin, T. D., Naud, J., Leblond, F. A. and Pichette, V. (2008). Emerging evidence of the impact of kidney disease on drug metabolism and transport. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83(6): 898-903.
- Nunes, V. A., Gozzo, A. J., Cruz-Silva, I., Juliano, M. A., Viel, T. A., Godinho, R. O., Meorelles, F. V., Sampaio, M. U., Sampaio, C. A. M. and Araujo, M. S. (2005). Vitamin E prevents cell death induced by mild oxidative stress in chicken skeletal muscle cells. *Comparative Biochem. Physiology Part C*, 141: 225-240.
- O'Hanlon, J., Beers, H., Huss, B. and Milligan, K. (1996). A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on post-operative pain following laparoscopy. *European Journal of Anaesthesiology*, 13(4): 404-407.
- Ollé F. G., Opisso J. L., Oferil R. F., Sánchez P. M., Calatayud M. R, Cabré R. I. (2000). Ketorolac versus tramadol: comparative study of analgesic efficacy in the postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 47(4):162-167.
- Osafo, N. et al. (2017) 'Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs', *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, pp. 1-15.

- Pairis-Garcia, M. D. et al. (2013) 'Pharmacokinetics of flunixin meglumine in mature swine after intravenous, intramuscular and oral administration', BMC veterinary research, 9(1), pp. 1-7.
- Paqueron, X., Lumbroso, A., Mergoni, P., Aubrun, F., Langeron, O., Coriat, P. and Riou, B. (2002). Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration?. British Journal of Anaesthesia, 89(5): 697-701.
- Pastore, A., Federici, G., Bertini, E. and Piemonte, F. (2003). Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clinica Chimica Acta, 333: 19-39.
- Patockova, J., Marhol, P., Tumova, E., Krsiak, M., Rokyta, R., Stipek, S., Crkowska, J. and Andel, M. (2003). Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia. Physiology Research, 52: 131-135.
- Pawlitz, J. L., Rowlinson, S. W., Kiefer, J. R., Prusakiewicz, J. J., Kozak, K. R., Kalgutkar, A. S., Stallings, W. C., Kurumbail, R. G. and Marnett, L. J. (2003). A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. The Journal of Biological Chemistry, 278(46): 45763-45769.
- Pawson, P. (2008). Sedatives. In: Maddison, J. (editor), Small animal clinical pharmacology. 2nd ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, pp. 113-125.
- Pereira, M. E. and Werther, K. (2007) 'Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars', The Veterinary Record, 160, pp. 844-846.
- Petrie, A. and Watson, P. (2013). Statistics for Veterinary and Animal Sciences. Blackwell Science, Oxford; pp. 90-140.

- Pereira, M. E. and Werther, K. (2007). Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars. *The Veterinary Record*, 160: 844-846.
- Plummer, D. T. (1987). *An introduction to practical Biochemistry*. 3rd ed. McGraw-Hill Co. Inc., New York, USA, pp. 182-188
- Pohorecky, L. A. and Roberts, P. (1991). Activity in a modified open-field apparatus: Effect of diazepam and prenatal stress. *Neurotoxicology and Teratology*, 13 (2): 129-133.
- Poppenga, R. (2004). Treatment. In: Plumlee, K.H. (editor), *Clinical veterinary toxicology*. Mosby Inc., USA, pp. 13-21.
- Rainer T. H., Jacobs P., Ng Y. C., Cheung N. K., Tam M., Lam P. K. W., Wong R. and Cocks R. A. (2000). Cost Effectiveness Analysis Of Intravenous Ketorolac And Morphine For Treating Pain After Limb Injury: Double Blind Randomised Controlled Trial. *British Medical Journal*, 321 (7271): 1247-1251.
- Reid, L., Clothier, R. H. and Khammo, N. (2001). Hydrogen peroxide induced stress in human keratinocytes and its effect on bithionol toxicity. *Toxicology in Vitro*, 15: 441-445.
- Reinhart, D. I. (2000). Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Safety*, 22(6): 487-497.
- Reitman, S. and Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase. *American Journal of Clinical Pathology*, 28:56-63.
- Roder, J. D., Amouzadeh, H. R., Sangiah, S., Burrows, G. and Quallis Jr., C. W., 1993. Effects of hepatic P-450 enzyme inhibitors and inducers on the duration of xylazine + ketamine anesthesia in broiler chickens and mice. *Veterinary and Human Toxicology*, 35 (2): 116-118.

