



جامعة الموصل  
كلية الطب البيطري

# الكشف عن التأثيرات السمية-العصبية والمسكنة للألوم للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج

إنعام كاظم عثمان

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأدوية والسموم البيطرية

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة منى حازم إبراهيم الزبيدي

الكشف عن التأثيرات السمية-العصبية والمسكنة للألم  
للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج

رسالة تقدمت بها  
إنعام كاظم عثمان النعيمي

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

بإشراف  
الاستاذ المساعد  
الدكتورة منى حازم إبراهيم الزبيدي

# بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿ رَبِّ هَبْ لِي حُكْمًا وَأَلْحِقْنِي بِالصَّالِحِينَ ﴾

﴿ ٨٣ ﴾ وَأَجْعَلْ لِي لِسَانَ صِدْقٍ فِي الْآخِرِينَ ﴿ ٨٤ ﴾

﴿ ٨٥ ﴾ وَأَجْعَلْنِي مِنْ وَرَثَةِ جَنَّةِ النَّعِيمِ ﴿ ٨٥ ﴾ ﴿ ٨٥ ﴾

سورة الشعراء

الآية: ٨٣-٨٥

## إقرار المشرف

أشهد بأن إعداد هذه الرسالة الموسومة "الكشف عن التأثيرات السمية-العصبية والمسكنة للألم للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج" جرى تحت إشرافي في جامعة الموصل/كلية الطب البيطري ،وهي جزء من متطلبات شهادة الماجستير في اختصاص الطب البيطري / الاديوية والسموم البيطرية.

التوقيع :

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

التاريخ : / / ٢٠٢٢

## إقرار المقوم اللغوي

أشهد بأن هذه الرسالة الموسومة "الكشف عن التأثيرات السمية-العصبية والمسكنة للألم للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج" قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

الاسم: م.د. مروة فوزي محمد

التاريخ : / / ٢٠٢٢

## إقرار رئيس فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والأدوية

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

التوقيع :

الاسم : أ.د. نشأت غالب مصطفى

التاريخ : / / ٢٠٢٢

## إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءً على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والادوية ، أشرح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : أ.د. رعد عبد الغني بشير

التاريخ : / / ٢٠٢٢

## قرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا أعضاء لجنة التقييم والمناقشة قد اطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالبة (انعام كاظم عثمان) في محتوياتها وفي ماله علاقة بها بتاريخ: ٢٥ / ٨ / ٢٠٢٢ ووجدناها جديرة بنيل شهادة الماجستير في اختصاص الادوية والسموم البيطرية.

عضو لجنة المناقشة	عضو لجنة المناقشة
أ.م.د.يعرب جعفر موسى	أ.م.د.وسيم علي حسن
التاريخ: ٢٥/٨/٢٠٢٢	التاريخ: ٢٥/٨/٢٠٢٢

عضو لجنة المناقشة (المشرف)	رئيس لجنة المناقشة
أ.م.د.منى حازم ابراهيم الزبيدي	أ.د.محمد خالد طه
التاريخ: ٢٥/٨/٢٠٢٢	التاريخ: ٢٥/٨/٢٠٢٢

---

## قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية الطب البيطري بجلسته المنعقدة في / ٢٠٢٢ / وقرر منحها شهادة الماجستير في الادوية والسموم البيطرية.

عميد الكلية	مقرر مجلس الكلية
أ.د. ظافر محمد عزيز	أ.د. رعد عبدالغني بشير السنجري

## شكر وتقدير

الحمد لله الذي علم بالقلم، علم الإنسان ما لم يعلم، الحمد لله المنان، الملك القدوس السلام، مدبر الليالي والأيام، مصرف الشهور والأعوام، قدّر الأمور فأجراها على أحسن نظام، ما شاء الله كان، وما لم يشأ لم يكن، الحمد لله على ما أنعم به علي من فضله الخير الكثير والعلم الوفير وأعانني على إنجاز هذا العمل الذي احتسبه عبادة من العبادات جعلها الله خالصة لوجهه الكريم.

يسرني أن أتقدم بجزيل الشكر لوالدي، ووالدتي التي فارقتني بجسدها ولكن باقية بروحها إلى جانبي فأزرتني ووقفت إلى جانبي وكانت بمثابة النور الذي إهتديت به خلال سنّتي دراستي وكلاهما قدما لي يد العون وسهرا على تربيّتي وتعليمي منذ الصغر. وأقدم شكري إلى من هم أقرب لنفسي أولادي، وإلى من شاركني السراء والضراء، زوجي المخلص. والذي أخذ بيدي إلى بر الأمان حتى تمكنت من إنجاز هذا العمل ... كما لا أنسى شكري إلى أخواتي الغاليات وإلى أخوتي أطال الله في أعمارهم وحفظهم من كل سوء وأبقاهم ذخرا وسندا.

كما أتقدم بأسمى عبارات الشكر والتقدير لمشرفتي الدكتورة منى حازم إبراهيم الزبيدي لما قدمته لي من نصح ومشورة ومساعدة في الجزء العملي من البحث لإتمام هذه الرسالة العلمية بارك الله فيها وحفظها وأطال في عمرها.

ويسرني أن أتقدم بالشكر الجزيل لرئاسة جامعة الموصل وعمادة كلية الطب البيطري لأتاحتها الفرصة لي ولفتح باب الدراسة وتقديم كل التسهيلات الممكنة لغرض إكمال الدراسة. ولا أنسى تقديم شكري الذي لا تصفه الكلمات لرئاسة فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية وأعضائها من الأساتذة الأفاضل وخصوصا الأساتذة في اختصاص الأدوية والسموم المحترمين.

ولكل من مدّ لي يد العون، أو أسدى لي معروفاً وقدّم لي النصيحة، أو كان له إسهاماً صغيراً أو كبيراً في إنجاز هذا العمل فله مني خالص الشكر والتقدير.

## الخلاصة

كان الهدف من دراستنا تقييم الخواص السمية العصبية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج، ومعرفة الأسباب التي تقف وراء هذه التأثيرات، في تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) الحادة للسفترياكسون بطريقة الصعود والنزول وإحداث السمية العصبية للسفترياكسون بجرع مختلفة، وتسجيل علامات، ومراتب التسمم، ودراسة السلوك العصبي، والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح، ودراسة التغييرات الكيموحيوية المرافقة لذلك فضلا عن دراسة الحركية السمية والمقاطع النسجية للدماغ .

كانت (الجم-٥٠) الحادة باستعمال طريقة الصعود والنزول هي ٢١٣١ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر. إذ أظهرت الأفراخ المعاملة بالسفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥، ٥٠، ٧٥% من الجرعة المميّنة الوسطية علامات التسمم وهي الخمول، نفث الريش، وغلق الجفون، والترنح والرعدة، والرقود على عظم القص والشلل ثم الموت وبنسب تراوحت ما بين ٣٣-١٠٠% وكانت مراتب التسمم ٢٥، ٤، ٢٩ على التوالي.

تم دراسة تأثير جرع السفترياكسون والتي نسبتها ٢٠، ١٠، ٥% من الجرعة المميّنة الوسطية ولمدة ٧ أيام متتالية في النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح والذي تمثل بالزيادة المعنوية في المدة اللازمة للتحرك من المربع الوسطي، مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما أدى إعطاء السفترياكسون بهذه الجرع الى ارتفاع معنوي في أوزان الافراخ مقارنة بمجموعة السيطرة.

لم يكن للسفترياكسون بهذه الجرع تأثيراً معنوياً على نشاط إنزيم AST (Aspartate aminotransferas) ناقلة الامين سباراتيت وكلوكوز الدم، بينما سببت جرعة ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية الى انخفاض معنوي في نشاط إنزيم ALT (Alanine transaminase) ناقلة امين الانين مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم يكن للسفترياكسون تأثيراً معنوياً على تركيز اليوريا بينما سببت جرعتي ٥% و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين مقارنة مع مجموعة السيطرة .

وكان تركيز السفترياكسون في بلازما الدم عند اعطاؤه بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بعضلة الصدر هو ١,٦٥٢ ، ٣,٥٣٦ ، ٢٤٩,٣٦٥ ، ٢,١١٣٤ ، ٢,٢١ ، ٩,٠٨ ، مايكروغرام/مل بعد ٠,٢٥ ، ٠,٥ ، ١ ، ٢ ، ٤ ، ١٢ ، ٢٤ ساعة على التوالي من الحقن بالسفترياكسون .

وتم حساب معايير الحركة السمية باستخدام تحليل الايزوبولوجرافيك (Isobolographic analysis) إذ كان عمر نصف الطرح ١٥.١٦ ساعة، وثابت معدل الطرح ٠.٠٤٥٧ ساعة<sup>-1</sup>، وحجم الانتشار الظاهري في حالة التوازن ١١١,٣٢٧٤٧٠٩ لتر/كغم، والتصفية الكلية ٥,٠٩ لتر/ساعة/كغم، والمساحة تحت منحنى التركيز في البلازما ٣٩٢,٩٥ مايكروغرام/مل×ساعة، والمساحة الانية تحت المنحنى ٧٤٧٥,٥٧ مايكروغرام/مل×ساعة<sup>٢</sup> ومعدل وقت بقاء الدواء في الجسم ١٩,٠٢ ساعة وسجل وقت اعلى تركيز هو ١ ساعة وكان اعلى تركيز في البلازما هو ٢٩٤٣٤ مايكروغرام/مل.

سبب إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم /كغم في عضلة الصدر الى ظهور تغييرات نسجية في دماغ الأفرخ شملت النزف وإرتشاح الخلايا الالتهابية بعد ساعة من الحقن وبعد ٢٤ ساعة أدى السفترياكسون إلى ظهور خرب وتتكس فجوي وإزالة للنخاعين واحتقان .

سبب السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر تأثيراً مسكناً للألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفرخ من خلال إنعدام رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالديهايد وكانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون في أفرخ الدجاج هي ٤٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر، بينما كانت الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول في أفرخ الدجاج هي ٣٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر. و كانت الجرعة المسكنة الوسطية للدايكولوفيناك هي ٦,٢٦ ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر. كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون عند إعطائه مع الباراسيتامول وبنسبة ٠,٥:٠,٥ في الأفرخ هي ٦,٧٧ و ٥,٤٣ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي، بينما كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون، ودايكولوفيناك الصوديوم عند اعطائهما معاً في الأفرخ هي ٦,٧٧ و ٠,٩٩ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي وكان نوع التداخل ما بين السفترياكسون والباراسيتامول، والسفترياكسون ودايكولوفيناك الصوديوم تداخلاً تآزرياً حيث سجلت قيمة Y فكانت ٠,٣٢ و ٠,٣١٧ وكانت نسبة الإنخفاض بالجرعة ٨٤%.

تشير نتائجنا أن السفترياكسون قليل السُمية في أفراخ الدجاج، ويمتلك تأثيرات سلوكية عصبية ولم يكن له تأثير ضار على كلوكوز الدم وإنزيمات الكبد وادى الى ارتفاع الكرياتينين ولم يكن له تأثير ضار على اليوريا، فضلا عن ذلك للسفترياكسون تأثيرات مسكنة للألم الناجم عن الفورمالديهايد في أفراخ الدجاج ولدى السفترياكسون تداخل تآزري عند اعطائه مع المسكنات الاخرى مثل الباراسيتامول والدايكلوفيناك ، مما يوفر طريقة مفيدة في العلاج السريري للألم الالتهابي.

## ثبت المحتويات

الصفحة	الموضوع
أ	الخلاصة
د	ثبت المحتويات
ح	ثبت الجداول
ي	ثبت الأشكال
ك	ثبت الملاحق
ل	ثبت المصطلحات
٢-١	الفصل الاول: المقدمة
١٤-٣	الفصل الثاني: استعراض المراجع
٣	١-٢ السفترياكسون
٣	١-١-٢ الوصف العام
٤	٢-١-٢ آلية عمل السفترياكسون
٤	٣-١-٢ آلية المقاومة ضد السفترياكسون
٤	٤-١-٢ الحركية الدوائية للسفترياكسون
٥	٥-١-٢ الإستخدامات السريرية للسفترياكسون
٧	٦-١-٢ الأعراض الجانبية
٨	٧-١-٢ الجرعة وطرق الاعطاء
٨	٨-١-٢ موانع الاستعمال
٨	٩-١-٢ السمية العصبية للسفترياكسون
١١	١٠-١-٢ التأثيرات المسكنة للسفترياكسون
١٢	١١-١-٢ تأثير السفترياكسون على أنسجة الكبد والكلية
٢٩-١٥	الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل
١٥	١-٣ الحيوانات
١٥	٢-٣ الأدوية والمواد الكيمياوية المستعملة
١٦	٣-٣ الأجهزة المستخدمة
١٧	٤-٣ العدد التشخيصية المستعملة
١٧	٥-٣ جمع عينات الدم
١٨	٦-٣ استخراج الأعضاء وحفظها
١٨	٧-٣ تحضير الجرع

الصفحة	الموضوع
١٨	٣-٨ التجارب
١٨	٣-٨-١ التجربة الأولى-تحديد الجرعة المميطة الوسطية(الجم-٥٠)الحادة
١٩	٣-٨-٢ التجربة الثانية-تأثير حقن السفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥,٥٠,٧٥% من الجرعة المميطة الوسطية في احاث السمية الحادة للسفترياكسون
٢٠	٣-٨-٣ التجربة الثالثة- أ تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميطة الوسطية في السلوك العصبي،والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح Open Field activity
٢١	ب- قياس تأثير السفترياكسون في أوزان الأفراخ المعاملين بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميطة الوسطية لمدة ٧ ايام عن طريق الحقن بالعضلة
٢١	ج-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميطة الوسطية لمدة ٧ ايام في مستوى كلوكوز الدم وانزيمات الكبد ووظائف الكلية
٢٣	٣-٨-٤ التجربة الرابعة أ- قياس الحركية السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر
٢٥	ب-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في أنسجة الدماغ بأوقات مختلفة
٢٥	٣-٨-٥ التجربة الخامسة: التأثير المسكن والمضاد للالتهاب المحدث في باطن القدم عن طريق حقن الفورمالديهايد
٢٦	٣-٨-٦ التجربة السادسة: أ-تحديد الجرعة الفعالة الوسطية(الجف-٥٠)المسكنة للألم في الافراخ المحقونة بالسفترياكسون باستعمال جهاز المحفز الكهربائي
٢٧	ب-تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة الباراسيتامول باستعمال جهاز المحفز الكهربائي باستخدام طريقة الصعود والنزول (paul-Murphy et al., 1999)
٢٧	ج- تحديد الجرعة الفعالة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة بالدايكلوفيناك الصوديوم باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بطريقة الصعود والنزول (Paul-Murphy et al., 1999).

الصفحة	الموضوع
٢٨	٣-٨-٧ التجربة السابعة: أ- إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون و الباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة (٠.٥:٠.٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.
٢٨	ب- إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون ودايكلوفيناك الصوديوم عند اعطائهما معاً بنسبة (٠.٥:٠.٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.
٢٩	٣-٩ التحليل الإحصائي
٤٨-٣٠	<b>الفصل الرابع: النتائج</b>
٣٠	٤-١ التجربة الأولى: تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) الحادة
٣١	٤-٢ التجربة الثانية: تأثير حقن السفترياكسون بجرع نسبتها ٥٠,٧٥,٢٥% من الجرعة المميّنة الوسطية في احاث السمية الحادة للسفترياكسون
٣٢	٤-٣ التجربة الثالثة: أ- تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية في السلوك العصبي، والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح Open Field activity
٣٣	ب- قياس تأثير السفترياكسون في أوزان الأفرخ المعاملين بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية لمدة ٧ ايام عن طريق الحقن بالعضلة
٣٣	ج- تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية لمدة ٧ ايام في مستوى كلوكوز الدم وانزيمات الكبد ووظائف الكلية
٣٦	٤-٤ التجربة الرابعة: أ- قياس الحركية السمية للسفترياكسون في أفرخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر
٣٨	ب- تأثير إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في أنسجة الدماغ بأوقات مختلفة

الصفحة	الموضوع
٤١	٥-٤ التجربة الخامسة:التأثير المسكن والمضاد للالتهاب المحدث في باطن القدم عن طريق حقن الفورمالديهايد
٤٢	٣-٨-٦ التجربة السادسة: أ-تحديد الجرعة الفعالة الوسطية(الجف-٥٠)المسكنة للألم في الأفراخ المحقونة بالسفترياكسون باستعمال جهاز المحفز الكهربائي
٤٣	ب-تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة الباراسيتامول باستعمال جهاز المحفز الكهربائي باستخدام طريقة الصعود والنزول (paul-Murphy et al., 1999)
٤٤	ج- تحديد الجرعة الفعالة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة بالدايكلوفيناك الصوديوم باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بطريقة الصعود والنزول (Paul-Murphy et al., 1999).
٤٤	٣-٨-٧ التجربة السابعة: أ-إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون و الباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة (٠.٥:٠.٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.
٤٦	ب-إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون ودايكلوفيناك الصوديوم عند اعطائهما معاً بنسبة (٠.٥:٠.٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.
٥٤-٤٩	الفصل الخامس: المناقشة
٥٦-٥٥	الفصل السادس: الاستنتاجات والتوصيات
٥٥	الاستنتاجات
٥٦	التوصيات
٧٦-٥٧	المصادر
٧٨-٧٧	الملاحق
A-B	الخلاصة باللغة الانكليزية

## ثبت الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
١	تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) للسفترياكسون في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بعضلة الصدر .	٣٠
٢	تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥% و ٥٠% و ٧٥% من الجرعة المميّنة الوسطية في احداث السُمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في العضلة.	٣١
٣	تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥% و ١٠% و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية في السلوك العصبي ،والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق ،واختبار الأستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج في اليوم الرابع عشر عن طريق الحقن بالعضلة.	٣٢
٤	تأثير السفترياكسون في أوزان الأفراخ المعاملة بجرع نسبتها ٥% و ١٠% و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية عن طريق الحقن بالعضلة بعمر (٤ ايووم).	٣٣
٥	تأثير الجرع المتكررة لمدة ٧ أيام متكررة من السفترياكسون في تركيز كلوكوز الدم في افراخ الدجاج	٣٤
٦	تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ ملغم/كغم و ٢١٣ ملغم/كغم و ٤٢٦ ملغم/كغم من الجرعة المميّنة الوسطية في مستوى نشاط إنزيمات الكبد (AST,ALT) في بلازما دم الأفراخ بعد ٧ أيام من المعاملة.	٣٤
٧	تأثير اعطاء السفترياكسون بجرع (١٠٦,٥ ملغم/كغم و ٢١٣ ملغم/كغم و ٤٢٦ ملغم/كغم) من الجرعة المميّنة الوسطية في مستوى نشاط وظائف الكلية (Urea , Creatinine) في بلازما دم الأفراخ بعد ٧ أيام من المعاملة بالسفترياكسون.	٣٥
٨	المعايير الحركية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر .	٣٧
٩	النسبة المئوية للأرتفاع في سمك القدم اليمنى في أفراخ الدجاج	٤١

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
	المعاملة بالفورمالديهايد (٠.٠٥ مل).	
١٠	قياس التأثير المسكن والمضاد للالتهاب للسفترياكسون ضد الألم والالتهاب المحدث بحقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالسفترياكسون.	٤٢
١١	تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.	٤٣
١٢	تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.	٤٣
١٣	تحديد الجرعة المسكنة الوسطية لدايكلوفيناك الصوديوم في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.	٤٤
١٤	تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون والباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ ونوع التداخل بينهما.	٤٥
١٥	تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون، والدايكلوفيناك عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ ونوع التداخل بينهما.	٤٧