- Roshi, D., Toçi, E., Burazeri, G., Schröder-Bäck, P., Malaj, L. and Brand, H., 2017. Users' Knowledge About Adverse Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Tirana, Albania. *Materia Socio-Medica*, 29(2): 138-142.
- Rowlinson, S. W., Kiefer, J. R., Prusakiewicz, J. J., Pawlitz, J. L., Kozak, K. R., Kalgutkar, A. S., Stallings, W. C., Kurumbail, R. G. and Marnett, L. J. (2003). A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(46): 45763-45769.
- Runyon, R. P. (1977). *Non parametric statistics: A contemporary approach*. Addison–Wesley Publishing Company., Reading, Massachusetts, pp. 2-217.
- Sarnowska, A., Beresewicz, M., Zablocka, B. and Domanska–Janik, K. (2009). Diazepam neuroprotection in excitotoxic and oxidative stress involves a mitochondrial mechanism additional to the GABA_AR and hypothermic effects. *Neurochemical International*, 55: 164-173.
- Sayre, L. M., Perry, G. and Smith, M. A. (2008). Oxidative stress and neurotoxicity. *Chemical research in Toxicology*, 21: 172-188.
- Servin, F. S. and Billard, V. (2008). Remifentanil and other opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (182): 283-311.
- Shankariah, M., Mishra, M. and Kamath, R. A. (2012). Tramadol versus ketorolac in the treatment of postoperative pain following maxillofacial surgery. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 11(3): 264-270.
- Shrestha, M., Morgan, D. L., Moreden, J. M., Singh, R., Nelson, M. and Hayes, J. E. (1995). Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in

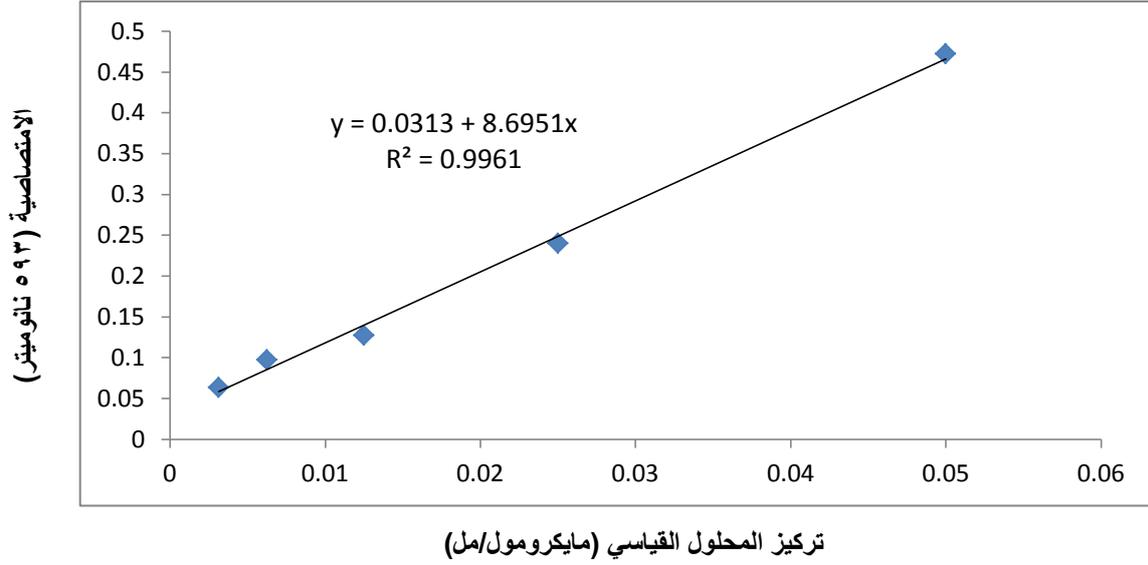
- the treatment of acute gouty arthritis. *Annals of Emergency Medicine*, 26 (6): 682-686.
- Sneddon, L. U., Elwood, R. W., Adamo, S. A. and Leach, M. C. (2014). Defining and assessing animal pain. *Animal Behaviour*, 97: 201-212.
- Sondhi, S. M., Dinodia, M., Rani, R., Shukla, R. and Raghubir, R. (2009). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 49: 273-281.
- Sotoodehnia, M., Farmahini-Farahani, M., Safaie, A., Rasooli, F. and Baratloo, A. (2019). Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. *The Korean Journal of Pain*, 32 (2), 97-104.
- Storz, G. and Imlay, J. A. (1999). Oxidative stress. *Current Opinion in Microbiology*, 2: 188-194.
- Talwar, G. P. and Srivastava, L. M. (2002). *Textbook of biochemistry and human biology*. PHI Learning Pvt. Ltd.
- Thompson, J. P. and Rowbotham, D. J. (1996). Remifentanil--an opioid for the 21st century. *British Journal of Anaesthesia*, 76(3): 341-343.
- Tomlinson, J. E. and Blikslager, A. T. (2005). Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. *Equine Veterinary Journal*, 37(1): 75-80
- Trevor, A., Katzung, B., Master, S. and Knuidering-Hall, M. (2013). *Pharmacodynamics. Pharmacology Examination and Board Review* (10th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. pp. 17
- Turturro, M. A., Paris, P. M. and Seaberg, D. C. (1995). Intramuscular ketorolac versus oral ibuprofen in acute musculoskeletal pain. *Annals of Emergency Medicine*, 26(2): 117-120.