## ثبت الاشكال

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
٣	التركيب الكيميائي للسفترياكسون	١
١٦	جهاز المطياف الضوئي	٢
١٦	جهاز المحفز الكهربائي	٣
١٧	جهاز الاستشراب السائل	٤
٣٨	مخطط بياني للحركية السمية الدوائية للسفترياكسون في بلازما دم الافراخ	٥
٣٩	مقطع نسيجي لدماع أفراخ بعمر (٧-١٤) يوم ومعاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد نصف ساعة يظهر فيها الاحتقان (a) ، $H \alpha E 6 \times 2.8 * 10$	٦
٣٩	مقطع نسيجي لدماع افراخ بعمر (٧-١٤) يوم ومعاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ساعة واحدة يظهر النزف (a) وارتشاح الخلايا الالتهابية (b) ، $H \alpha E 6 \times 2.7 * 10$ .	٧
٤٠	مقطع نسيجي لدماع أفراخ بعمر (٧-١٤) يوم ومعاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ٢٤ ساعة يظهر فيها ازالة النخاعين (a) والخزب حول الوعاء الدموي (b) مع التتسكس الفجوي في الخلايا العصبية (c) ، $H \alpha E 6 \times 2.3 * 10$ .	٨
٤٠	مقطع نسيجي لدماع أفراخ بعمر (٧-١٤) يوم ومعاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ٢٤ ساعة يلاحظ الاحتقان (a) وارتشاح الخلايا الالتهابية (b) وتكاثر للخلايا الدبقية oligodendroglia cells (c) وإزالة النخاعين (d).	٩
٤٦	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين السفترياكسون والبراسيتامول المحقونين في عضلة الصدر بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المسكنة الوسطية لكل دواء.	١٠
٤٨	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين السفترياكسون، ودايكولوفيناك الصوديوم المحقونين في عضلة الصدر بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المسكنة الوسطية لكل دواء.	١١

## ثبت الملاحق

الصفحة	عنوان الملحق	رقم الملحق
٧٧	جدول قياس الجرعة المميطة الوسطية (الجم- (Dixon, 1980) (٥٠)	١
٧٨	المخطط البياني لتأثير إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ ملغم/كغم و ٢١٣ ملغم/كغم و ٤٢٦ ملغم/كغم من الجرعة المامية الوسطية في مستوى نشاط أنزيمات الكبد (ALT) في بلازما دم الأفرار بعد ٧ أيام من المعاملة.	٢
٧٨	المخطط البياني لتأثير إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ ملغم/كغم و ٢١٣ ملغم/كغم و ٤٢٦ ملغم/كغم من الجرعة المامية الوسطية في مستوى نشاط إنزيمات الكبد (AST) في بلازما دم الأفرار بعد ٧ أيام من المعاملة.	٣

## ثبت المصطلحات

المصطلح بالإنكليزية	المصطلح بالعربية
Tonic immobility response	الاستجابة لعدم الحركة الشدي
Chicks	أفراخ الدجاج
Intramuscular	بالعضلة
Wing dropping	تدلي الأجنحة
Defecation	التغوط
Median lethal dose(LD50)	الجرعة المميتة الوسطية
Median effective dose	الجرعة المؤثرة الوسطية
Electrical stimulator	جهاز المحفز الكهربائي
Standard error	الخطأ القياسي
Oligodendroglia cells	الخلايا الدبقية
Pilot study	دراسات أولية
Tremor	الرعدة
Recumbency	الرقود
Hyperactivity	زيادة الفعالية
Toxicity	السمية
Neurotoxicity	السُمية العصبية
Dyspnea	صعوبة التنفس
Distress call	الصياح
up and down method	طريقة الصعود والنزول
Half-life	عمر النصف
Motor activity	الفعالية الحركية
Jumps	القفز
Hypoactivity	قلة الفعالية
Stander solution	المحاليل القياسية
Toxicity Score	مراتب السُمية
Significant	معنوي
Open field activity	النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح
Peking	النقر
Digestion	هضم
Latency to Move	وقت بدء الحركة

## الفصل الأول

### المقدمة

### Introduction

السفترياكسون مضاد حيوي قاتل للجراثيم من الجيل الثالث للسيفالوسبورينات إذ يعمل على تثبيط جدار الخلية فتمنع تخليق الميكوببتايد (Beam, 1985) ويصنف السفترياكسون على أنه مركب قليل إلى متوسط السمية ، ويعتمد هذا على خواصه التركيبية ( Chow *et al.* 2005). ويعد السفترياكسون من المضادات الحيوية واسعة الطيف يعمل ضد البكتريا الموجبة والسالبة الكرام ومنها ( *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, and ( *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.* ( *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* gram-positive pathogens) (Casellas *et al.*, 2003; Rhomberg *et al.*, 2004; Giacometti *et al.*, 2005). ويستخدم السفترياكسون على نطاق واسع في مجال الطب البشري فضلاً عن ذلك تمت دراسته في العديد من الحيوانات، ومنها الجرذان، والأرانب، والخيول، والعجول، والقروذ، والكلاب، والقطط ( Joynt *et al.*, 2001, Dardi *et al.*, 2004 ; Ismal, 2005). وقد أكدت الدراسات السابقة التي أجريت على الإنسان وأنواع مختلفة من الحيوانات أن السفترياكسون يرتبط بالبلازما بروتين بنسب مختلفة تتراوح ما بين ٢٠% إلى ٩٨%، ويمتلك عمر النصف وهو الوقت اللازم لطرح ٥٠% من الدواء خارج الجسم ما بين ٥ إلى ٨ ساعة وهذا مايسمح بالاعطاء مرة واحدة باليوم ، ويتوزع السفترياكسون على أنسجة وسوائل الجسم المختلفة ويتم طرحه عن طريق الكلية فضلاً عن الإفراز عن طريق الصفراء، وتختلف الحركية الدوائية للسفترياكسون بين الانسان والحيوانات المختلفة نتيجة الاختلاف للارتباط بالبلازما بروتين (Bourget *et al.*, 1993; Kovar *et al.*, 1997; Dardi *et al.*, 2004). ويمكن أن تؤدي الوصفات الطبية الشائعة الى تفاعلات دوائية ضارة منها تفاعلات على مستوى الجهاز العصبي المركزي (Khodakaram & Barmano, 2011) ،لذا إرتأينا في عملنا هذا الوصف الدقيق للتفاعلات السمية التي يسببها السفترياكسون من وجهة نظر سمية ودوائية.

### أهداف البحث:

نظراً للخصائص الدوائية التي يمتلكها السفترياكسون الذي تجعله وسيلة علاجية واعدة وفعالة ضد العديد من البكتريا في أنسجة الجسم في العديد من الحيوانات ولقلة الدراسات عنه في نموذج افراخ الدجاج ارتأت دراستنا الحالية الكشف عن التأثيرات السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج في:

١. معرفة الجرعة المميّنة الوسطية للسفترياكسون بطريقة الصعود والنزول .
٢. إحداث السمية الحادة للسفترياكسون ، باستخدام جرع مختلفة ، وتسجيل علامات التسمم، ووقت بدء التسمم ، وحساب النسبة المئوية لعلامات التسمم .
٣. الكشف عن التأثيرات السلوكية العصبية الكامنة للسفترياكسون ، من خلال إعطاء الأفراخ جرعات قليلة باستعمال صندوق الميدان المفتوح وإجراء إختبار الإستجابة لعدم الحركة الشدي .
٤. إجراء المقاطع النسجية للدماغ ، للكشف عن التأثيرات السمية للسفترياكسون .
٥. دراسة الحركية السمية للسفترياكسون في بلازما دم الأفراخ.
٦. دراسة التأثيرات المسكنة للألم والمضاد للالتهاب للسفترياكسون باستخدام إختبار الفورمالديهايد .
٧. تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 والتداخلات الدوائية مع الباراسيتامول والدايكلوفيناك.

## الفصل الثاني

### استعراض المراجع

#### Review of Literature

#### ١-٢ السفترياكسون Ceftriaxone

##### ١-١-٢ الوصف العام:

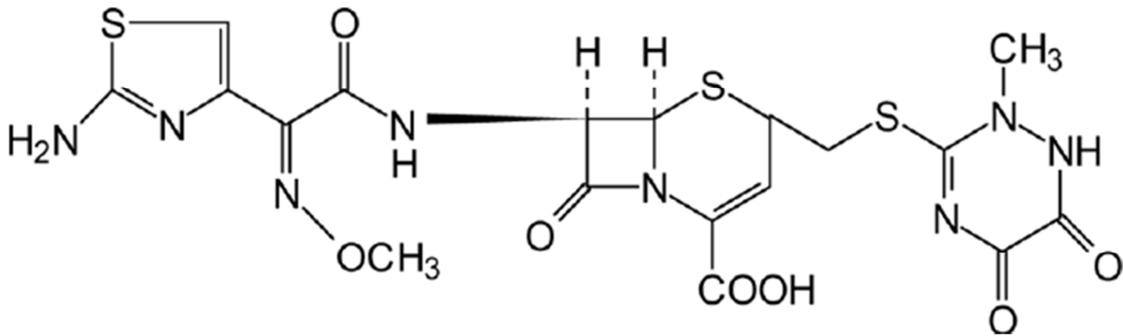
السفترياكسون مسحوق بلوري أبيض سهل الذوبان في الماء، وقليل الذوبان في الميثانول وذوبانه قليل جدا في الايثانول والرقم الهيدروجيني. ١٠.٠ % من المحلول المائي هو ٦,٧ (Product Monograph,2020)

الاسم العلمي: سفترياكسون الصوديوم

#### الاسم الكيميائي: Chemical Name

(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-8-oxo-3-[[1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-yl)-thio]methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 72 -(Z)-(O-methyloxime, disodium salt, ses-quaterhydrate.

#### الصيغة الكيميائية Chemical Structure



الشكل رقم (١) الصيغة الكيميائية للسفترياكسون

(Shrestha *et al.*, 2013)

(C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> .3.5H<sub>2</sub>O) : Molecular Formula الصيغة الجزيئية

661.58 = Molecular weight الوزن الجزيئي

### ٢-١-٢ آلية عمل السفترياكسون:

يعد السفترياكسون من الجيل الثالث للسيفالوسبورينات واسعة الطيف والمقاومة لأنواع مختلفة من البيتا-لاكتيميز، ولديه فعالية قوية ضد البكتريا موجبة وسالبة الكرام. إذ يعمل الدواء من خلال تثبيط عمل إنزيم الترانس ببتديس المسؤول عن الخطوة النهائية في تركيب جدار الخلية البكتيرية، ولديه ثبات واسع Beta-hydrolyase، لذلك يعد السفترياكسون عامل قاتل للبكتريا ولديه فعالية حتى في وجود بعض البيتا-لاكتيميز مثل البنسلينز والسيفالوسبورينز للبكتريا موجبة وسالبة الكرام. (Neu *et al.*, 1981; Harold 1985; Harriet, 2002)

### ٣-١-٢ آلية المقاومة ضد السفترياكسون:

تأتي المقاومة ضد السفترياكسون من خلال افراز الجراثيم لانزيم الهيدرولايز للبيتا لاكتيميز، والاختلاف بالبروتينات الملتصقة بالبنسلين، والنقصان بالنفاذية للدواء فضلاً عن التداخلات مع المضادات الحيوية الأخرى كما هو ملاحظ مع تداخل السفترياكسون والكلورامفينيكول (Fluit, *et al.*, 2000).

### ٤-١-٢ الحركية الدوائية للسفترياكسون:

يتميز السفترياكسون بإملاكه عمر نصف طويل، مما يجعل الدواء المفضل لتناوله مرة واحدة يوميا (Yuk *et al.*, 1989; Wang *et al.*, 2005) إذ تتأثر الحركية الدوائية للسفترياكسون بالالتهابات الناتجة عن السموم الجرثومية في الإنسان (Gomes, *et al.*, 1999) وفي الحيوان (Ngeleka *et al.*, 1990; Tardifet *et al.*, 1993). كما تتأثر الحركية الدوائية للسفترياكسون بالحالة المرضية في الفئران (Wang *et al.*, 2005). وتختلف الحركية الدوائية للسفترياكسون في الإنسان عنه في الحيوان بسبب الاختلاف في الارتباط بالبلازما بروتين ففي الإنسان تكون نسبة الارتباط ٩٨% (Kovar *et al.*, 1997). في حين تكون نسبة الارتباط بالبروتين في العجول ما بين ٢٠ - ٢٨% (Johal and Srivastava, 1999)، وفي الكلاب ٢٥% (Popick *et al.*, 1987)، وفي الماعز ٣٩-٤٥% (Ismal, 2005). ويكون امتصاص السفترياكسون بشكل كامل بعد الحقن العضلي ويصل إلى أعلى تركيز في البلازما بين ٢-٣ ساعات بعد إعطاء الجرعة. وينتج عن إعطاء جرع متعددة وريدية وعضلية تتراوح بين ٠.٥-٢ غرام ولفترات بين ١٢-٢٤ ساعة إلى تراكم الدواء بنسبة ١٥%-٣٦%. ويكون طرح

السفترياكسون في الادرار كدواء غير متغير بنسبة ٣٣%-٦٧% بينما يكون طرح الباقي في عصارة الصفراء على شكل مركب غير فعال ضد البكتريا (Patel and Kaplan, 1984).

ويصل تركيز السفترياكسون بعد إعطائه عن طريق الوريد بجرعة 1 غرام وبعد ١-٣ ساعات إلى ٥٨١ مايكروغرام/مل في عصارة المرارة و ٧٨٨ مايكروغرام/مل في عصارة القناة الصفراوية المشتركة و ٨٩٨ مايكروغرام/مل في عصارة قناة المرارة و ٧٨,٢ مايكروغرام/مل في جدار المرارة و ٦٢,١ مايكروغرام في بلازما الدم (Brogden and Ward, 1988).

يتم التخلص من السفترياكسون كدواء فعال عن طريق الكلية فضلاً عن الأليات غير الكلوية وهي قنوات الصفراء (Dardi, et al., 2004).

يتراوح معدل عمر النصف للجرع من ٠,١٥\_٣ غرام للأشخاص الأصحاء من ٥,٨ الى ٨,٧ ساعة، والحجم الظاهري للانتشار من ٥,٧٨ الى ١٣,٥ لتر/كغم، و الطرح من البلازما من ٠,٥٨ الى ١,٤٥ لتر/ساعة، ومعدل الطرح من الكلى من ٠,٣٢ الى ٠,٧٣ لتر/ساعة (Harriet et al., 2002).

وفي عجول الجاموس كان عمر النصف للسفترياكسون بعد اعطاء جرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم هو ٢,٠٤ ساعة، وحجم الانتشار الظاهري ١,١٢ لتر/كغم، بينما كان الطرح الكلي من الجسم هو ٠,٤١ لتر/كغم/ساعة (Dardi et al., 2005).

تتغير الحركية الدوائية للسفترياكسون عند الأشخاص كبار السن الأصحاء أو الذين يعانون من اعتلال في وظائف الكلى أو الكبد بشكل طفيف بالمقارنة مع الأشخاص الاصحاء البالغين، لذلك لا توجد حاجة لإجراء تعديل على جرعة السفترياكسون ولحد ٢ غرام/اليوم (Harriet et al., 2002).

#### ٢-١-٥ الإستخدامات السريرية للسفترياكسون:

يعد السفترياكسون من المضادات الحيوية واسعة الطيف يعمل ضد البكتريا الموجبة والسالبة الكرام، ومنها: *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp*, *Pasteurella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp*

(Casellas et al., 2003; Rhomberg et al., 2004; Giacometti et al., 2005)

ويستخدم السفترياكسون على نطاق واسع في مجال الطب البشري علاوة على ذلك تمت دراسته في العديد من الحيوانات ومنها الجرذان، الارانب، الخيول، العجول، القرود، الكلاب والقطط (Dardi et al., 2004 ; Ismal, 2005). ومن ضمن استخدامه هي:

١. إصابات الجهاز التنفسي السفلية والتي تسببها (Song et al., 2009)

*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus pneumoniae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis or Serratia marcescens.*

٢. إتهاب الأذن الوسطى البكتيري الحاد والتي تسببها (Song et al., 2009)

*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae or Moraxella catarrhalis*

٣. إتهابات الجهاز البولي المعقد وغير المعقد والذي تسببه (Kumarasamy, et al, 2010)

*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Morganella morganii or Klebsiella pneumoniae.*

٤. مرض إتهاب الحوض والذي تسببه *Neisseria gonorrhoeae*.

ليس للسفترياكسون مثل بقية السيفالوسبورينات أية فعالية ضد *Chlamydia trachomatis* لذلك عندما يستعمل السفترياكسون في علاج مرض التهاب الحوض ويعتقد ان السبب هو *Chlamydia trachomatis* فيجب إضافة أدوية مضادة مناسبة لها ( CLSI, ) (2010)

٥. تسمم الدم البكتيري والذي تسببه (Grace and Frank, 2009)

*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae or Klebsiella pneumoniae.*

٦. إتهابات العظام والمفاصل والذي تسببه (Grace and Frank, 2009)

*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae or Enterobacter species.*

٧. إتهابات داخل البطن والتي تسببها (Grace and Frank, 2009)

*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Bacteroides fragilis, Clostridium species, Peptostreptococcus species*

٨. إلتهاب السحايا والتي تسببها

*Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis or Streptococcus pneumoniae.*

ويمكن أن يستعمل السفترياكسون في علاج أعداد محددة من التهاب السحايا التي

تسببها *Escherichia coli* و *Staphylococcus epidermidis*

٩. الوقاية الجراحية: يمكن لجرعة من السفترياكسون بمقدار ١ غرام أن تعطى قبل اجراء العملية

الجراحية حتى تقلل من احتمالية حدوث الأنتانات بعد العمليات التي تصنف على أنها ملوثة، أو

يحتمل أن تكون ملوثة،مثل استئصال الرحم عن طريق المهبل ، البطن ،واستئصال المرارة لدى

المرضى ذوو المخاطر العالية (karlowsky, et al ,2011)

٢-١-٦ الأعراض الجانبية:

( Linden,2002; Kraft et al ,2011; Product Monogragh,2020)

١. فرط الحساسية: مثل الطفح ١,٧% والحكة والحمى أو القشعريرة <١%

٢. أمراض الدم: مثل فرط الحمضات ٦% وكثرة الصفيحات ٥,١% ونقص كريات الدم

البيضاء ٢,١%.

٣. أمراض الجهاز الهضمي: مثل الإسهال ٢,٧% وأقل حدوثا <١% ،مثل

الغثيان، والتقيؤ، وعسر الذوق.ويمكن أن يُحدث إلتهاب القولون الغشائي الكاذب خلال

أو بعد العلاج.

٤. أمراض الكبد: مثل الإرتفاع الحاصل في إنزيم ALT ٣,١% وإنزيم AST ٣,٣%

وأقل حدوثا <١% هو الإرتفاع في البلوروبين والالكالين فوسفاتيز

.phosphatse

٥. أمراض الكلى: مثل الإرتفاع في نتروجين اليوريا في الدم ١,٢% وأقل حدوثا <١%

هو الإرتفاع في مستوى الكرياتنين في الدم .

٦. أمراض الجهاز العصبي المركزي: مثل الصداع والدوار <١%

٧. أمراض الجهاز البولي التناسلي: مثل فطريات المهبل <١%

٨. متفرقة: مثل احمرار الوجه وتسارع التنفس.

### ٢-١-٧ الجرعة وطرق الاعطاء:

تكون الجرعة الاعتيادية اليومية ١-٢ غرام تعطى بجرعة واحدة، أو على جرعتين متساويتين وهذا يعتمد على نوع وشدة الإصابة. في حالة الاصابات التي تسببها *Staphylococcus aureus* تكون الجرعة اليومية ٢-٤ غرام على ان لا تتجاوز ٤ غرام/اليوم. يستمر العلاج بالسفترياكسون لمدة لا تقل عن يومين بعد اختفاء الاعراض. وتكون المدة الاعتيادية للعلاج ٤-٤ يوماً او لفترة أطول في حالة الاصابات المعقدة ولا توجد ضرورة لإجراء تعديل على جرعة السفترياكسون في حالة اعتلال وظائف الكلى، او الكبد (Bradsher and Snow,1984; Wynn et al ,2005).

### ٢-١-٨ موانع الاستعمال:

لا يمكن استعمال السفترياكسون في الحالات الآتية:

١. التهاب عضلة القلب.
٢. المرضى الذين لديهم حساسية من السيفالوسبورينات.
٣. المرضى الرضع والذين هم بحاجة إلى إعطاء السوائل الوريدية التي تحتوي على الكالسيوم، وذلك خوفاً من حصول ترسب للكالسيوم و السفترياكسون .

(Wilson and Geratci, 1985; American Heart Association:,2005)

### ٢-١-٩ السمية العصبية للسفترياكسون:

يمكن للأعراض الجانبية على الجهاز العصبي المركزي أن تحدث بنسبة أقل من ١% مع استعمال المضادات الحيوية على الرغم من حدوث علامات الاعتلال الدماغي مثل الهذيان وتغيير الحالة العقلية او حتى الاختلاجات خلال مدة العلاج في المستشفيات (Bhattacharyya et al., 2016; Nishikubo et al ,2019)

تم تعريف السفترياكسون على أنه دواء أقل خطورة من حيث السمية العصبية مقارنةً مع المضادات الحيوية الأخرى في عام 2011، مع ذلك ولوجود أعداد كبيرة من المرضى الذين يعالجون بالسفترياكسون سنوياً، فقد ظهرت أحداث التسمم العصبي مع استعمال هذا الدواء في بعض المجموعات السكانية المحددة. (Grill & Maganti, 2011)

على العكس من السيفالوسبورينات الأخرى والتي تتميز بخصائص محبة للدهون مع تصفية كلوية كبيرة، وعمر نصف قصير، فإن السفترياكسون يظهر صورة الحركية الدوائية غير مالوفة مثل الاتصال الممتد بالألبومين تصفية كلوية وكبدية و عمر نصف ممتد وصفة محبة للدهون وهذا يفسر إعطاء الدواء على شكل جرعة يومية واحدة.

(Patel et al., 1981; Yuk et al ,1989; Joynt, 2001).

في الواقع يمكن لعمر النصف أن يحدث تغييرات في الديناميكية الدوائية وإحداث أعراض جانبية خطيرة على الجهاز العصبي المركزي، في حدوث نقصان في الارتباط بالبروتين إذ ينتج عنه زيادة في الجزء غير المرتبط (الحر) من السفترياكسون وخاصة لدى المرضى كبار السن بسبب نقصان في مستوى الألبومين. ويمكن للاعتلال في وظيفة الكلى أن يؤثر على إزالة الجزء غير المتصل من السفترياكسون وهذا له علاقة بعمر المريض.

(Hammerlein et al., 1998; Grandison & Boudinot,2000)

فضلاً عن وجود ظروف خاصة في الجهاز العصبي المركزي، يمكن لحدوث نقصان في تصفية الكرياتينين، واعتلال في وظيفة الكلى فضلاً عن إعطاء جرعة زائدة من السفترياكسون ان تكون بمثابة عوامل خطيرة غير مستقلة لحدوث التأثيرات السمية العصبية (Galandra et al., 1988). يكون الوقت النموذجي لحدوث الاعتلال الدماغى Encephalopathy الذي يسببه العلاج بالسفترياكسون بين ١-١٠ أيام بعد البدء بالعلاج ويشفى منه بعد ٢-٧ أيام بعد انقطاع الدواء. (Dakdouki et al., 2004)

وهناك نظرية أخرى تفسر حدوث التسمم العصبي في حدوث اعتلال في وظيفة الكلى ينتج عنه تراكم في الأحماض العضوية السامة أو تغير في الرقم الهيدروجيني يؤدي بدوره إلى إعتلال في النقل الفعال للجزيئات من سائل النخاع الشوكي إلى الدم وهذا يشجع على حدوث التسمم العصبي. (Chow et al., 2008)

يمكن للسمية العصبية أن تحدث لدى مرضى إعتلال الكلى من خلال الزيادة في تركيز الدواء غير المرتبط بالألبومين والزيادة في نفوذ الدواء من الجدار الدماغى الدموي نتيجة زيادة تركيز اليوريا في الدم، أو حدوث تغيير في تركيب البروتين فضلاً عن حصول زيادة في الأحماض العضوية السامة ضمن سائل النخاع الشوكي.

(Barbhaiya et al.,1990; Eggers et al.,2004)

كما هو الحال مع بقية أدوية البييتالاكتم فإن السبب في حدوث التسمم العصبي للسفترياكسون هو النقصان في تحرر الناقل العصبي كما امينو بيوترك اسد GABA من نهايات الاعصاب والزيادة في تحرر الأحماض الأمينية المحفزة فضلاً عن تحرر السيوتوكاين وتحفيز الايندوتوكسين (Sugimoto *et al*, 2003) كما يمكن للجرع المفرطة ان تتسبب في حدوث التسمم العصبي وتعتبر عامل خطورة (Le Turnier *et al.*, 2019)

تحدث إعتلالات الدماغ نتيجة التسمم بالسفترياكسون على شكل اختلاجات ورمع عضلي Myoclonus نتيجة الزيادة بالكلوتاميت والنقصان بكاما امينو بيوترك اسد (Grill & Maganti, 2004) والزيادة في تحرر السيوتوكاين والإندوتوكسين (Deshayes *et al.*, 2017).

يمكن لتركيز السفترياكسون في البلازما مع فحص تخطيط الدماغ أن يعطي صورة فيما يخص التشخيص وخاصة لدى المرضى الذين لا يظهرون العلامات السريرية بل علامات متغيرة في تخطيط الدماغ مثل الحالات الصرعية غير الاختلاجية (Martinez-Rodriguez *et al.*, 2011; Bora *et al.*, 2016).

على الرغم من عدم ذكر تركيز الدواء في البلازما في استعراض المراجع إلا إن هذا يمكن أن يساهم في تأكيد السمية الدوائية والتعرض للدواء وخاصة لدى مرضى الرعاية الحرجة لذلك يوصى بإجراء فحص مستوى الدواء العلاجي لغرض تحسين العلاج وتجنب السمية العصبية (Guilhaumou *et al.*, 2019).

هناك قلق متزايد بخصوص التغيرات التي تسببها المضادات الحيوية في الميكروبيوتا وتأثيرها على الصحة (Kim, *et al*, 2017). وهناك مجموعة متزايدة من الأدلة تثبت دور المكونات الميكروبية الخاصة في تعديل وظائف الدماغ وسلوك المستضيف، وعلى وجه التحديد فان الغياب الكامل لميكروبيوتا الجهاز الهضمي يمكن أن يتسبب في حدوث تغيير في نفاذية الحاجز الدماغي الدموي وكيميائية الدماغ مع نقصان في السلوك الاجتماعي لدى الفئران (Braniste *et al.*, 2014).

يمكن للسفترياكسون أن يتسبب في حدوث تغيير في ميكروبيوتا الجهاز الهضمي من خلال قتل البكتيريا المتعايشة مما يسمح لانواع أخرى مرضية ان تنتشر (Cheng *et al.*, 2019). حيث يتبع هذه التغييرات حدوث تغيير في سلوك الفئران مثل القلق

والكابة والسلوك العدوانى ولا يمكن لهذه التغييرات أن تحدث نتيجة التأثير السمي للدواء على الدماغ لوحده حيث اثبتت دراسات سابقة وجود علاقة بين مايكروبيوتا الجهاز الهضمي والدماغ . (Wang & Wang, 2016)

#### ١٠-١-٢ التأثيرات المسكنة للألم للسفترياكسون:

يلعب الكلوتاميت وهو ناقل عصبي محفز في الجهاز العصبي المركزي دورا مهما في آليات التحفيز للألم المزمن (Chiechio *et al*, 2010). ولان الكلوتاميت يعد ضروري في المرونة العصبية للشبكة المسببة للألم في حالة الألم الملتهب، لذلك فقد تم تطوير طرائق علاجية من شأنها تقليل نشاط الكلوتاميت (Beart & O' Shea, 2007) وبالتالي فإن الادوية التي تزيد من طرح الكلوتاميت يمكن أن تكون ذات فاعلية في العلاج من الالام المزمنة ومنتوق أن يكون لها فعل مضاف تآزري مع الأدوية الغالقة لمستقبلات NMDA (N-Methyl-D-) Aspartate) و (metabotropic glutamid type receptor)mGlu5. يتم التخلص من الكلوتاميت بواسطة ٣ نواقل صوديوم ذات انجذاب شديد في غشاء الخلية وهي كل من EAAT1,EAAT2 and EAAT3 إذ يعتبر الناقل EAAT2 او ما يسمى GLT-1 الأهم وتم العثور عليه في غشاء الخلية العصبية النجمية بين التشابكات وهو مسؤول عن ٩٠% من الاستغلال الكلي للكلوتاميت. (Schmitt *et al.*, 2002; Maragakis *et al*, 2004)

يستحدث السفترياكسون الجين المسؤول عن ناقل الكلوتاميت ١ (GLT-1) في تحفيز عائلة النسخ المسماة NF-KB (Lee *et al.*, 2008)، وهناك أدلة تقترح أن يكون السفترياكسون محفز قوي ل GLT-1 ويمكن أن يقلل من الألم العصبي الحشوي. إذ يمكن لجرع متعددة أن تزيل الألم العصبي في زيادة عرض GLT-1 في الحبل الشوكي لدى الجرذان (Hu *et al.*, 2010).

تعد الدراسات التي أجريت على السفترياكسون لدى المرضى الذين يعانون من ألام مزمنة محدودة جدا بسبب تأثير الدواء على البكتريا المعيشية في الأمعاء مما قد يتسبب في ظهور بكتريا مقاومة للدواء نتيجة الجرع المتكررة للدواء.

وفي الحيوانات فإن إعطاء جرع متكررة من السفترياكسون قد يقلل من الألم الاحشائي والعصبي ويقلل من التعود على التأثير المسكن للنيكوتين أو المورفين في زيادة عرض GLT-1 (Lin *et al*, 2011). وقد وجد بأن إعطاء جرعة منفردة من السفترياكسون يقلل من التحفيز

المؤلم في المرحلة الثانية من اختبار الفورمالين وهذا قد يعكس ظهور تحفيز مسبب للألم في القرن الظهرى للحبل الشوكي وتسكين للألم في نموذج الفئران تعاني من الألام بعد العملية الجراحية (Tolsen *et al.*, 1992).

إن الزيادة في التخلص من الكلوتاميت الناتجة من تحفيز GLT-1 مع التأثير الدوائي الانغلاقي لمستقبلات mGlu5 يمكن ان يزود المرضى باستراتيجية مسكنة للألام المزمنة والتي لا تستجيب للمسكنات التقليدية (Angela *et al.*, 2013).

وقد أظهرت دراسات أخرى بأن إعطاء السفترياكسون لمدة طويلة يمكن أن يمنع فقدان الاعصاب الحركية نتيجة الغلق المزمن لنواقل GLT-1 باستعمال المثبطات الدوائية المسماة (Thero-B-hydroxy aspartate) (Rothstein *et al.*, 2005)، وأن يُحسِّن من الوظيفة الحركية وإعادة تكوين جسم الاعصاب لدى الجرذان بعد الحقن تحت الجلد للسفترياكسون (Tajkey *et al.*, 2014)، وأن يزيد من عرض GLT-1 ويثبط من التحفيز الدبقي والذي يرافق الألم العصبي (Ramos *et al.*, 2010)، لذلك فإن زيادة عرض GLT-1 يعيد التركيز الطبيعي للكلوتاميت خارج الخلية ويمنع حدوث التسمم العصبي لدى الجرذان (Nicholson *et al.*, 2014) لذلك فإن زيادة مستقبلات الكلوتاميت يعتبر إستراتيجية واعدة في العلاج أو الوقاية من أمراض التنكس العصبي إذ يعد GLT-1 البروتين السائد والذي يزيل الكلوتاميت من الفضاء خارج الخلية ويحافظ على تركيزه في الدماغ (Rao *et al.*, 2001).

ان الآليات التي يمكن من خلالها لنواقل GLT-1 منع التسمم العصبي غير واضحة، لكن على ما يبدو انها تزيد من الاخذ الخلوي للكلوتاميت وتقليل مستوى الكلوتاميت وتقليل تحفيز مستقبلات الكلوتاميت (Rawls *et al.*, 2010).

يُظهر السفترياكسون فعل مسكن للألم في كلا الألام الإلتهابية الجسدية والاحشائية مع فعالية أعلى بعد ٧ أيام من إعطائه. كما يظهر السفترياكسون تداخل تآزري مع مسكنات الألم الأخرى مثل الايبوبرفين والسليكوكسب والبراسيتامول ويعتبر أفضل من استعماله لوحده (Radica *et al.*, 2014).

## ١١-١-٢ تأثير السفترياكسون على أنسجة الكبد والكلى:

يلعب الكبد دور أساسي في أيض الأدوية، وتخليق البروتينات، والمحافظة على التوازن البيولوجي للكائنات. ونتيجة هذه الأدوار المهمة تستعمل إنزيمات الكبد كدلالات في تقييم سلامة

أو سمية الدواء. وتشارك إنزيمات الترانسمينيز في الأيض الوسيط لذلك، فهي تتواجد بتركيز عالية في الكبد إذ يمكن لها أن تتحرر بسرعة إلى مصلى الدم في حالة التحطيم النسيجي الحاد كما يحدث في حالة النخر الكبدي أو إحتشاء عضلة القلب (Satyapal *et al.*, 2008).

إن حدوث إتهاب الكبد والارتفاع في إنزيمات الكبد الذي تسببه المضادات الحيوية، بينما قل ملاحظة التسمم الكبدي الذي تسببه السيفالوسبورينات بالرغم من الحقيقة بان حالات معدودة لإرتفاع إنزيمات الكبد والناتج عن إستعمال السفترياكسون قد تم ملاحظته (Stockwell *et al.*, 2005).

وقد سجلت دراسات سابقة حالات معدودة من ارتفاع مستويات ناقلة أمين الالانين ALT وناقلة أمين أسبارتيت AST نتيجة استعمال السفترياكسون. في حالة التهاب الكبد الناجم عن الأدوية تكون الصورة السريرية ناتجة عن تأثير سام مباشر، أو ركود صفراوي، أو تفاعل مناعي (Longo *et al.*, 1998).

يمكن للسفترياكسون أن يتسبب في زيادة معنوية في تراكيز إنزيمات الكبد مثل ALT و AST في مصلى الدم لدى الجرذان (Elsayed *et al.*, 2011) إذ يحدث السفترياكسون إزاحة للبيروبين من الألبومين وزيادة في البيروبين الملتصق بكريات الدم الحمراء والبيروبين غير المتصل خاصة لدى الرضع المصابين باليرقان (Gillian *et al.*, 1987).

تعد الكلية ليس لكونها عضو طرح، بل لديها وظائف أخرى مهمة مثل إنتاج مواد تساهم في تحفيز الجسم الحي والتفاعلات الانزيمية والتحصين، عادة ما تشترك الكلية في الإنتاج والمحافظة والتنظيم لاضطرابات الاملاح المعقدة (Heidland *et al.*, 1985).

يمكن للسيفالوسبورينات أن تُحدث تنخر حاد في نبيبات القريبة للكلية لكل من الإنسان والحيوان. وتعتمد هذه السمية الكلوية تركيز الدواء في قشرة الكلية وداخل الخلية (Goldstein *et al.*, 1986)، علاوة على ذلك يمكن للسفترياكسون أن يتسبب في زيادة في تركيز الكرياتينين واليوريا في مصلى الدم لدى الجرذان (Elsayed *et al.*, 2011).

إن الآليات المسببة لحدوث تغيرات في نبيبات وكبيبات الكلية يمكن أن تنتج عن إعطاء جرعة عالية من الدواء كما هو ملاحظ مع السيفيبيم والذي يتراكم في الخلايا الطلائية بتراكيز كافية، لإحداث تأثير سُمي مباشر (Elsayed et al., 2014). إذ لوحظ بأن إعطاء السيفيبيم قد يتسبب في حدوث بيلة سكرية ونقصان معنوي في مستوى السكر في الدم وهذا يمكن تفسيره على أساس حدوث قلة في ترشيح السكر، نتيجة تضخم في الكبيبات والتي تملا فراغ بومان وحدوث نقصان في إمتصاص النبيبات بعد تلف نبيبات الكلية (Kurebe, et al., 1984).

## الفصل الثالث

### المواد وطرائق العمل

#### Materials and Methods

##### ١-٣ الحيوانات:

أُسْتُعْمِلَ في هذه الدراسة أفراخ دجاج لحم من كلا الجنسين نوع ROSS البلجيكي، وكان مجموع الأفراخ المستعملة ١٦٨ فرخ بواقع ٦ أفراخ للمجموعة الواحدة، وقد تم تجهيز الأفراخ من مفاص محلية في مدينة الموصل، وتم جلب الأفراخ بعمر يوم واحد، وتربيتها في أقفاص مخصصة في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري /جامعة الموصل وتم تهيئة وتوفير الظروف المناخية المناسبة والخاصة بأفراخ الدجاج من تهوية، ودرجة حرارة (٣٢-٣٥ م°)، وإضاءة وفرشة، مع توفير العلف المركز والماء وتم تربية الأفراخ لحين إجراء التجارب عليها، بعمر ٧-٤ ايوم.

##### ٢-٣ الأدوية والمواد الكيماوية المستخدمة:

١. مسحوق السفترياكسون النقي، مجهز من قبل شركة Pioneer، -العراق.
٢. الباراسيتامول (Paracetamol) (Paragen) من إنتاج شركة Medicals، المملكة المتحدة.
٣. الداكولوفيناك Diclofenac من إنتاج شركة Unimed، الأردن.
٤. هيبارين Heparin Sodium من إنتاج شركة Abbot، الولايات المتحدة الأمريكية.
٥. الفورمالديهايد Formaldehyde (تركيز ٣٧%) من إنتاج شركة Agrikima، ماليزيا.
٦. المحلول الملحي الفسلجي Physiological saline solution من إنتاج شركة Pioneer للأدوية والكيماويات الدوائية، العراق.
٧. بروبيلين كلايكول Propylen Glycol من إنتاج شركة Sigma، الولايات المتحدة الأمريكية.

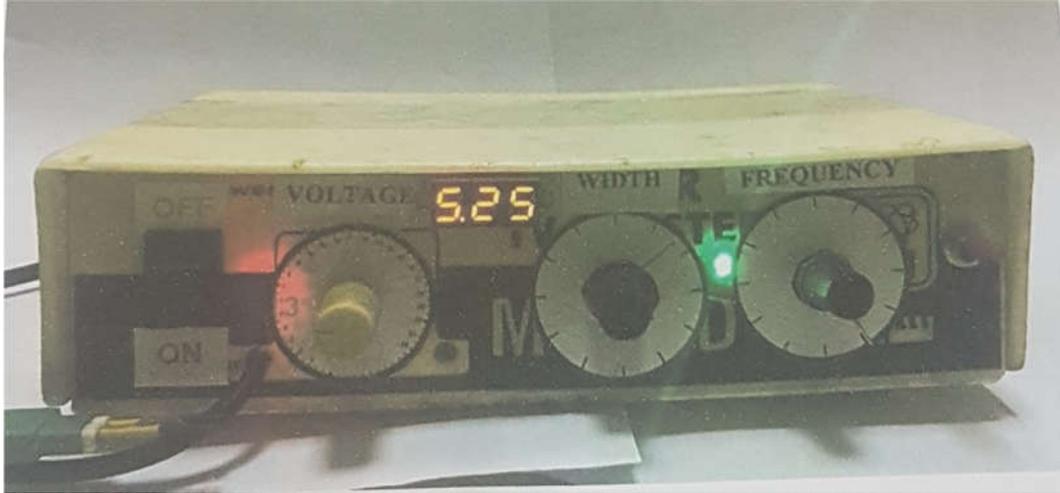
### ٣-٣ الأجهزة المستخدمة

١. جهاز الطرد المركزي Centrifuge، شركة Chalice، المملكة المتحدة.
٢. ميزان حساس، شركة Ae ADAM، انكلترا.
٣. ميزان لوزن الأفراخ، صناعة في الصين.
٤. جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، شركة EIMC، ألمانيا.