- Vane, J. R., and Botting, R. M. (1990). The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgraduate Medical Journal*, 66 (4): 2-17.
- Vasudevan, D. M. and Sreekumari, S. (2007) 'Textbook of biochemistry for medicinal students 5th Edn', New Delhi: Jaypee Brothers Medical publishers (P) Ltd, 535.
- Weidauer, E., Lehmann, T., Ramisch, A., Rohrdanz, E. and Foth, H. (2004). Response of rat alveolar type II cells and human lung tumor cells towards oxidative stress induced by hydrogen peroxide and paraquat. *Toxicology Letter*, 151: 69-78.
- Wohaieb, S. A., Mohammad, F. K. and Nadir, H. H. (1994a). Effects of hydrogen peroxide-induced oxidative stress on detomidine-ketamine anesthesia in male rabbits. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 7 (1): 19-23.
- Wohaieb, S. A., Tohala, S. H. and Al-Dewachi, O. S. (1994b). Effect of vitamin E on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in rabbits. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 7: 81-84.
- Yang, B. et al. (2002) 'Urea-selective concentrating defect in transgenic mice lacking urea transporter UT-B', *Journal of Biological Chemistry*, 277(12), pp. 10633-10637
- Yaralioglu-Gurgoze, S., Sindak, N, Sahin, T. and Cen, O. (2005). Levels of glutathione peroxidase, lipoperoxidase and some biochemical and haematological parameters in gazelles anaesthetised with a tiletamine-zolazepam-xylazine combination. *Veterinary Journal*, 169: 126-128.
- Zanos, P. and Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 23(4): 801-811.
- Zhang, H. Y., McPherson, B. C., Liu, H., Baman, T. S., Rock, P. and Yao, Z. (2002). H₂O₂ opens mitochondrial K_{ATP} channels and

inhibits GABA receptors via protein kinase C in cardiomyocytes. American Journal of Physiology: Heart Circulatory Physiology, 282 (4): 1395-1403.

Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J. Xie, S. (2010). PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 99(3): 306-314.

الملحق (١): منحنى التراكيز القياسية المستخدمة لقياس حالة مضادات الاكسدة



الملحق (٢): جدول قياس الجرعة الفعالة والمميتة الوسطية (الجف ٥٠ والجم ٥٠) (Dixon, 1980)

الجزء الثاني من السلسلة	K تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي				الخطأ القياسي (للجف ٥٠ والجم ٥٠)
	O	OO	OOO	OOOO	
XOOO	٠,١٥٧ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	٠,٦١ σ
XOOX	٠,٨٧٨ -	٠,٨٦١ -	٠,٨٦٠ -	٠,٨٦٠ -	
XOXO	٠,٧٠١	٠,٧٣٧	٠,٧٤١	٠,٧٤١	
XOXX	٠,٠٨٤	٠,١٦٩	٠,١٨١	٠,١٨٢	
XXOO	٠,٣٠٥	٠,٣٧٢	٠,٣٨٠	٠,٣٨١	
XXOX	٠,٣٠٥ -	٠,١٦٩ -	٠,١٤٤ -	٠,١٤٢ -	
XXXO	١,٢٨٨	١,٥٠٠	١,٥٤٤	١,٥٤٩	
XXXX	٠,٥٥٥	٠,٨٩٧	٠,٩٨٥	١,٠٠٠ ^{١*}	
	X	XX	XXX	XXXX	الجزء الثاني من السلسلة
	K- تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي				

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

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

إذ أن :

ED_{50} : الجرعة الفعالة الوسطية (الجف ٥٠)