شكل (٢) جهاز المطياف الضوئي

٥. جهاز المحفز الكهربائي مصنع محلياً



شكل (٣) جهاز المحفز الكهربائي

٦. مقياس السمك الألكترونية الرقمية Electronic Digital Caliber، الصين.
٧. جهاز الاستشراب السائل عالي الأداء High performance Liquid chromatography، شركة Shimadzu، اليابان.



شكل (٤) جهاز الاستشراب السائل HPLC

٨. صندوق الميدان المفتوح Open Field مصنوع محليا من الخشب خاص لأفراخ الدجاج وأبعاده ٦٠×٦٠×٣٠ وقاعدة الصندوق مصنوعة من مادة السيراميك الناشف ومقسمة الى ١٦ مربع طول ضلع كل مربع ٥ سم (Molinengo *et al.*, 1989)

### ٣-٤ العدد التشخيصية المستعملة:

١. عدة قياس أنزيم ناقلة أمين الانين (ALT) Alanine Transaminase kit، إنتاج شركة BIOLABO SAS، فرنسا

٢. عدة قياس أنزيم ناقلة أمين أسبارتيت (AST) Aspartate Transaminase، إنتاج شركة BIOLABO SAS، فرنسا

٣. عدة لقياس الكلوكوز Glucose assay kit من إنتاج شركة BIOLABO SAS، فرنسا.

٤. عدة قياس الكرياتينين من إنتاج شركة BIOLABO SAS، فرنسا.

٥. عدة قياس اليوريا من إنتاج شركة Biosystems، اسبانيا.

### ٣-٥ جمع عينات الدم:

تم جمع عينات الدم من الأفراخ بعد قطع الوريد الوداجي Jugular Vein في أنابيب إختبار زجاجية تحتوي على مانع تخثر الهيبارين المخفف بنسبة ١:١٠ بالمحلول الملحي الفسلجي (Coles, 1986) ومغمورة في الثلج المجروش ثم اجريت عليها عملية الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة لمدة ١٥ دقيقة ثم فصلت البلازما ووضعت في أنابيب بلاستيكية نظيفة وجافة ومحكمة الغلق وحفظت مجمدة في درجة حرارة -١٨°م لحين اجراء القياسات الخاصة بها.

### ٦-٣ إستخراج الأعضاء وحفظها:

تم تشريح وفتح جمجمة الأفرخ على شكل الحرف T باستعمال المشروط والملقط، لغرض استخراج الدماغ بأكمله ثم وضع في علب بلاستيكية خاصة تحتوي على مادة الفورمالين، لحين اجراء الفحص النسيجي عليها.

### ٧-٣ تحضير الجرع:

تم تحضير جرع السفترياكسون ودايكولوفيناك الصوديوم باستعمال الماء المقطر بحجم ٥مل/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضلة. وتم تحضير جرع الباراسيتامول باستعمال البروبولين كلايكول وبحجم ٥مل/كغم من وزن الجسم. إذ تم اختيار الجرع المستعملة بعد عدة تجارب أولية وبالاعتماد على أبحاث سابقة (Ayoub 2021).

### ٨-٣ التجارب

#### ١-٨-٣ التجربة الاولى:

تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجم الحادة\_٥٠) الحادة للسفترياكسون في أفرخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة باستعمال طريقة الصعود والنزول **up and down method** (Dixon, 1980)

أستُعْمِلَت في هذه التجربة ٦ أفرخ بعمر ٧-٤ ايوم تراوحت أوزانهم بين ٦٧-١٠٢غم. حقن الفرخ بجرعة ٣٠٠٠ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن العضلي في عضلة الصدر وتمت قراءة النتيجة خلال ٢٤ ساعة من الحقن وهي الحياة أو الموت. وكان مقدار النقصان أو الزيادة في جرعة السفترياكسون ثابتا ٥٠٠ملغم/كغم من وزن الجسم في حالة موت الفرخ أو بقاءه حيا على التوالي في الأفرخ اللاحقة وبتكرار هذه الطريقة صعودا ونزولا في مقدار الجرعة ولثلاثة أفرخ بعد التغيير (الموت أو الحياة وبالعكس) أعطِيَ الرمز X تعبيراً عن موت الفرخ والرمز O تعبيراً عن بقاء الفرخ حيا وتم حساب الجرعة المميتة الوسطية للسفترياكسون اعتمادا على الجدول المذكور من قبل (dixon-1980) وباستخدام المعادلة الاتية:

$$Ld50=xf+kd$$

إذ أن:

Xf: تمثل آخر جرعة مستخدمة k: قيمة جدولية

d: مقدار النقصان الثابت او الزيادة الثابتة في الجرعة المعطاة.

### ٣-٨-٢ التجربة الثانية

تأثير حقن السفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥، ٥٠ و ٧٥% من الجرعة المميتة الوسطية في احداث السمية الحادة للسفترياكسون في أفراخ الدجاج.

أستعمل في هذه التجربة ٢٤ فرخ بعمر ٧-١٤ تراوحت أوزانهم ما بين ٦٧-٨٩غم قسمت الأفراخ عشوائيا الى ٤ مجاميع في كل مجموعة ٦ أفراخ وحُقنت بالسفترياكسون بالعضلة بجرع نسبتها ٢٥، ٥٠، و ٧٥% من الجرعة المميتة الوسطية وكانت كالأتي :

أ-المجموعة الأولى: مجموعة السيطرة حُقنت الأفراخ بالماء المقطر .

ب-المجموعة الثانية: حُقنت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ٥٣٢.٨ ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل ٢٥% من الجرعة المميتة الوسطية .

ج-المجموعة الثالثة: حُقنت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ١٠٦٥ ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل ٥٠% من الجرعة المميتة الوسطية .

د-المجموعة الرابعة: حُقنت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ١٥٨٨ ملغم/كغم من وزن الجسم ٧٥% من الجرعة المميتة الوسطية .

تم مراقبة الأفراخ ثلاثة ساعات بعد الإنتهاء من الحقن مباشرةً وتسجيل علامات التسمم

الحادة الظاهرة على الأفراخ ووقت بدء كل علامة.

وتم حساب مراتب التسمم كالأتي:

١. صفر لاتوجد علامات

٢. ١-٢٥ مرتبة ١

٣. ٢٦-٥٠ مرتبة ٢

٤. ٥١-٧٥ مرتبة ٣

٥. ٧٦-١٠٠ مرتبة ٤

### ٣-٨-٣ التجربة الثالثة:

قسمت هذه التجربة الى ثلاثة اختبارات:

أ- تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية في السلوك العصبي، والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح *Open Field activity* في ٣ دقائق واختبار الإستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج المعاملة بالسفترياكسون لمدة سبعة ايام عن طريق الحقن بالعضلة.

أُسْتُعْمِلَ في هذه التجربة ٢٤ فرخ وتم حقنها بالسفترياكسون لمدة ٧ ايام متتالية ابتداءً من عمر ٧ أيام الى ١٤ يوم إذ تم إجراء الاختبار في اليوم الـ ١٤ من عمر الأفراخ . قسمت الأفراخ عشوائيا الى ٤ مجاميع في كل مجموعة ٦ أفراخ وكانت كالاتي:

المجموعة الأولى: مجموعة السيطرة حُقِنَت الأفراخ بالماء المقطر.

المجموعة الثانية: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ١٠,٦٥ ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل ٥% من الجرعة المميتة الوسطية .

المجموعة الثالثة: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ٢١,٣ ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية .

المجموعة الرابعة: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ٤٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم والتي تمثل ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية .

وقد تم إختيار هذه الجرع بالاعتماد على الجرعة المميتة الوسطية وتجارب أولية في أفراخ الدجاج. وقد تم إخضاع كل فرخ في المجاميع كافة في اليوم الـ ١٤ من عمر الأفراخ لأختبار النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح في غرفة هادئة وقليلة الاضاءة ومعزولة، وتم نشر ٥٠ غم من العلف على أرضية الصندوق الخشبي (AL-Baggou, et al., 1999)، وتم إخضاع الفرخ الواحد في كل المجاميع لهذا الأختبار بوضعه في المربع الوسطي على أرضية الصندوق، وتسجيل مرات الصياح والنقر، وكانت مدة الأختبار ٣ دقائق (Mohammad & Faris, 2006) لكل فرخ من المجاميع الأربعة وتم الأختبار على القياسات الأتية:

١. المدة التي يستغرقها الفرخ لبدء الحركة بالثواني Latency to move.
٢. عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ بكنتي قدميه Crossed Lines.
٣. عدد محاولات القفز خارج صندوق الميدان المفتوح Escape jumps.
٤. عدد مرات التغوط Number of defecation.
٥. الصياح Distress call وتم إعطاؤه المراتب الأتية Scores.

صفر: لا يوجد صياح

١: صياح من ١-٢ مرة (+)

٢: صياح من ٣-٤ مرات (++)

٣: صياح من ٥ مرات فما فوق (+++)

١- النقر Pecking وتم إعطاؤه المراتب الأتية:

صفر: لا يوجد نقر

١: نقر من ١-٢ مرة (+)

٢: نقر من ٣-٤ مرات (++)

٣: نقر من ٥ مرات فما فوق (+++)

٢- بعد الانتهاء من أخذ القياسات داخل الميدان المفتوح تم إخضاع كل فرخ من المجاميع كافة لإختبار إستجابة عدم الحركة الشدي (Henning *et al.* 1984): تم أخذ الفرخ ووضع على جانبه الأيمن فوق طاولة خشبية ووضع باطن كف اليد عليه لمدة ١٥ ثانية وتهديته وتم بعدها سحب اليد بهدوء عن الفرخ وبحسب الوقت الذي استغرقه الفرخ ساكناً الى أن رجع إلى وضعه الطبيعي وقفاً على قدميه بالثواني، والفرخ الذي يقاوم محاولة التسكين يفشل في البقاء ساكناً تعاد محاولة إبقائه ساكناً لخمسة مرات متتالية وبين محاولة وأخر قمنا بترك مدة ٣٠ ثانية.

ب- قياس تأثير السفترياكسون في أوزان الأفراخ المعاملين بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية لمدة ٧ ايام عن طريق الحقن بالعضلة .

من التجربة أعلاه تم قياس وزن كل فرخ يومياً من اليوم ٧ الى اليوم ١٤ من عمر الأفراخ.

ج- تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية لمدة ٧ ايام في مستوى كلوكوز الدم وانزيمات الكبد ووظائف الكلية.

بعد الإنتهاء من تجربة النشاط الحركي داخل صندوق الميدان المفتوح تم جمع الدم من الوريد الوداجي في منطقة الرقبة للأفراخ في كافة المجاميع ووضعت عينات الدم في أنابيب إختبار تحتوي على مانع التخثر الهيبارين، وفُصِّلتُ عينات الدم في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة لمدة ١٥ دقيقة، وأُخِذَتْ بلازما الدم ووضِعَتْ عينات البلازما عند درجة حرارة ١٨°م درجة مئوية لحين إجراء الإختبارات عليها بواسطة جهاز المطياف الضوئي (James et al., 1982).

وقمنا بأجراء الفحوصات الآتية على عينات البلازما:

١- قياس تركيز الكلوكوز في بلازما الدم:

تم ذلك باستعمال عدة القياس Kit المصنعة في شركة BIOLABO SAS وهي طريقة انزيمية لونية enzymatic color test والتي يتأكد فيها الكلوكوز اعتماداً على تفاعل Trinder.

٢- قياس نشاط أنزيمات الكبد ناقلة أمين الانين ALT وناقلة امين الاسبارتيت AST في بلازما دم الأفراخ وكالاتي:

**طرائق قياس أنزيمات الكبد:**

تم القياس باستعمال عدة التحليل الخاصة بها Kit والتي اعتمدت على الطريقة اللونية باستعمال جهاز المطياف الضوئي لقياس الأمتصاص بأطوال موجية محددة.

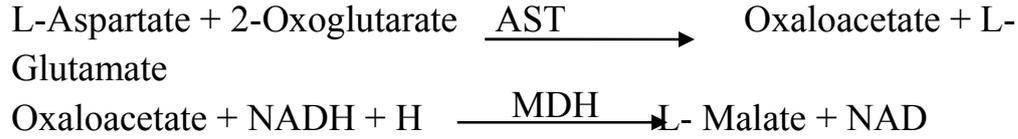
١- قياس نشاط ناقلة أمين الانين ALT على طول موجي ٥,٥ نانوميتر بالاعتماد على التفاعلات الآتية: (Tietz, 2012)



وتم قياس التغير في الامتصاصية اللونية:

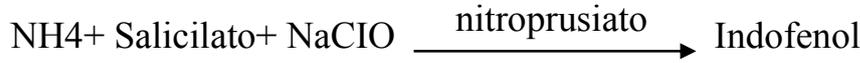
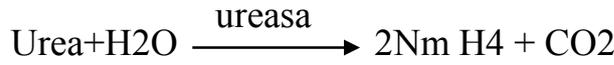
٢- قياس نشاط إنزيم ناقلة أمين أسبارتيت AST: (Tietz, 2012)

تم قياس مستوى إنزيم ناقلة الأمين أسبارتيت AST عند الطول الموجي ٥,٥ نانوميتر بالاعتماد على التفاعلات الآتية:



### ٣- قياس نشاط وظائف الكلية اليوريا Urea والكرياتينين Creatinine:

أ- قياس تركيز اليوريا في بلازما دم الأفراخ باستعمال عدة القياس Kit في شركة Biosystems، اسبانيا وهي طريقة انزيمية لونية enzymatic colored test وحسب المعادلة الاتية: (Tobacco *et al.*, 1979)



قياس تركيز الكرياتينين في بلازما الدم:

تم قياس تركيز الكرياتينين في بلازما الدم باستعمال عدة القياس Kit المصنعة BIOLABO SAS، فرنسا وهي طريقة انزيمية لونية بالاعتماد على تفاعل Juffe (Tiets, 2006)

### ٣-٨-٤ التجربة الرابعة:

أ- قياس الحركية السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر  
جمع العينات:

إستعملنا في هذه التجربة ٤٨ فرخ بعمر ٧-١٤ يوم تراوحت أوزانهم بين ٦٨-٩٢ غم وتم تقسيمهم عشوائيا الى ٨ مجاميع ضمت كل مجموعة ستة أفراخ وكانت كالاتي:  
المجموعة الأولى: (السيطرة) حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي وحقنت بقية المجاميع ٢، ٣، ٤، ٥، ٦، ٧، ٨ بالسفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر وبعد مرور ١٥ دقيقة، ٣٠ دقيقة، ١ ساعة، ٢ ساعة، ٤ ساعات، ١٢ ساعة، ٢٤ ساعة على التوالي من وقت الحقن تم أخذ الدم بقطع الوريد الوداجي، ثم أخذ البلازما عن طريق فصل عينات الدم التي وضعت بأنابيب تحتوي على الهيبارين باستعمال جهاز الطرد المركزي. وتم قياس تركيز السفترياكسون في بلازما الدم باستخدام جهاز الـ HPLC بالاعتماد على (Jane *et al.*, 2006)

### المحاليل المستعملة:

- ١-الميثانول عالي النقاوة وخاص لجهاز الـ HPLC.
  - ٢-ماء عالي النقاوة Ultra-pure water خاص لجهاز الـ Hplc .
- مواصفات الجهاز:
- يتكون جهاز Hplc من وحدات وهي:
- ١-وحدة مزيل الغازات والفقاعات Degasser.
  - ٢-وحدة الضخ pump.
  - ٣-وحدة العمود (نوع العمود س١٨ c18 colum).
  - ٤,٠ X ٣٠سم.
  - ٤-وحدة الكشف الضوئي فوق البنفسجي UV-Detector.
  - ٥-وحدة المعالجة وتكون مرتبطة بالحاسبة الالكترونية، لغرض اخراج البيانات وتحليلها باستعمال برنامج Lab Solution الخاص بجهاز HPLC .

### تحضير الطور المتحرك **Mobile phase**:

يتكون الطور المتحرك من مزج الميثانول مع الماء ونسبة ٣٠:٧٠ وبعد تحضير المزيج صفي باستعمال المرشح ذو الفتحات الدقيقة بقطر ٠,٤٥ مايكرون ثم فرغت الغازات Degassing من المحلول بواسطة الحمام المائي ذو الأمواج فوق الصوتية Ultrasonic path ولمدة ٥ دقائق الى ان اصبح الطور المتحرك جاهزاً للاستعمال في جهاز الـ HPLC وحضر الطور المتحرك بشكل يومي وكان معدل الجريان ١مل/دقيقة. Flow rate في درجة حرارة الغرفة ٢٥°م وبطول موجي ٢٤٢ نانوميتر (Jane et al.,2006).

### تحضير المحلول القياسي للسفترياكسون:

تم تحضير عدة تراكيز من المحلول القياسي للسفترياكسون بعد إذابته بمحلول الطور المتحرك ٣٢٠٠, ١٦٠٠, ٨٠٠, ٤٠٠, ٢٠٠, ١٠٠ مايكروغرام /مل، وبعدها تم حقن كل تركيز لوحده بجهاز الـ HPLC حجم الحقنة ٢٠ مايكرو لتر مع ٢٠ مايكرو ليتر من الميثانول كمعيار داخلي للحصول على زمن الاحتباس (RT) لعقار السفترياكسون وكذلك على المساحة تحت المنحنى التركيزي (AUC) Area Under Concentration لكل تركيز من

التراكيز سابقة الذكر وبعد ذلك حدد المنحنى القياسي Standard Curve لتراكيز عقار السفترياكسون وتم قراءة تركيز السفترياكسون في بلازما دم أفراخ الدجاج من المنحنى القياسي للسفترياكسون (Jane et al., 2006).

#### إعدادات جهاز الـ HPLC:

١. الطول الموجي للكاشف فوق البنفسجي uv-detector الخاص بالسيفترياكسون ٢٤٢ نانوميتر .

٢. معدل الجريان Flow rate ١ مل/دقيقة .

٣. حجم الحقن Volume of injection ٢٠ مايكروليتر في جهاز الـ HPLC للمحلول القياسي والعينة.

٤. مدة القياس Run time خلال ٥ دقائق.

ب-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في أنسجة الدماغ بأوقات مختلفة:

من التجربة الرابعة (أ) وبعد قطع الوريد الوداجي وجمع عينات الدم في الاوقات المختلفة التي ذكرت سابقا تم تشريح جمجمة الأفراخ بعد أن تم نزع الجلد وإجراء قطع للجمجمة على شكل الحرف T باستعمال المشروط الجراحي والملقط وإستخراج الدماغ بالكامل وتم حفظ عينات الدماغ في علب تحتوي على الفورمالين المتعادل بتركيز ١٠% لمدة ٧٢ ساعة لغرض الفحص النسيجي. إذ تم معالجة شرائح نسيجية بسمك ٥ مايكرومتر باستخدام جهاز المشراح Microtome ثم صبغة الشرائح بصبغة الهيماتوكسيلين - ايوسين (Zahniser & Hurlcy, 1996). ثم فحصت المقاطع تحت المجهر الضوئي، وتم التقاط الصور باستعمال الكاميرا الرقمية.

#### ٣-٨-٥ التجربة الخامسة:

التأثير المسكن والمضاد للالتهاب المحدث في باطن القدم عن طريق حقن الفورمالديهايد.

تم حقن الفورمالديهايد Formaldehyde بحجم حقن ٠,٠٥ مل وبتركيز ٠,١% في باطن القدم اليمنى للأفراخ ومقارنة تأثيره مع حجم الحقن نفسه من المحلول الملحي الفسلجي. أُستعمل في هذه التجربة ٣٠ فرخ بعمر ٧-٤ يوم تراوحت أوزانهم ٩٢-١٩٤ غم قسمت عشوائيا على خمس مجاميع ضمت كل مجموعة ٦ أفراخ وكانت كالاتي:

المجموعة الأولى(السيطرة السالبة): حُقِنَت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في عضلة الصدر ٥مل/كغم قبل ٣٠ دقيقة من حقن المحلول الملحي الفسلجي ٠.٠٥مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الثانية(السيطرة الموجبة): حُقِنَت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في عضلة الصدر ٥مل/كغم قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠.٠٥مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الثالثة: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ٥% (١.٠٦,٥ ملغم/كغم) من وزن الجسم في عضلة الصدر قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠.٠٥مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الرابعة: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ١٠% (٢.١٣ ملغم/كغم) من وزن الجسم في عضلة الصدر قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠.٠٥مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الخامسة: حُقِنَت الأفراخ بالسفترياكسون بجرعة ٢٠% (٤.٢٦ ملغم/كغم) من وزن الجسم في عضلة الصدر قبل ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠.٠٥مل في باطن القدم اليمنى.

وبعد ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد أو المحلول الملحي الفسلجي تم إخضاع كل فرخ من الأفراخ للقياسات الأتية لمدة ٣ دقائق (Sufka et al.,2001):

- ١-المدة التي يستغرقها الفرخ، لرفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد بالثواني.
- ٢-عدد مرات رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد.

وتم قياس سمك القدم المتكونة، نتيجة حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى وذلك بقياسها بواسطة electronic digital caliber قبل حقن الفورمالديهايد وبعد الحقن بساعة (Sondhi et al.,2009) وتحسب النسبة المئوية لزيادة سمك القدم حسب المعادلة الأتية:

$$\frac{\text{السيطرة-المعاملة}}{\text{السيطرة}} \times 100 = \text{الفاعلية المضادة للالتهاب}$$

### ٣- التجربة السادسة:

أ- تحديد الجرعة الفعالة الوسطية(الجف-٥٠)المسكنة للألم في الأفراخ المحقونة بالسفترياكسون باستعمال جهاز المحفز الكهربائي (Paul-Murphy et al.,1999) وبطريقة الصعود والنزول(Dixon,1980).

تم تحديد الجرعة المسكنة الوسطية (الجف-٥٠)للسفترياكسون باستعمال جهاز المحفز الكهربائي المصنع محلياً وتم صناعته بنفس مواصفات جهاز المحفز الكهربائي Electrical stimulator (الشكل ٢) إذ أن درجة تردد الجهاز 50 Hz وعرض النبضة الكهربائية

Width (5 ms) وتم تحديد عتبة الألم عند فولتية ١٠ فولت علماً أن فولتية الجهاز ٣٠ فولت ومن خواص هذا الجهاز أن الفولتية المحفزة ممكن قياسها بالملي فولت millivolt وتم وضع قطبا الجهاز على الجلد الموجود تحت جناح الأفراخ مع ترطيب منطقة الجلد بالماء المقطر قبل وضع الأقطاب لغرض التأكد من وصول التيار الكهربائي وقمنا بزيادة الفولتية تدريجياً إلى أن سمعنا صياح الفرخ تعبيراً عن الشعور بالألم عندها نعتد بأن هذه الفولتية هي قراءة أولية. أُسْتَعْمِلَ في هذه التجربة ٨ أفراخ بعمر ٧-٨ يوم وبأوزان تراوحت بين ٧٥-٩٥غم تم حقنهم بالسفنترياكسون بالعضلة بجرع مختلفة ابتداءً من ١٠٠ ملغم/كغم الى ٥٠ ملغم/كغم بالأعتاد على تجارب أولية وقد تم مراقبة حدوث أوعدم حدوث التسكين باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بعد مرور ربع ساعة من وقت الحقن العضلي وكان معدل الزيادة والنقصان في جرعة السفنترياكسون للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت ١٠ ملغم/كغم وتم حساب الجرعة المسكنة الوسطية للسفنترياكسون كما تم ذكره (Dixon,1980).

ب- تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة الباراسيتامول باستعمال جهاز المحفز الكهربائي باستخدام طريقة الصعود والنزول.

تم تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول باستعمال جهاز المحفز الكهربائي المذكور اعلاه .

أُسْتَعْمِلَ في هذه التجربة ١٠ أفراخ بعمر ٧-٨ يوم وبأوزان تراوحت بين ٨٠-١٠٥غم تم حقنهم بالبراسيتامول بالعضلة بجرع مختلفة ابتداءً من ٦٠ ملغم/كغم الى ٣٠ ملغم/كغم بالأعتاد على تجارب أولية وقد تم مراقبة حدوث أوعدم حدوث التسكين باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بعد مرور ربع ساعة من وقت الحقن العضلي وكان معدل الزيادة والنقصان في جرعة الباراسيتامول للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت ١٠ ملغم/كغم وتم حساب الجرعة المسكنة الوسطية للباراستيمول .

ج- تحديد الجرعة الفعالة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة بالدايكلوفيناك باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بطريقة الصعود والنزول .

أُسْتَعْمِلَ في هذه التجربة ٨ أفراخ بعمر ٧-٨ يوم وبأوزان تراوحت بين ٧٠-٩٨غم تم حقنهم بالدايكلوفيناك بالعضلة بجرع مختلفة تراوحت بين ١٠ ملغم/كغم الى ١ ملغم/كغم بالأعتاد على تجارب أولية وقد تم مراقبة حدوث أوعدم حدوث التسكين باستعمال جهاز المحفز الكهربائي

بعد مرور ربع ساعة من وقت الحقن العضلي وكان معدل الزيادة والنقصان في جرعة الدايكلوفيناك للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت ١ ملغم/كغم وتم حساب الجرعة المسكنة الوسطية للدايكلوفيناك.

### ٣-٨-٧ التجربة السابعة:

أ- إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون و الباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة (٠,٥:٠,٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.

أُسْتُعْمِلَ في هذه التجربة ٦ أفراخ بعمر ٧-٨ يوم وبأوزان تراوحت بين ٨٢-٩٨ غم تم حقنهم بالسفترياكسون بالعضلة، بتركيز مختلفة وبالإعتماد على الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون ٦,٤٢ ملغم/كغم وبطريقة الصعود والنزول وبعد مرور ربع ساعة على وقت الحقن بالسفترياكسون تم حقنهم بالباراسيتامول بالعضلة وبتركيز مختلفة وبالإعتماد على الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول ٥,٣٢ ملغم/كغم وايضاً بطريقة الصعود والنزول كما تم ذكره. وبعد مرور ١٥ دقيقة عن وقت الحقن الباراسيتامول تم تحديد عتبة الألم ايضاً باستعمال جهاز المحفز الكهربائي عند فولتية ١٠ فولت.

ب- إيجاد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون ودايكلوفيناك السوديوم عند اعطائهما معاً بنسبة (٠,٥:٠,٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.

أُسْتُعْمِلَ في هذه التجربة ٦ أفراخ بعمر ٧-٨ يوم وبأوزان تراوحت بين ٧٢-٩٧ غم تم حقنهم بالسفترياكسون بالعضلة، بتركيز مختلفة وبالإعتماد على الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون ٦,٤٢ ملغم/كغم وبطريقة الصعود والنزول وبعد مرور ١٥ دقيقة على وقت الحقن بالسفترياكسون تم حقنهم بدايكلوفيناك السوديوم بالعضلة، وبجرع مختلفة وبالإعتماد على الجرعة المسكنة الوسطية لدايكلوفيناك السوديوم ٦,٢٦ ملغم/كغم وايضاً بطريقة الصعود والنزول. وبعد مرور ربع ساعة عن وقت الحقن بدايكلوفيناك السوديوم تم تحديد عتبة الألم ايضاً باستعمال جهاز المحفز الكهربائي عند فولتية ١٠ فولت.

وتم حساب قيمة Y في كلا التداخلين، الباراسيتامول مع السفترياكسون والدايكلوفيناك مع السفترياكسون حسب المعادلة الآتية:

$$\frac{ED50(\text{للسفترياكسون والمسكن})}{ED50(\text{للمسكن})} + \frac{ED50(\text{للسفترياكسون والمسكن})}{ED50(\text{للسفترياكسون})}$$

### ٣-٩ التحليل الحصائي **Statistical Analysis**:

تم تحليل البيانات المعلمية Parametric إحصائياً باستعمال إختبارتحليل التباين one way anova, Tow way anova ثم أُخْضِعَتْ لنتائج إختبار الفرق المعنوي الأدنى LSD باستخدام برنامج التحليل الإحصائي spss.

أما النتائج غير المعلمية Non- Parametric (الواردة بشكل نسب مئوية)، فتم تحليل بياناتها احصائياً باستخدام برنامج فيشر Fisher exact probability، واختبار Mann Whiteny U-Test (Runyon,1977) وكان مستوى الاختلاف المعنوي للأختبارات كافة عند مستوى إحتمالية أقل من (٠,٠٥) (أ > ٠,٠٥).

## الفصل الرابع

### النتائج

### Resultes

٤-١ التجربة الأولى:

تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) للسفترياكسون في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة باستعمال طريقة الصعود والنزول (1980,Dixon) up and down method

كانت الجرعة المميّنة الوسطية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج هي ٢١٣٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في عضلة الصدر، وكانت علامات التسمم هي صعوبة التنفس Dyspnea ، اغماض الجفون Closing eyelid ، نفش الريش Ruffled Feather ، التغوط Defecation ، الخمول Depression ، رعشة tremor ، الرقود على عظم القص Recumbency والشلل ثم الموت، وقد سجلت علامات التسمم في مدة تراوحت ما بين (٥-٣٠ دقيقة) جدول رقم (١).

الجدول رقم ١: تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (الجم-٥٠) للسفترياكسون في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة .

القياسات	النتيجة
الجم-٥٠ الحادة للسفترياكسون	٢١٣٢ ملغم/كغم في العضل
مدى الجرعة	٣٠٠٠-١٠٠٠=٢٠٠٠ ملغم/كغم
أول جرعة	٣٠٠٠ ملغم/كغم
آخر جرعة	٢٥٠٠ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول	٥٠٠ ملغم/كغم
عدد الافراخ	٦ (XXOXOX)
القيمة الجدولية	-٠,٧٣٧
وقت بدء العلامات	٥-٣٠ دقيقة
علامات التسمم	ترنج، خمول، نفش الريش، اغماض الجفون، صعوبة التنفس، الرعشة، تغوط، الرقود على عظم القص، مد الاطراف والشلل ثم الموت

كما موضح في الجدول رقم (١) القيم التالية:

O بقاء الفرخ حيا خلال ٢٤ ساعة. X هلاك الفرخ خلال ٢٤ ساعة.

٤-٢ التجربة الثانية:

تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥ و ٥٠ و ٧٥% من الجرعة المميتة الوسطية في

إحداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.

أدى إعطاء السفترياكسون بجرع ٥٣٢,٨ و ١٠٦٥ و ١٥٨٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر إلى ظهور علامات التسمم والتي تشمل الخمول، والترنح، ونفث الريش، وإغماض الجفون، والرعدة، وصعوبة التنفس، والتغوط، والرقود على عظم القص ومد الاطراف والشلل. وتراوحت نسب علامات التسمم ما بين ٣٣-١٠٠%. وكانت مراتب السمية Toxicity Score ٢٤ و ٢٥ و ٢٩ على التوالي جدول رقم (٢).

الجدول رقم ٢: تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٢٥ و ٥٠ و ٧٥% من الجرعة المميتة الوسطية في احداث السمية الحادة في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.

مراتب التسمم	شلل	الرقود على عظم القص	صعوبة التنفس	الرعدة	التغوط	الترنح	نفث الريش مع اغماض العينين	الخمول	وقت بدء علامات التسمم/دقيقة	علامات التسمم
	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	مجموعة السيطرة (ماء مقطر)
٢٤	٠	٠	*٨٣	*٨٣	*٨٣	*٨٣	*٨٣	*٨٣	* ٢,١٣±١١,١٦	السفترياكسون بجرعة ٥٣٢,٨ ملغم/كغم
٢٥	*٥٠	*٥٠	*١٠٠	*٥٠	*٦٧	*١٠٠	*١٠٠	*٨٣	* ٠,٨٤ ± ١٢,٣٤	السفترياكسون بجرعة ١٠٦٥ ملغم/كغم
٢٩	*١٠٠	*١٠٠	*٨٣	*١٠٠	٣٣	١٠٠*	*٦٧	*١٠٠	*ab ٠,٥٧±٣,١٢	السفترياكسون بجرعة ١٥٨٨ ملغم/كغم

القيم تمثل النسب المئوية والمعدل ± الخطأ القياسي لـ (٦ أفراخ/مجموعة)

\*القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ )

a القيمة تختلف معنويا عن المجموعة المعاملة بالسفترياكسون بجرعة ٥٣٢,٨ ملغم/كغم عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ )

b القيمة تختلف معنويا عن المجموعة المعاملة بالسفترياكسون بجرعة ١٠٦٥ ملغم/كغم عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ )

التجربة الثالثة:

أ-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية لمدة ٧ أيام متتالية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق واختبار الإستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بعضلة الصدر.

أدى إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ٧ أيام متتالية إلى إنخفاضٍ معنويٍ في النشاط الحركي داخل صندوق الميدان المفتوح فضلاً عن زيادة معنوية في وقت بدء الحركة مقارنة مع مجموعة السيطرة ورافق ذلك قلة في عدد الخطوط المقطوعة الجدول رقم ٣ .

جدول رقم ٣ تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق واختبار الإستجابة لعدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.

العلامات	مجموعة السيطرة ماء مقطر	٥% من الجرعة الجم-٥٠ ١٠٦,٥ ملغم/كغم	١٠% من الجرعة الجم-٥٠ ٢١٣ ملغم/كغم	٢٠% من الجرعة الجم-٥٠ ٤٢٦ ملغم/كغم
وقت بدء الحركة بالثواني	٠,٩٨±١٤,٣٣	*٤,٠٣±٣٩,٨٣	*٤,٣٤±٢٩,١٦	*٥,٣٨±٣٧,١٦
عدد الخطوط اللتي يقطعها الفرخ	٠,٦٥±١٢,٥٣	*١,١٢±٢,٤٠	*١,٢٨±٥,٤٠	ab١,٥٦±١٤,٦٧
عدد مرات القفز	٠,٢١±٠,٣٤	٠,١٥±٠,١٧	٠,٣٤±٠,٥٠	٠,١٦±٠,١٧
مراتب الصباح	٠,١٦±٢,٨٣	٠,٣٤±٢,٥٠	٠,٢١±٢,٦٧	٠,٤٠±٢,١٦
مراتب النقر	٠,٠٠±٠,٠٠	٠,٠٠±٠,٠٠	٠,٠٠±٠,٠٠	٠,٠٠±٠,٠٠
التغوط	٠,٥٣±٠,٨٣	٠,٣٤±٠,٦٧	٠,٤٧±١,١٦	٠,٣٠±٠,٨٣
اختبار الإستجابة لعدم الحركة الشدي بالثواني	٦,٠٨±٤٢,٦٧	٤,٣٤±٣٩,٣٤	٧,٣١±٢٧,٠٠	٧,٤٩±٣٧,٣٤

\*القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ )

a القيمة تختلف معنويا عن المجموعة المعاملة بالسفترياكسون بجرعة ١٠٦,٥ ملغم /كغم عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ )

b القيمة تختلف معنويا عن المجموعة المعاملة بالسفترياكسون بجرعة ٢١٣ ملغم /كغم عند مستوى معنوية (أ) ( $0,05 >$ ).

ب- تأثير إعطاء السفترياكسون في أوزان الأفراخ المعاملة بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية لمدة ٧ أيام عن طريق الحقن بالعضلة أدى إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم لمدة ٧ أيام متتالية إلى زيادةٍ معنويةٍ في أوزان الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة الجدول رقم (٤).

جدول رقم ٤ تأثير إعطاء السفترياكسون في أوزان الأفراخ المعاملة بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية عن طريق الحقن بالعضلة بعمر ٤ ايوم.

أوزان الأفراخ بالغم بعمر ٤ ايوم	الجرعة ملغم/كغم
٢٠,١٥±١٢٦,٥٠	مجموعة السيطرة الحقن بالمحلول الملحي الفسلجي
*٧,٠٥±١٨٦,٠٠	السفترياكسون بجرعة ٥% (١٠٦,٥)
*٦,٦٢±١٩٦,٣٤	السفترياكسون بجرعة ١٠% (٢١٣)
*٦,٤٢±١٩٤,٦٧	السفترياكسون بجرعة ٢٠% (٤٢٦)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ أفراخ /مجموعة).

\*القيمة تختلف معنويًا من مجموعة السيطرة عند مستوى (أ > ٠.٠٥).

ج) تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميّنة الوسطية لمدة ٧ أيام في مستوى كلوكوز الدم ووظائف الكبد والكلية.

١) لم يؤدِّ إعطاء السفترياكسون لمدة سبع ايام متتالية الى تغيير معنوي في مستوى كلوكوز الدم الجدول رقم (٥) إذ يُعد إعطاء السفترياكسون للأفراخ أمينا على مستوى كلوكوز الدم .

الجدول رقم ٥ تأثير إعطاء السيفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية لمدة ٧ أيام في تركيز كلوكوز دم الأفراخ .

جرعة السيفترياكسون (ملغم/كغم)	تركيز الكلوكوز في بلازما الدم (ملغم/١٠٠مل)
مجموعة السيطرة الحقن بالمحلول الملحي الفسلجي	١١,١٧ ± ٢٣١,٢٩
السفترياكسون بجرعة ٥% (١٠٦,٥)	١١,٠٤ ± ٢١٩,٦٧
السفترياكسون بجرعة ١٠% (٢١٣)	١٧,٣٤ ± ٢٠٥,٨٩
السفترياكسون بجرعة ٢٠% (٤٢٦)	٩,٧٦ ± ٢١٩,٩٩

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ أفراخ /مجموعة).

## ٢- تأثير اعطاء السفترياكسون على وظائف الكبد:

أدى إعطاء السفترياكسون بجرعة ٤٢٦ ملغم/كغم عن طريق الحقن بالعضلة لمدة ٧ أيام إلى انخفاضٍ معنويٍ في نشاط إنزيم ناقلة أمين الالانين في بلازما دم الأفراخ عند جرعة ٤٢٦ ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة، هذا ولم يكن للسفترياكسون تأثيراً معنوياً في نشاط إنزيم ناقل الأمين أسبارتيت الجدول رقم (٦).

جدول رقم ٦ : تأثير إعطاء السيفترياكسون بجرع نسبتها ٥ و ١٠ و ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية لمدة ٧ أيام في مستوى نشاط إنزيمات الكبد (AST,ALT) في بلازما دم الأفراخ.

جرعة السيفترياكسون (ملغم/كغم) من وزن الجسم في عضلة الصدر	نشاط انزيم AST (وحدة دولية /لتر)	نشاط انزيم ALT (وحدة دولية /لتر)
مجموعة السيطرة الحقن بالمحلول الملحي الفسلجي	١,٩٥ ± ٥٨,١٦	٠,٣١ ± ٢,١١
السفترياكسون بجرعة ٥% (١٠٦,٥)	٥,٧٧ ± ٦٤,٢٠	٠,٢٣ ± ٣,٠٢
السفترياكسون بجرعة ١٠% (٢١٣)	٢,٢٣ ± ٥١,٥٠	٠,٥٤ ± ٢,٦٢
السفترياكسون بجرعة ٢٠% (٤٢٦)	٢,٢٠ ± ٥٧,٤١	*٠,٢٦ ± ٠,٥٥

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ أفراخ /مجموعة).

\*القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة عند مستوى ( $0,05 >$  أ).