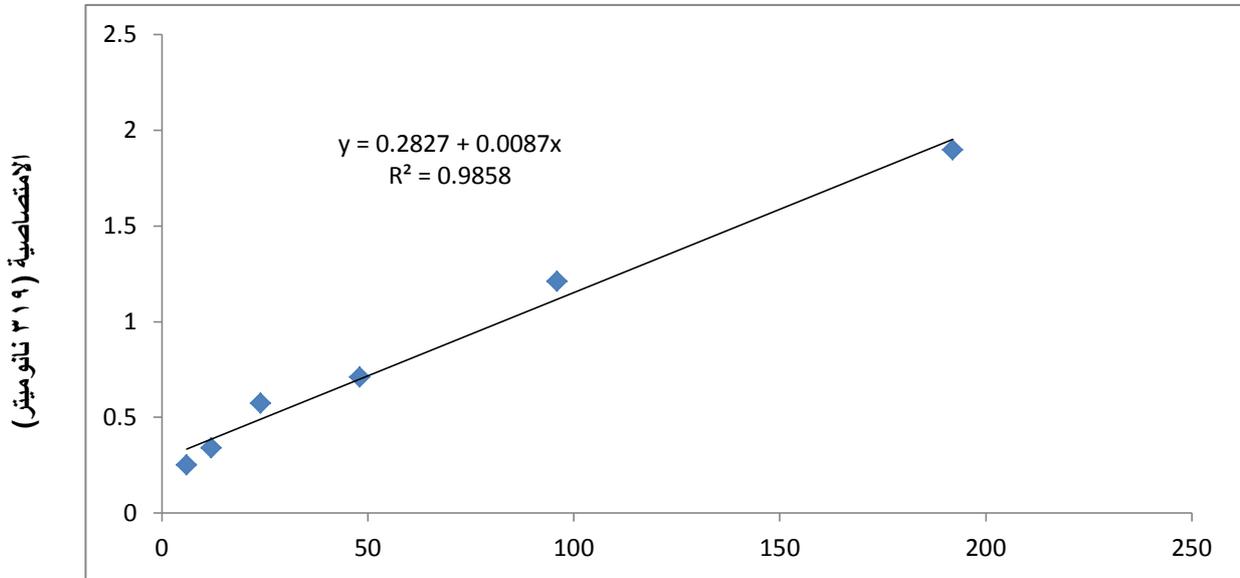
LD_{50} : الجرعة المميتة الوسطية (الجم ٥٠)

xf : آخر جرعة مستعملة في التجربة

K : القيمة الجدولية

d : مقدار الزيادة أو النقصان الثابتين في الجرعة المعطاة

الملحق (٣): معادلة خط الانحدار للمحلول القياسي من الكيتورولاك عند طول موجي ٣١٩ نانوميتر



تركيز المحلول القياسي من الكيتورولاك (٦، ١٢، ٢٤، ٤٨، ٩٦، ١٩٢ ميكروغرام/مل)

Abstract

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

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

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

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

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

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

ED₂₅, ED₅₀ and ED₁₀₀, respectively) led to analgesia in a dose-dependent manner while the OS with H₂O₂ increased the effectiveness of ketorolac analgesia.

Ketorolac's injection at a single dose (representing ED₁₀₀ of ketorolac) which is 14 mg/kg, IM in chicks of the control *and* stressed groups led to analgesia during the times of 15, 30, 60 and 120 minutes after the injection of ketorolac, *and* the best significant time for analgesia was after 30 minute of injection.

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

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

Injection of ketorolac with ketamine led to a significant increase in the analgesic efficacy of ketamine in both the control and H₂O₂-stressed chicks while the onset, duration *and* recovery from hypnosis was the same in the control *and* stressed groups of chicks.

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

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

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

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

H₂O₂-induced OS changed the pharmacokinetic parameters of ketorolac, represented by an increase in the area under the curve, the area under the moment curve, the maximal concentration and elimination rate constant by 59, 19, 38, and 43%, respectively while it decreases the mean residence time, elimination half-life, volume of distribution *and* the total clearance of ketorolac by 25, 30, 56, and 37%, respectively.

The results of this study indicate that H₂O₂-induced OS modulates the pharmacological activity of ketorolac (analgesic, antipyretic *and* anti-inflammatory), as well as, altering the pharmacokinetic parameters of ketorolac through an increase in the concentration of ketorolac in the plasma.

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

A Thesis submitted

By

Rafal Luqman Abdulah

To

The Council of the College of Veterinary Medicine
University of Mosul

In

Partial Fulfillment of the Requirements
For the degree of Master of Science

In

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Yaareb Jaafar Mousa

2022 A.D.

1444 A.H.

**University of Mosul
College of Veterinary Medicine**



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

Rafal Luqman Abdulah

MSc / Thesis

**Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and
Toxicology**

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Yaareb Jaafar Mousa

2022 A.D.

1444 A.H.