د-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع نسبتها ٥% و ١٠% و ٢٠% من الجرعة المميئة الوسطية لمدة ٧ أيام في مستوى نشاط وظائف الكلية :

لم يؤد حقن الأفراخ بالسفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم /كغم تأثيراً معنوياً في مستوى اليوريا . بينما سببت جرعتي السفترياكسون ١٠٦,٥ و ٤٢٦ ملغم /كغم إرتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين في بلازما دم الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة الجدول رقم (٧).

جدول رقم ٧ تأثير إعطاء السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم /كغم من الجرعة المميئة الوسطية لمدة ٧ ايام متتالية في مستوى نشاط وظائف اليوريا والكرياتينين في بلازما دم الأفراخ.

نشاط الكرياتينين (Creatinine) وحدة دولية /لتر	نشاط اليوريا (urea) وحدة دولية /لتر	جرعة السفترياكسون (ملغم/كغم) من وزن الجسم بالعضل
٠,١٠ ± ٠,٨٥	٠,٣٥ ± ٥,٥٧	مجموعة السيطرة الحقن بالمحلول الملحي الفسلجي
* ٠,١٠ ± ١,٣٦	٠,٩٢ ± ٦,٣٨	السفترياكسون بجرعة (١٠٦,٥)
٠,١٥ ± ١,١٨	٠,٥٨ ± ٥,٠٧	السفترياكسون بجرعة (٢١٣)
* ٠,١١ ± ١,٣٠	٠,٤٩ ± ٦,٤٣	السفترياكسون بجرعة (٤٢٦)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ أفراخ /مجموعة).

\*القيمة تختلف معنوياً من مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ( $0,05 >$  أ).

٤-٤ التجربة الرابعة:

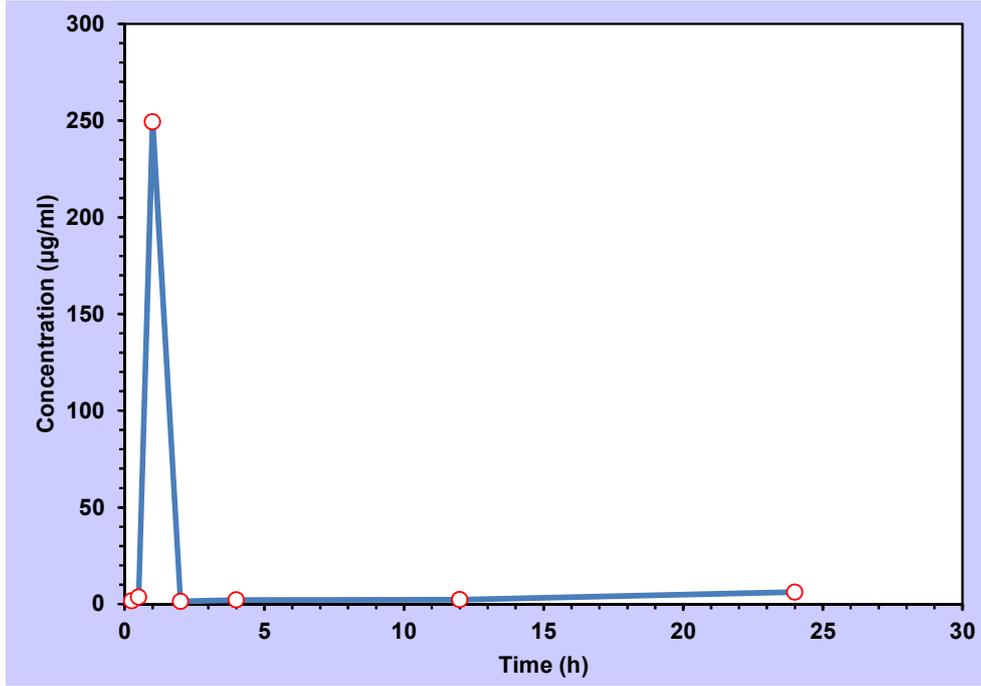
أ- قياس الحركية السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر.

أدى إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بعضلة الصدر إلى ظهوره في بلازما الدم وبتراكيز ١,٦٥٢، ٣,٥٣٦، ٢٤٩,٣٦٥، ٢,١١٣٤، ١,٣٧، ٢,٢١، ٦,٠٨، مايكروغرام/مل بعد ٠,٢٥، ٠,٥، ١، ٢، ٤، ١٢، ٢٤ ساعة من الحقن الجدول (٨) والشكل (٥)

وتم حساب المعايير السمية باستعمال البرنامج الحسابي إذ كان عمر نصف الطرح ١٥,١٦ ساعة، وثابت معدل الطرح ٠,٠٤٥٧ ساعة<sup>-١</sup>، وحجم الإنتشار الظاهري في حالة التوازن ١١١,٣٢٧٤٧٠٩ لتر/كغم، والتصفية الكلية ٥,٠٩ لتر/ساعة/كغم، والمساحة الكلية تحت منحنى التركيز في البلازما ٣٩٢,٩٥ مايكروغرام/مل×ساعة، والمساحة الآنية تحت المنحنى ٧٤٧٥,٥٧ مايكروغرام/مل×ساعة<sup>٢</sup>، ومعدل وقت بقاء الدواء في الجسم ١٩,٠٢ ساعة، وسجل وقت أعلى تركيز هو ١ ساعة، وكان أعلى تركيز في البلازما ٢٩٤٣٤ مايكروغرام/مل. الجدول رقم (٨).

الجدول رقم ٨ : المعايير الحركية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بعضلة الصدر.

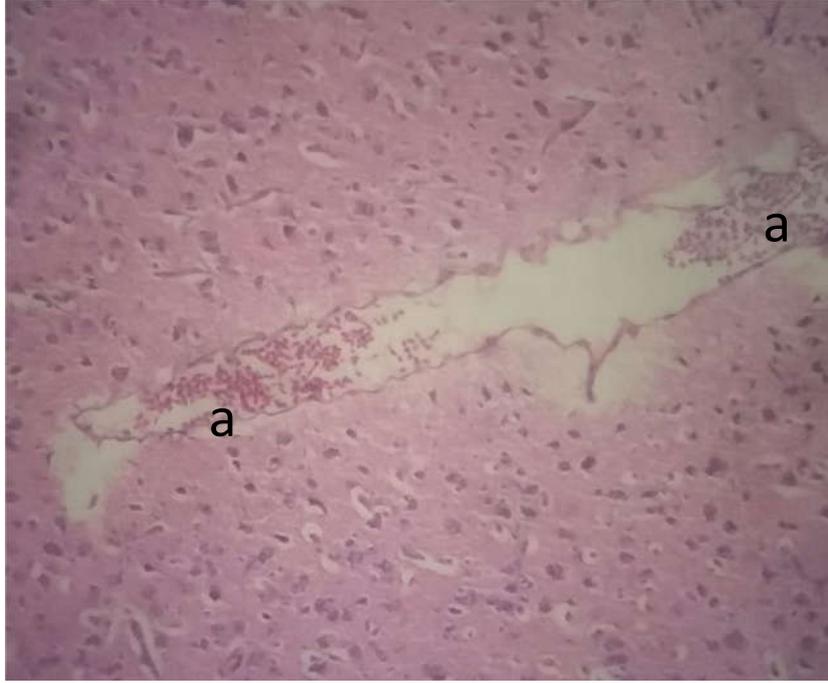
الوحدة	القيم	المعايير الحركية
ساعة	١٥,١٦	Elimination half-life عمر نصف الطرح ( $t_{1/2}$ )
ساعة ١	٠,٠٤٥٧	Elimination rate constant ثابت معدل الطرح ( $kel=0.693/t_{1/2}$ )
لتر/كغم	١١١,٣٢٧٤٧٠٩	Steady state حجم الانتشار الظاهري في حالة التوازن volume of distribution ( $V_{ss}=Dose,AUMC/(AUC)^2$ )
لتر/ساعة/كغم	٥,٠٩	Total clearance تصفية الكلية ( $CL=Dose/AUC$ )
ساعة	١٩,٠٢	معدل وقت بقاء الدواء في الجسم Mean residence time ( $MRT=AUMC/AUC$ )
مايكروغرام/مل×ساعة	٣٩٢,٩٥	المساحة تحت منحنى التركيز في البلازما -الوقت Area under plasma concentration-time Curve ( $AUC_{0-\infty}$ )
مايكروغرام/مل×ساعة ٢	٧٤٧٥,٥٧	المساحة الآتية تحت منحنى التركيز في البلازما -الوقت Area under the moment curve ( $AUC_{0-\infty}$ )
ساعة	١	Tmax الوقت الأعلى
مايكروغرام/مل	٢٩٤٣٤	Cmax التركيز الأعلى



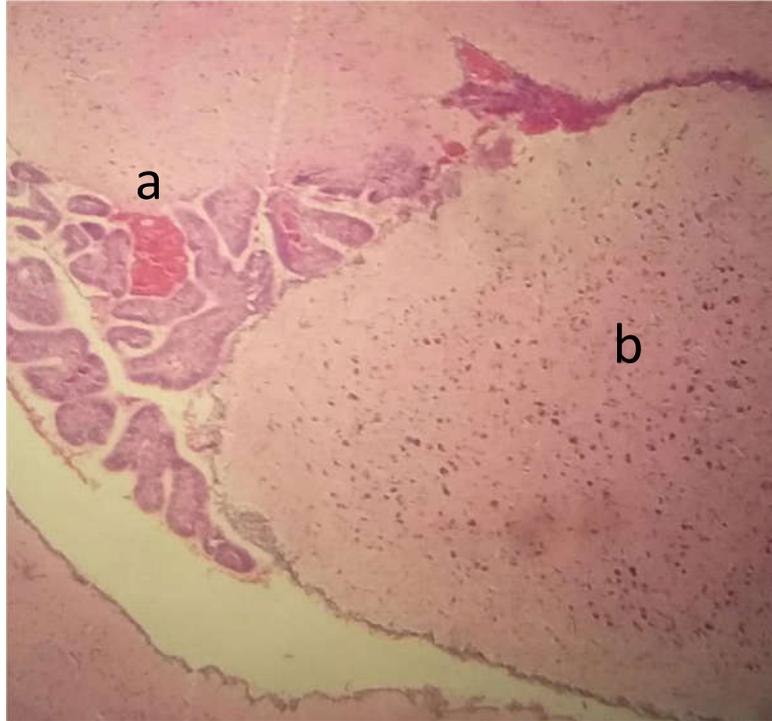
شكل (٥) تراكيز السفترياكسون في بلازما دم الأفراخ خلال اوقات مختلفة

ب-تأثير إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في أنسجة الدماغ بأوقات مختلفة:

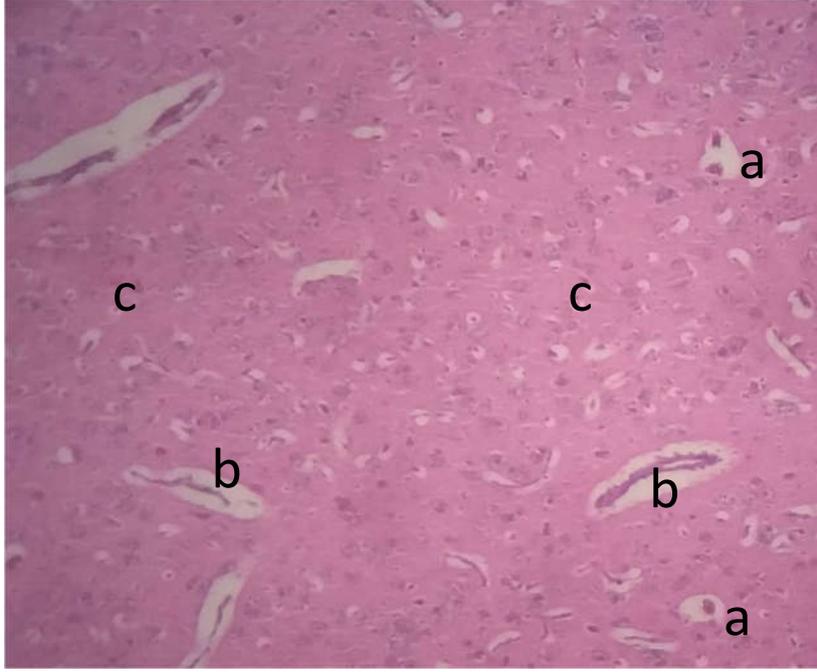
أدى إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في دماغ الأفراخ بعمر ٧-١٤ يوم بعد نصف ساعة من الحقن إلى احتقان في نسيج الدماغ الشكل رقم ٦، وأدى إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في دماغ الأفراخ بعمر ٧-١٤ يوم بعد ساعة من الحقن إلى إرتشاح الخلايا الالتهابية الشكل رقم ٧. وأدى إعطاء السفترياكسون بجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في دماغ الأفراخ بعمر ٧-١٤ يوم بعد ٢٤ ساعة من الحقن الى إزالة النخاعين والخزب حول الوعاء الدموي مع التتسكس الفجوي في الخلايا العصبية الشكل رقم ٨ فضلاً عن إرتشاح الخلايا الإلتهابية وتكاثر للخلايا oligodendroglia cells وإزالة النخاعين الشكل رقم ٩



شكل رقم (٦) مقطع نسيجي لدماع أفرار بعمر (٧-١٤) يوم معاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد نصف ساعة يظهر فيها الاحتقان (a) ،  $H \alpha E 6 \times 2.8 * 10$



شكل (٧) مقطع نسيجي لدماع أفرار بعمر (٧-١٤) يوم معاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ساعة واحدة يظهر النزف (a) وإرتشاح الخلايا الإلتهابية (b) ،  $H \alpha E 6 \times 2.7 * 10$



شكل (٨) مقطع نسيجي لدماغ أفرأخ بعمر (٧-١٤) يوم معاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ٢٤ ساعة يظهر فيها إزالة النخاعين (a) والخزب حول الوعاء الدموي (b) مع التنكس الفجوي في الخلايا العصبية (c) ،  $H \alpha E 6 \times 2.3 * 10$



شكل (٩) مقطع نسيجي لدماغ أفرأخ بعمر (٧-١٤) يوم معاملة بـ (السفترياكسون) بجرعة (٢٠٠٠ ملغم/كغم) وبعد ٢٤ ساعة يلاحظ الاحتقان (a) وارتشاح الخلايا الالتهابية (b) وتكاثر للخلايا الدبقية oligodendroglia cells (c) وإزالة النخاعين (d) ،  $H \alpha E 6 \times 2.1 * 10$

٤-٥ التجربة الخامسة:

التأثير المسكن والمضاد للالتهاب للسفترياكسون باستخدام الفورمالديهايد .

سبب الحقن بالفورمالديهايد بحجم ٠,٠٥ مل وبتركيز ٠,١% في باطن القدم اليمنى زيادة في سمك القدم وبنسبة ٣٢٤% مقارنة مع مجموعة السيطرة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي الجدول رقم (٩).

سبب الحقن بالفورمالديهايد بحجم ٠,٠٥ مل وبتركيز ٠,١% في باطن القدم اليمنى تأثيراً مؤلماً في زيادة المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى لحين انزالها مقارنة مع مجموعة السيطرة المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي الجدول رقم (١٠)

وسبب حقن السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ و ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر إلى إنعدام رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالديهايد، كما سبب السفترياكسون تأثيراً مسكناً في حركة الأفرخ الجدول رقم (١٠).

أدى حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم اليمنى إلى زيادة معنوية في سمك القدم مقارنة مع مجموعة السيطرة وبنسبة ٣٢٤% كما سبب حقن السفترياكسون بجرع ١٠٦,٥ ، ٢١٣ و ٤٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم إلى قلة في سمك القدم مقارنة مع مجموعة الفورمالديهايد وفعالية مضادة للالتهاب بنسب ٨,٣ و ١٨ و ٥١,٤ على التوالي الجدول رقم (١٠).

الجدول رقم ٩: النسبة المئوية للأرتفاع في سمك القدم اليمنى في أفرخ الدجاج المعاملة بالفورمالديهايد ٠,٠٥ مل.

المجاميع	الفرق في سمك القدم اليمنى	النسبة المئوية للأرتفاع %
المحلول الملحي الفسلجي + المحلول الملحي الفسلجي	٠,١٧ ± ٠,٠٦	-
المحلول الملحي الفسلجي + الفورمالديهايد (٠,٠٥ مل)	٠,٧٢ ± ٠,٤٨ *	٣٢٤%

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفرخ/مجموعة

\* القيمة تختلف معنوية عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية (أ>٠,٠٥)

الجدول رقم ١٠ : قياس التأثير المسكن والمضاد للإلتهاب للسفترياكسون ضد الألم والإلتهاب المحدث بحقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالسفترياكسون.

النسبة المئوية للفاعلية المضادة للإلتهاب %	الاختلاف في سمك القدم اليمنى (ملم)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى (بالثانية)	المجاميع
—	٠,٤٨ ± ٠,٧٢	١,٠١ ± ٦,٨٣	١٣,٤٣ ± ٣,٩٠	المحلول الملحي الفسلجي + الفورمالديهايد (٠.٠٥ مل)
٨	٠,١٢ ± ٠,٦٦	* ٠,٠٠ ± ٠,٠٠	٠,٠٠ ± ٠,٠٠	السفترياكسون ١٠٦,٥ ملغم/كغم + الفورمالديهايد (٠.٠٥ مل)
١٨	٠,١٢ ± ٠,٥٩	* ٠,٠٠ ± ٠,٠٠	٠,٠٠ ± ٠,٠٠	السفترياكسون ٢١٣ ملغم/كغم + الفورمالديهايد (٠.٠٥ مل)
٥١	* ٠,٠٩ ± ٠,٣٥	* ٠,٠٠ ± ٠,٠٠	٠,٠٠ ± ٠,٠٠	السفترياكسون ٤٢٦ ملغم/كغم + الفورمالديهايد (٠.٠٥ مل)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لسنة أفراخ/مجموعة

\* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ( $>0.05$ )

#### التجربة السادسة:

أ- تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 للسفترياكسون في أفراخ الدجاج باستعمال جهاز المحفز الكهربائي (paul-Murphy et al.,1999) بطريقة الصعود والنزول .

كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج هي ٤٢,٦ ملغم/كغم من وزن

الجسم عن طريق الحقن بالعضلة (الجدول ١١).

الجدول رقم ١١: تحديد الجرعة المسكنة الوسطية المسكنة للألم للسفترياكسون في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة بطريقة الصعود والنزول.

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون	٤٢,٦ ملغم/كغم
مدى الجرعة	٨٠-٤٠=٤٠
أول جرعة	٨٠ ملغم/كغم
آخر جرعة	٥٠ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول	١٠ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٨(XXXX0X0X)
القيمة الجدولية	٠,٧٤١-

X: تسكين الفرخ 0: عدم تسكين الفرخ

ب- تحديد الجرعة المسكنة الوسطية ED50 في الأفراخ المحقونة بالباراسيتامول باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بطريقة الصعود والنزول .

كانت الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول في أفراخ الدجاج هي ٣٢,٦ ملغم/كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر (الجدول ١٢).

الجدول رقم ١٢: تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول	٣٢,٦ ملغم/كغم
مدى الجرعة	٦٠-٣٠=٣٠ ملغم/كغم
أول جرعة	٦٠ ملغم/كغم
آخر جرعة	٤٠ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول	١٠ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٧(XXX0X0X)
القيمة الجدولية	٠,٧٤١-

X: تسكين الفرخ O: عدم تسكين الفرخ

ج-تحديد الجرعة المسكنة الوسطية (ED50) للدايكولوفيناك باستعمال جهاز المحفز الكهربائي بطريقة الصعود والنزول.

كانت الجرعة المسكنة الوسطية للدايكولوفيناك هي ٦,٢٦ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضلة (الجدول رقم ١٣)

الجدول رقم ١٣: تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للدايكولوفيناك في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضلة.

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية للدايكولوفيناك	٦,٢٦ ملغم/كغم
مدى الجرعة	١٠-٦=٤ ملغم/كغم
أول جرعة	١٠ ملغم/كغم
آخر جرعة	٧ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول	١ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٨ (XXXXOXX)
القيمة الجدولية	٠,٧٤١-

X: تسكين الفرخ

O: عدم تسكين الفرخ

التجربة السابعة :

أ-تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون والباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة (٠,٥ : ٠,٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.

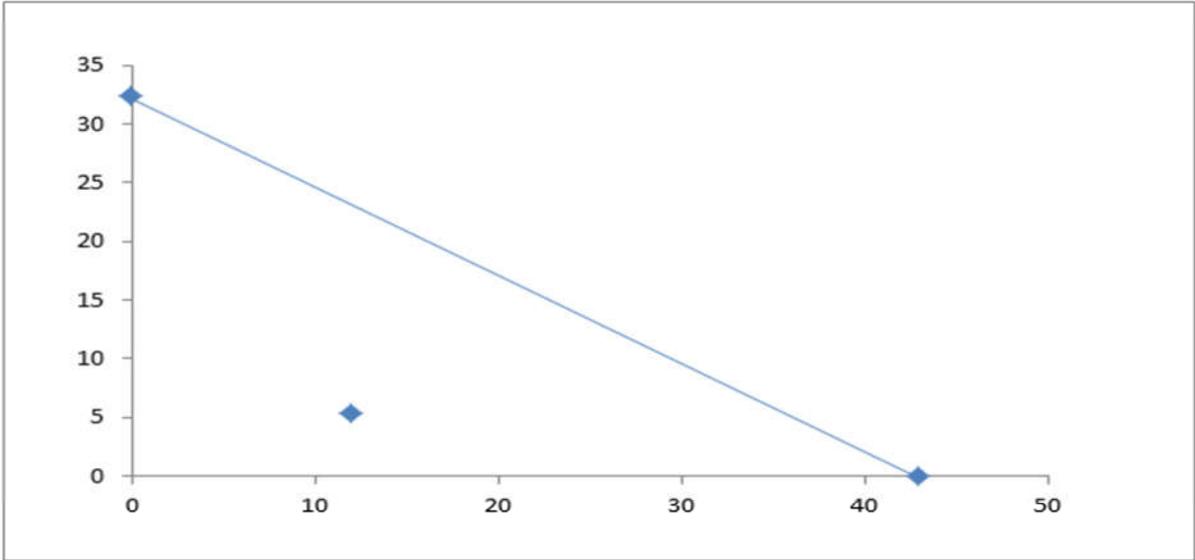
كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون عند إعطائه مع الباراسيتامول وبنسبة

(٠,٥:٠,٥) في الأفراخ هي ٦,٧٧ و ٥,٣٤ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي وكان نوع

التداخل تآزري. الجدول رقم ١٤.

الجدول رقم ١٤: تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون و الباراسيتامول عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥ : ٠,٥ .

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون	٦,٧٧ ملغم/كغم
مدى الجرعة	٢١,٣-٥,٤=١٥,٩ ملغم/كغم
أول جرعة	٢١,٣ ملغم/كغم
آخر جرعة	٥,٧ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٥,٣ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٧(XXXOXOX)
نسبة الانخفاض في الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون	٨٤%
الجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول	٥,٣٤ ملغم/كغم
مدى الجرعة	١٦,٣-٤,٣=١٢ ملغم/كغم
أول جرعة	١٦,٣ ملغم/كغم
آخر جرعة	٨,٣ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٤ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٧(XXXOXOX)
نسبة الإنخفاض بالجرعة المسكنة الوسطية للباراسيتامول	٨٤%
قيمة Y	٠,٣٢



الشكل رقم (١٠) التداخل الدوائي التآزري بين السفترياكسون والباراسيتامول المحقونين في عضلة الصدر بنسبة (٠,٥ : ٠,٥) من الجرعة المسكنة الوسطية لكل دواء.

الجف ٥٠ للباراسيتامول (٣٢,٦ ملغم/كغم بعضلة الصدر) على المحور Y

الجف للسفترياكسون (٤٢,٦ ملغم/كغم بعضلة الصدر) على المحور X

تشير العلامة الزرقاء ◆ الى التداخل التآزري بين الباراسيتامول والسفترياكسون عند إعطائهما بنسبة ٠,٥:٠,٥

من قيمة الجف ٥٠ لكل منهما لتصبح ٦,٧٧ و ٥,٣٤ ملغم/كغم بالعضلة على التوالي.

ب- تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون والدايكلوفيناك عند إعطائهما معاً بنسبة (٠,٥ : ٠,٥) من قيمة الجرعة المسكنة الوسطية للدوائين وباعتماد طريقة الصعود والنزول.

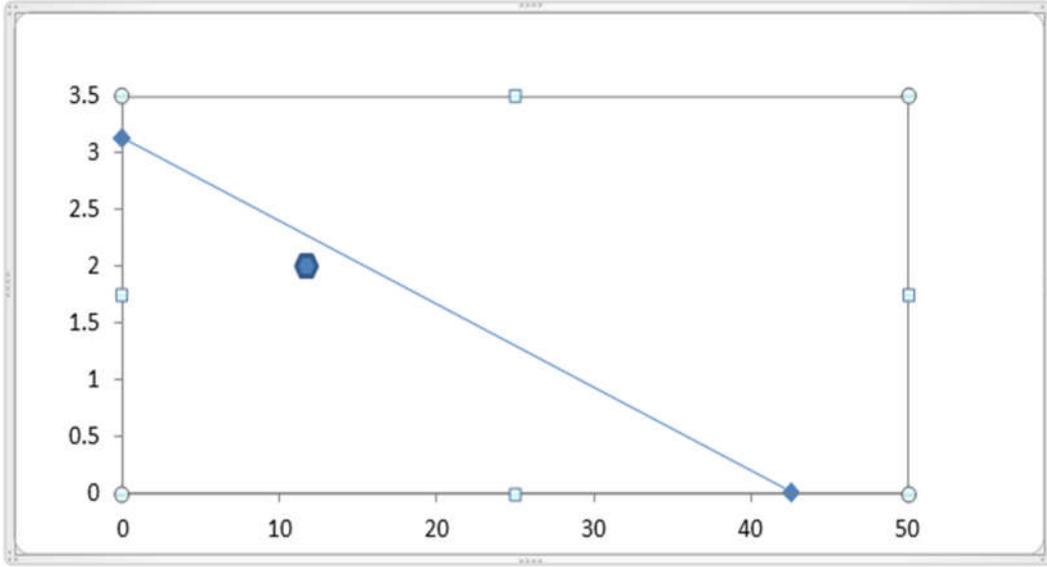
بعد إستعمالنا ٧ افراخ كانت الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون والدايكلوفيناك عند

إعطائهما معاً في الأفراخ هي ٦,٧٧ و ٠,٩٩ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي

(الجدول رقم ١٥)

الجدول رقم ١٥ : تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون والدايكلوفيناك عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ ونوع التداخل بينهما

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون	٦,٧٧ ملغم/كغم
مدى الجرعة	٢١,٣-٥,٤=١٥,٩/كغم
أول جرعة	٢١,٣ ملغم/كغم
آخر جرعة	١٠,٧ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٥,٣ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٧(XXXOXOX)
نسبة الإنخفاض في الجرعة المسكنة الوسطية للسفترياكسون	٨٤%
الجرعة المسكنة الوسطية للدايكلوفيناك	٠,٩٩ ملغم/كغم
مدى الجرعة	٣,١٥-٠,٧٨=٢,٣٧ ملغم/كغم
أول جرعة	٣,١٥ ملغم/كغم
آخر جرعة	١,٥٧ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٠,٧٩ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٧(XXXOXOX)
نسبة الانخفاض بالجرعة المسكنة الوسطية للدايكلوفيناك	٨٤%
قيمة Y	٠,٣١٧



الشكل رقم (١١) التداخل الدوائي التآزري بين السفترياكسون والدايكولوفيناك المحقونين في عضلة الصدر بنسبة (٠,٥ : ٠,٥) من الجرعة المسكنة الوسطية لكل دواء.

الجف ٥٠ للدايكولوفيناك (٦,٢٦ ملغم/كغم بعضلة الصدر) على المحور Y

الجف ٥٠ للسفترياكسون (٤٢,٦ ملغم/كغم بعضلة الصدر) على المحور X

تشير العلامة الزرقاء  الى التداخل التآزري بين الدايكولوفيناك والسفترياكسون عند اعطائهما بنسبة ٠.٥:٠.٥

من قيمة الجف ٥٠ لكل منهما لتصبح ٦,٢٧ و ٠,٩٩ ملغم/كغم بالعضلة على التوالي.

## الفصل الخامس

### المناقشة

### Discussion

يعود السفترياكسون إلى الجيل الثالث من مجموعة السيفالوسبورين والتي تعود إلى مجموعة البيتا لاكتم ويستعمل السفترياكسون على نطاق واسع في مجال الطب البشري والبيطري فضلاً عن ذلك تمت دراسته في عدد من الحيوانات ومنها: الجرذان، والارانب، والخيول، والعجول، والقروذ، والكلاب، والقبط. ومع زيادة إستعماله بشكل ملحوظ هناك حاجة ملحة لتقييم الخواص السمية المحتملة التي قد تترافق مع إستعماله، تم تصميم الدراسة الحالية للتحقيق في تأثيرات السمية الحادة للسفترياكسون في نموذج أفراخ الدجاج، فكانت الجرعة المميئة الوسطية للسفترياكسون هي ٢١٣٢ ملغم / كغم عن طريق العضل ، بينما كانت قيم الجرعة المميئة الوسطية في الفئران والجرذان كلا الجنسين أقل من ١٠٠٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الفم بينما كانت قيمة الجرعة المميئة ٥٠٠٠ ملغم /كغم من وزن الجسم تحت الجلد ، وفي الأرناب كانت قيمة الجرعة المميئة الوسطية ٢٤٠ ملغم / كغم من وزن الجسم عندما يتم إعطاؤه عن طريق الوريد (McNamara et al., 1982; Richards et al., 1984). وقد يعود الاختلاف في قيم الجرعة المميئة الوسطية إلى الإختلاف في نوع الحيوان وخصائصه التشريحية وطريقة الإعطاء .

تبين من نتائجنا الحالية وقيمة الجرعة المميئة الوسطية بأنه يمكن تصنيف السفترياكسون ضمن الأدوية ذات السمية القليلة في أفراخ الدجاج وذلك لوقوع القيمة ما بين ٥٠٠-٥٠٠٠ ملغم /كغم من وزن الجسم (محمد والخفاجي، ٢٠٠١). إذ أن وقوع الجرعة المميئة الوسطية أقل من ١ ملغم /كغم يصنف الدواء بأنه سام جدا ،ويكون عالي السمية إذا كانت القيمة ما بين ١-٥٠ ملغم /كغم، وإذا كانت القيمة بين ٥٠-٥٠٠ ملغم /كغم يعد الدواء متوسط السمية، أما إذا كانت القيمة تقع بين ٥٠٠-٥٠٠٠ ملغم/كغم يعد الدواء قليل السمية (محمد والخفاجي، ٢٠٠١)، ويجب توسيع حدود الجرعة المميئة الوسطية في الحيوانات المختبرية الأخرى، لتعميم هذا الاستنتاج .

وكانت العلامات السريرية المصاحبة لأفراخ الدجاج المتسمة بالسفترياكسون هي الخمول، ونفوش الريش، اغماض الجفون، والترنح، والرجفة، والشلل ثم الموت. وجاءت نتائجنا متفقة مع جاء به (Ceftriaxone Sodium, 2020) في الجرذان هي النعاس، وفقدان الشهية، والترنح، والتنفس غير الطبيعي، والتشنجات، ويُعتقد أن السُمية العصبية التي يسببها السفترياكسون ناتجة عن التثبيط التنافسي للناق العصبي أمينوبوتيريك (GABA) في الدماغ. (Wallace, 1997).

يبدو الحال كما هو مع البيتا لاكتام الأخرى، فإن الآليات المقترحة لهذه السُمية العصبية ناتجة عن انخفاض إطلاق GABA من النهايات العصبية، وإطلاق السيوتوكين، وتحريض السموم الداخلية وآليات تحرير الكلوتامين (Sugimoto *et al.*, 2003; Chow *et al.*, 2005).

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

لا يعرف الكثير عن الآثار الضارة التي تسببها المضادات الحيوية ذات الطيف الواسع باستثناء مقاومة الأدوية ولكن في الآونة الأخيرة أكدت الدراسات حول العلاج بالمضادات الحيوية إلى أنها تزيد من مخاطر الحساسية وأمراض الجهاز الهضمي والسمنة وحتى الامراض العقلية (Angelakis *et al.*, 2017 ; Zhao *et al.*, 2020). أسفرت الجرعة القليلة والمتكررة لمدة ٧ أيام من السفترياكسون إنخفاضاً معنوياً في النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح في زيادة وقت بدء الحركة وقلة في عدد المربعات المقطوعة، وتتفق نتائجنا مع الدراسة السابقة ل (Zhao *et al.*, 2020) في الفئران. ويمكن أن تكون هذه التغييرات السلوكية نتيجة التأثيرات السامة المباشرة للسفترياكسون على الدماغ، وقد يكون التغيير في الشبكة العصبية للغدد الصماء آلية محتملة تفسر السلوكيات غير الطبيعية التي يسببها الخلل في بكتيريا الامعاء (Champagne-Jorgensen *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

كما أحدثت الجرعة القليلة والمتكررة لمدة ٧ ايام إلى زيادة معنوية في أوزان الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة وجاءت نتائجنا متفقة مع النتائج السابقة لـ (Roura *et al.*, Angelakis) ، الذين وجدوا أن المضادات الحيوية أدت إلى زيادة وزن الحيوانات وأن إضافة المضادات الحيوية إلى العلف أدت إلى تحسين في استهلاك العلف وزيادة الوزن وإستعمال الأعلاف بكفاءة . أشارت هذه النتائج إلى أن تغذية المضادات الحيوية قد تسمح بالنمو وزيادة الوزن عن طريق منع الإجهاد المناعي والتغيرات الأيضية المصاحبة التي يسببها الإنترلوكين -١ (Roura *et al.*, 1992; Angelakis *et al.*, 2017) . بينما لا تتفق دراستنا مع الدراسة السابقة لـ (Zhao *et al.*, 2020) التي أوضحت إنخفاض أوزان الفئران المعاملة بالسفترياكسون عن طريق الفم ولمدة ١١ أسبوع ، وتشير هذه النتائج إلى أن نمو الحيوانات قد يتأثر بوقت الإعطاء والجرعة وأنواع وخصائص المضادات الحيوية.

#### تأثير السفترياكسون على وظائف الكبد والكلية

ومن المؤشرات الحيوية لتقدير وظائف الكبد والكلية والتي تتأثر بحالات التسمم بالأدوية في أفراخ الدجاج أجرينا بعض القياسات الكيموحيوية، والتي شملت قياس الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة امين الاسبارتيت AST ونشاط خميرة ناقلة امين الالانين ALT، إذ لم يكن للجرع القليلة والمتكررة من السفترياكسون تأثيراً على تركيز كلوكوز الدم وإنزيم AST بينما سببت جرعة ٤٢٦ ملغم /كغم انخفاضاً معنوياً في تركيز ALT مقارنة مع مجموعة السيطرة ولا تتفق نتائجنا مع دراسة سابقة اظهرت ارتفاع الكلوكوز عند مزج السفترياكسون مع الازثرومايسين (Anasuya *et al.*, 2018) ، ولا تتفق نتائجنا مع ما جاء به (Elsayed *et al.*, 2011) إذ أظهرت نتائجهم زيادة معنوية في تراكيز انزيمات الكبد مثل ALT وAST في مصل الدم لدى الجرذان . حيث يحدث السفترياكسون إزاحة للبليروبين من الالبومين وزيادة في البليروبين الملتنق بكريات الدم الحمراء والبليروبين غير المتصل خاصة لدى الرضع الذين لديهم يرقان (Gillian *et al.*, 1987).

اما بالنسبة لوظائف الكلية مثل اليوريا والكرياتينين ، فقد اظهرت نتائجنا ارتفاع الكرياتينين وجاءت نتائجنا متفقة مع الدراسات السابقة لـ (Avci *et al.*, 2004; Mohamed *et al.*, 2019)، إن ارتفاع مستوى الكرياتينين يشير إلى قابلية السفترياكسون بإحداث خلل في وظائف الكلية وهذا ما أشار إليه (Mohamed *et al.*, 2019).

### الحركية السمية للسفترياكسون

في السنوات الأخيرة، تم الاعتماد على جهاز HPLC لقياس مستوى السفترياكسون في مصل الدم والذي يمتاز بالسرعة، والدقة، وإعادة الإنتاج لأكثر من الإختبارات الحيوية لكل من دراسات الحرائك الدوائية، أو المراقبة السريرية الروتينية (Ascalone & Dal BO, 1983). نظراً لقلّة البحوث والدراسات المتوفرة حول الحركية السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج إستطعنا ولأول مرة تسجيل الحركية السمية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج ويعمر ٧-٤ ايوم باستعمال جرعة مفردة من السفترياكسون هي ٢٠٠٠ ملغم /كغم من وزن الجسم في عضلة الصدر. وبينت نتائجنا الحالية أن السفترياكسون ينتشر بشكل جيد في جسم الأفراخ حيث بلغ حجم الإنتشار الظاهري ١١١,٣٢ لتر/كغم ولايطرح بشكل سريع من الجسم حيث بلغ عمر نصف الطرح ١٥,١٦ ساعة ، وكان الوقت الذي سجل أعلى تركيز للسفترياكسون بالبلازما هو ١ ساعة ، وكان أعلى تركيز في البلازما هو ٢٩٤٣٤ مايكروغرام /مل .

وجاءت نتائجنا مختلفة مع ماجاء ( Matsui *et al.*, 1984; Dardi *et al.*, 2005) في دراسة سابقة عن الحركية الدوائية للسفترياكسون في عجول الجاموس والكلاب والقرود عند إعطائها السفترياكسون بجرعة علاجية، وقد يعود الإختلاف في قيم الحركية السمية الى الجرعة السامة المستخدمة في دراستنا ونوع الحيوان.

### تأثير السفترياكسون على نسيج الدماغ

تُعد دراسة التغييرات المرضية النسجية من أهم المؤشرات الحيوية لتعرض الحيوان إلى المواد السامة، والاجهاد الفيزيائي، والكيميائي والتي تؤدي إلى حدوث الأذى الخلوي والنسجي إذ لوحظ أن معاملة الأفراخ بالسفترياكسون يوفر الحُصين للدماغ Hippocampus إطارًا زمنيًا مكانيًا يُنظم مختلف المكونات الحسية والعاطفية والمعرفية. (Yang and Wang, 2017) أفادت الدراسات السابقة أن تنكس حُصين الدماغ hippocampus يؤدي إلى إنخفاض في الإدراك وأن خلل النسيج المعوي بعد تناول السفترياكسون يمكن أن يؤدي إلى ضعف الوظيفة الإدراكية. (Deltheil *et al.*, 2008; Frohlich *et al.*, 2016). يمكن أن تفسر التغييرات النسيجية المرضية التي شوهدت في هذه الدراسة التأثير السلوكي للسفترياكسون المُعطى بجرعة سامة وفي فترة قصيرة. فضلاً عن ذلك فإن زيادة تسلل الخلايا الالتهابية في الدماغ التي شوهدت في هذه الدراسة يمكن أن تفسر التغييرات في المظهر السلوكي والتي تتفق مع نتائج ريردون

وآخرون الذين وجدوا أن القلق الناجم عن الإلتهاب يمكن أن يؤدي إلى تغيرات سلوكية في الفئران بعد اعطائهم السفترياكسون. (Reardon *et al.*, 2018)

### التأثير المسكن للألم والمضاد للإلتهاب للسفترياكسون

يتسبب الإلتهاب المحيطي الناجم عن الفورمالين في إطلاق الكلوتامات من الوصلات الحسية الأولية والأعصاب الداخلية المثيرة في القرن الظهرى للنخاع الشوكي ، مما ينتج عنه فرط تألم التهابي عن طريق تنشيط مستقبلات الكلوتامات المحيطية والعمود الفقري (Okano *et al.*, 1998) يمكن للسفترياكسون أن ينظم بشكل انتقائي التعبير عن ناقل الكلوتامات GLT-1 ويقلل الكلوتامات داخل المشبكي. الألام الحشوية (Lin *et al.*, 2011) .

يعد إختبار الفورمالديهايد نموذجًا منشطًا للألم الالتهابي ، وهذا الألم هو أحد أهم مكونات الإلتهاب، إنتقال النبضات العصبية إلى النخاع الشوكي عبر الأعصاب الطرفية والقحفية إلى العقد القحفية (Gholizade *et al.*, 2017). أظهرت نتائجنا الحالية أن السفترياكسون يمارس تأثيره المسكن في الأفرخ عن طريق تقليل فرط التألم الميكانيكي الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى، كان هذا التأثير متفقًا مع النتائج التي توصل إليها (Stepanovic'-Petrovic *et al.*, 2014)، في دراساتهم على القوارض الذين وجدوا أن السفترياكسون تركيز للألم مضادات فرط التألم / مضاد للألم في كل من الألم الالتهابي الجسدي والحشوي في كل من الفئران والجرذان (Stepanovic'-Petrovic *et al.*, 2014). ويعود ذلك إلى أن السفترياكسون يحفز تنشيط ناقل الكلوتامات GLT-1 ، وقد يكون هذا هو السبب في أن السفترياكسون يعمل كمسكن. (Rothstein *et al.*, 2005; Hu *et al.*, 2010).

يُعد حساب متوسط جرعة المسكن للدواء مؤشرًا هامًا لتأثير هذا الدواء في حيوانات المختبر المستعملة في التجارب بالإضافة إلى تحديد الجرعات المستعملة في التجارب الأخرى. وقد أظهرت نتائجنا أن التأثير المسكن للسفترياكسون وحده أو عند مزجه مع الباراسيتامول مرة ودايكولوفيناك الصوديوم مرة أخرى (عن طريق اختبار التحفيز الكهربائي)، وتم التحقق من تأثيرهما معًا بتطبيق التحليل اللايزوبلوكرافيك عند نسبة ٠.٥ : ٠.٥ ، فضلاً عن إيجاد قيمة Y التي كانت أقل من ١ (٠.٣٢٢ و ٠.٣١٧) وكان التداخل تآزرياً بينهما. تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع (Stepanovic'-Petrovic, *et al.*, 2014) التي أجريت على الفئران والجرذان.

يُعزى التأثير المسكن للباراسيتامول إلى تأثيره المثبط على COX-3 المحيطي والمركزي (Lin *et al.*, 2011) ، فضلاً عن دوره في تنشيط مسار السيروتونين والأفيون (Hinze *et al.*, 2008; Gholizade *et al.*, 2017) .

أكدت الدراسات السابقة أن التأثير المرتبط بالمواد الأفيونية للدايكلوفيناك يمكن أن تكون مسؤولة عن التسكين الناجم عن الدايكلوفيناك ، علماً أن الطيور لديها مستقبلات أفيونية يمكن مقارنتها بمستقبلات الأفيون لدى البشر (Bonfont *et al.*, 2005) . من الآليات التي تساهم في السلوك المسكن للدايكلوفيناك إنسداد قنوات الصوديوم المعتمدة على الجهد فضلاً عن التأثير الدوائي للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات التي تثبط إنزيمات COX1,2 والتي تحفز تحويل حمض الأراكيدونيك إلى البروستاجلاندين ، وبدوره يسبب الألم والحرارة والالتهابات (Rezende *et al.*, 2008).

يمكن إستعمال التداخلات الدوائية بين السفترياكسون والمسكنات التي تم فحصها في هذا العمل إكلينيكيًا كمزيج من الأدوية ، لأنها تُظهر إطالة تأثير الدواء وإنخفاض الجرعة المستخدمة، فضلاً عن تعزيز تأثير الدواء.

في الختام ، نستنتج من الدراسة الحالية إلى أن السفترياكسون ينتج عنه تأثير سام حاد في أفرخ الدجاج ، ومسؤول عن التأثيرات السلوكية الملحوظة ، وتغيرات الأنسجة الناتجة في الدماغ عند تناوله بجرعات عالية وخلال مدة قصيرة. كما أشارت نتائجنا إلى أن السفترياكسون له تأثير مسكن للألم الناجم عن الفورمالديهايد في الأفرخ . ولدى السفترياكسون تداخلاً تآزرياً عند مزجه مع المسكنات مثل الباراسيتامول والدايكلوفيناك ، مما يوفر طريقة مفيدة في العلاج السريري للألم الإلتهابي.

## الاستنتاجات

١. أظهرت قيمة الجرعة المميتة الوسطية LD50 المحسوبة بطريقة الصعود والنزول على أن السفترياكسون قليل السمية في الأفراخ .
٢. للسفترياكسون تأثيراً سميّاً عصبياً في أفراخ الدجاج تمثل بعلامات الخمول وسكون الحركة وقلّة النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح .
٣. ينتشر السفترياكسون بشكل جيد في جسم الأفراخ إذ يمتلك حجم إنتشار واسع ولا يطرح بسرعة من جسم الأفراخ حيث يمتلك عمر نصف عالي .
٤. للسفترياكسون تأثيرات سمية على الدماغ تمثلت بالتغيرات النسجية المصاحبة لذلك.
٥. للسفترياكسون تأثيراً مسكناً في تقليل فرط التألم الكيميائي الناتج من حقن الفورمالديهايد في قدم أفراخ الدجاج .
٦. للسفترياكسون تداخلاً تآزرياً من خلال زيادة التأثير المسكن المحدث للباراستيمول والدايكلوفيناك مما يوفر طريقة مفيدة في العلاج السريري للألم الالتهابي.

## التوصيات

١. إجراء دراسات مستقبلية للسفترياكسون في أنواع أخرى من الطيور.
٢. دراسة الحركية الدوائية للسفترياكسون في أفراخ الدجاج .
٣. دراسة التداخلات الدوائية للسفترياكسون مع أدوية مسكنة أخرى في أفراخ الدجاج وحيوانات أخرى.
٤. دراسة تركيز السفترياكسون في أنسجة الجسم مثل الكبد، والكلى، والدماغ، في أفراخ الدجاج وحيوانات أخرى.

## المصادر

- AL-Baggou, B. Kh., AL-Dewachi, O. S., Said, M. O. M. Mohammad, F. K. (1999). Regulation of serum glucose concentration in domestic chicken by xylazine and yohimbin. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 12: 247-253.
- Anasuya, P., Joseph, J., Periasamy, H., Mokale, S., (2018). Azithromycin in combination with ceftriaxone reduces systemic inflammation and provides survival benefit in a murine model Of solymicrobial Sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 62(9): 1-13.
- Angelakis, E., (2017). Weight gain by gut microbiota manipulation in productive animals. *Microbiological Pathogology* ; 106: 162–170.
- Ascalone, V., Dal Bo, L., (1983). Determination of ceftriaxone, a novel cephalosporin, in plasma, urine and saliva by high performance liquid chromatography on an NH<sub>2</sub> bonded-phase column. *Journal of Chromatography*; 273:357-366.
- Avcı, Z., A Koktener, N. Uras, F Catal, A Karadag, O Tekin, H Degirmencioglu, and E Baskin. 2004 . Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Archeves of Disease in Children* 2004 Nov; 89(11): 1069–1072.
- Ayoub, S.S., (2021). Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)*; 8(4): 351–371.
- Barbhaiya, R.H., Knupp, C.A., Forgue, S.T., Matzke, G.R., Guay, D.R., and Pittman, K.A., (1990). Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clinical Pharmacological Therapy*; 48: 268–76

- Beam, J.R., (1985). Ceftriaxone: a beta- lactamase-stable, broad-spectrum cephalosporin with an extended half-life, *Pharmacotherapy*; 5: 5237–5253.
- Beart, P.M., O’Shea, R.D., (2007). Transporters for l-glutamate: An update on their molecular pharmacology and pathological involvement. *British Journal of Pharmacology*; 150:5–17
- Bhattacharyya, S., Darby, R.R., Raibagkar, P., Castro, L.N.G., Berkowitz, A.L., (2016). Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*; 86: 963–971.
- Bonnefont, J., Chapuy, E., Clottes, E., Alloui, A., Eschaliere, A., (2005). Spinal 5-HT<sub>1A</sub> receptors differentially influence nociceptive processing according to the nature of the noxious stimulus in rats: Effect of WAY-100635 on the antinociceptive activities of paracetamol, venlafaxine and 5-HT. *Pain*; 114:482–9057.
- Bora, I., Demir, A.B., Uzun, P., (2016). Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behavior*; 6: 23–27.
- Bourget, P., Fernandez, H., Quinquis, V., Delouis, C., (1993). Pharmacokinetics and Protein Binding of Ceftriaxone during Pregnancy. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*; 54-59.
- Bradsher, R.W., Snow, R.M., (1984). Ceftriaxone treatment of skin and soft tissue infections in a once daily regimen. *American Journal of Medicine*; 77 (4):63–7.
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Scientific Translation of Medicine*; 6: 158r–263r.

- Brogden, R.N., Ward, A., (1988). Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once- daily administration. *Drugs*; 35: 604–45.
- Calandra, G., Lydick, E., Carrigan, J., Weiss, L., Guess, H., (1988). Factors predisposing to seizures in seriously ill-infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *American Journal of Medicine*; 84: 911–8.
- Casellas, J.M., Tome', G., Bantar, C., Bertolini, P., Bla'zquez, N., 'E., Cudmani, N., Guerrero, J., Jua'rez, M.J., (2003). Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillintazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*; 47: 527–537.
- Ceftriaxone Sodium for Injection Product Monograph from Teva Canada Limited, Control Number 234479. Date of Revision, April 20, (2020).
- Champagne-Jorgensen, K., Mian, M.F., Kay, S., Hanani, H., Ziv, O., Neufeld, M.V., (2020) . Prenatal low-dose penicillin results in long-term sex-specific changes to murine behavior, immune regulation, and gut microbiota. *Brain Behavior and Immunology*; 84:154–163.
- Chen, Z., He, Y., Wang, Z.J., (2012). The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone inhibits the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Neuroscientific Letters*; 509:69–71.

- Cheng, R., Guo, J., Pu, F., Wan, C., Shi, L., Li, H., (2019). Loading ceftriaxone, vancomycin, and *Bifidobacteria bifidum* TMC3115 to neonatal mice could differently and consequently affect intestinal microbiota and immunity in adulthood. *Scientific Reports*; 9:3215–3254.
- Chiechio, S., Copani, A., Zammataro, M., Battaglia, G., Gereau, R.W., Nicoletti, F., (2010). Transcriptional regulation of type-2 metabotropic glutamate receptors: an epigenetic path to novel treatments for chronic pain. *Trends in Pharmacology Sciences*; 31:153-160.
- Chow, K. M., Hui, A. C. and Szeto, C. C. (2005). Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*; 24: 649–53.
- Chow, K.M., Szeto, C.C., Hui, A.C., Li, P.K., (2004). Mechanisms of antibiotic neurotoxicity in renal failure. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 23: 213–217.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), (2013). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement, CLSI document M100-S23. CLSI document M100-S23, Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA.
- Coles, E.H., (1986). *Veterinary clinical pathology*. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, pp :12-27.
- Cory-Slechta, D.A., Weiss, B., (2007). Assessment of behavioral toxicity. In: Hayes AW, editor. *Principles and methods of toxicology*. Fifth ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 1797-864.

- Dakdouki, G.K., Al-Awar, G.N., (2004). Cefepime-induced encephalopathy. *International Journal of Infectious Disease* ; 8: 59–61
- Dardi, M.S., Sharma, S.K., Srivastava, A.K., (2004) .Pharmacokinetics and dosage regimen of ceftriaxone in buffalo calves. *Veterinary Research Communications*; 28: 331–338.
- Dardi, M.S., Sharma, S.K., Srivastava, A.K., (2005). Pharmacokinetics and dosage regimen of ceftriaxone in *E. coli* lipopolysaccharide induced fever in buffalo calves. *Journal of Veterinary Science*; 6(2):147–150.
- Deltheil, T., Guiard, B.P., Cerdan, J., David, D.J., Tanaka, K.F., Repérant, C., (2008). Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology*; 55:1006–1014.
- Deshayes, S., Coquerel, A., Verdon, R., (2017). Neurological adverse effects attributable to  $\beta$ -lactam antibiotics: A literature review. *Drug Safety* ; 40: 1171–1198.
- Dixon, W.J. (1980). Efficient analysis of experimental observation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; 20:491-462.
- Eggers, V., Fugener, K., Hein, O.V., Rommelspacher, H., Heyse, M.P., Kox, W.J., Spies, C.D., (2004). Antibiotic-mediated release of tumor necrosis factor alpha and nor Harman in patients with hospital-acquired pneumonia and septic encephalopathy. *Intensive Care Medicine*; 30: 1544–51.
- Elsayed, M.G., Elkomy, A.A., Aboubakr, M.H., (2011). Evaluation of ceftriaxone nephrotoxicity in albino rats. *International Journal of Agro Veterinary Medical Science*; 5:153-63.
- Elsayed, M.G., Elkomy, A.A., Aboubakr, M.H., (2011). Hepatotoxicity evaluation in albino rats exposed to ceftriaxone. *Asian Journal of Pharmacology and Biological Research*; 1:145-50.

- Elsayed, M.G.A., Elkomy, A.A.A., Gaballah, M.S., Elbadawy, M., (2014). Nephrotoxicity of cefepime: A new cephalosporin antibiotic in rats. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy* ; 5(1): 33–38.
- Etienne, J., Vandenesch, F., Fauvel, J.P., Coulet, M., Brun, Y., Fleurette, J., (1989). Susceptibilities to ceftriaxone of streptococcal strains associated with infective endocarditis. *Chemotherapy* ; 35: 355–9.
- Fluit, A.C., Jones, M.E., Schmitz, F.J., (2000) Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the Sentry Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clinical Infectious Disease*; 30:454–60.
- Frohlich, E.E., Farzi, A., Mayerhofer, R., Reichmann, F., Jacan, A., Wagner, B., (2016). Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behavior and Immunology* ; 56:140–155.
- Gholizade, N.M., Mojtahedin, A., Seyedsharifi, R., (2017). Pain relieving effects of Silymarin and its interaction with histamine H1 receptors in Rats. *Journal of Fasa University Medical Science*; 7(2):265-274.
- Giacometti, A., Cirioni, O., Kamysz, W., D'Amato, G., Silvestri, C., Licci, A Nadolski, P., Riva, A., Lukasiak, J. & Scalise, G. (2005). In vitro activity of MSI-78 alone and in combination with antibiotics against bacteria responsible for bloodstream infections in neutropenic patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 26:235–242.
- Giese, R.W., (1983). Technical considerations in the use of "high-performance" liquid chromatography in therapeutic drug monitoring. *Clinical Chemistry*; 29:1331-1343.

- Gillian, J., Gonard, V., Dalmaso, C., Palixc, C., (1987). Bilirubin displacement by ceftriaxone in neonates: evaluation by determination of 'free' bilirubin and erythrocyte bound bilirubin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* ;19(6):823-829.
- Goldstein, R.S., Pasino, D.A., Hook, J.B., (1986). Cephaloridine nephrotoxicity in aging male Fischer-344 rats. *Toxicology* ;38:43-45.
- Gomez, C. M., Cordingly, J. J., Palazzo, J. M. (1999). Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 43:(1)798-802.
- Grace, S.N., and Frank, S.C., (2009) .Ceftaroline, A Novel Broad-Spectrum Cephalosporin with Activity against Meticillin- Resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* ; 69 (7):809-831.
- Grandison, M.K., Boudinot, F.D., (2000). Age-related changes in protein binding of drugs: Implications for therapy. *Clinical Pharmacology*; 38: 271-290.
- Granich , G. G., and Krogstad D. J., (1987). Ion pair high-performance liquid chromatographic assay for ceftriaxone. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 31(3): 385-388.
- Grill, M.F.,and Maganti, R., (2008) Cephalosporin-induced neurotoxicity: Clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Annals of Pharmacology* ; 42:1843-1850.
- Grill, M.F., and Maganti, R.K., (2011). Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br. J. Clin Pharm.*;72:381-393.

- Guilhaumou, R., Benaboud, S., Bennis, Y., Dahyot-Fizelier, C., Dailly, E., Gandia, P., Goutelle, S., Lefeuvre, S., Mongardon, N., Roger, C., (2019). Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). *Critical Care*;23:1–20.
- Hämmerlein, A., Derendorf, H., Lowenthal, D.T., (1998). Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clinical Pharmacology*; 35:49–64.
- Harold, C.N., (1985). Relation of structural properties of beta lactam antibiotics to antibacterial activity. *American Journal of Medicine*; 79: 2–13.
- Harriet, M., (2002). Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs*; 62 (7):1041–89.
- Heidland, A., Horl, W.H., Schaefer, R.M., Teschner, M., Weipert, J., Heidbreder, E., (1985). Role of alcohol in clinical nephrology. *Klin Wochensh* ;63:948-958.
- Henning, G.W., Fazio, B.D., Hughes, C.A., Castaldi, W.R. Spencer, B.D. (1984). Duration of tonic immobility in chickens as a function of alpha adrenergic receptor stimulation and blockade. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 20:731-738.
- Hidefumi, H., Komiya, M., Ikeda, C., Akio Tachibana, A., (1984). Comparative Pharmacokinetics of YM-13115, Ceftriaxone, and Ceftazidime in Rats, Dogs, and Rhesus Monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 8:204-207.

- Hinz, B., Brune, K., (2012). Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: Is there a cause for concern? *Annals of Rheumatological Disease*; 71:20–5.
- Hu, Y., Li, W., Lu, L., Cai, J., Xian, X., Zhang, M., Li, Q., Li, L., (2010): An antinociceptive role for ceftriaxone in chronic neuropathic pain in rats. *Pain* ; 148:284–301.
- Huttner, A., Harbarth, S., Carlet, J., Cosgrove, S., Goossens, H., Holmes, A., Jarlier, V., Voss, A. Pittet, D., (2013). Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* ; 2 (31).
- Ibrahim, H.A., Haiam, A., Shehata, E.B., (2019). Hepato-renal protective effect of vitamin C against toxicity induced by ceftriaxone in rats . *Benbehavioral Veterinary Medical Journal*; 36(1):107-118.
- Ismal, M.M., (2005). Pharmacokinetics, urinary and mammary excretion of ceftriaxone in lactating goats. *Journal of Veterinary Medicine* ; 52: 354–358.
- James, R.C., Goodman, D.R., Harbison, R.D., (1982). Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*; 221(3):708-714.
- Jane, J., Subrahmanyam, E.V.S, Sathyanarayana, D., (2006). HPLC analysis of Ceftriaxone and Ceftizoxime. *Asian Journal of Chemistry*; 18(4):3207-3209.
- Johal, B. and Srivastava, A.K., (1999). Disposition kinetics and dosage regimen of ceftriaxone in crossbred calves. *Acta Veterinaria Hungarica*; 47: 243–248.
- Joynt, G.M., (2001). The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 47:421–429.

- Karlowsky, J.A., Adam, H.J., Decorby, M.R., Lagace, R.S., Hoban, D.J., Zhanel, G.G., (2011). In vitro activity of ceftaroline against gram-positive and gram-negative pathogens isolated from patients attending Canadian hospitals in 2009. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* ; 55(6):2837-2846.
- Khodakaram, K., and Barmano, N., (2011). Uncommon reaction to a common prescription. *Lancet* ; 16:378(9787):288.
- Kim, S., Covington, A., Pamer, E. G., (2017). The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunology Review*; 279: 90–105.
- Kovar, A., DallaCosta, T., Derendorf, H., (1997). Comparison of plasma and free tissue levels of ceftriaxone in rats by microdialysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 86: 52–56.
- Kraft, S., Mackler, E., Schlickman, P., (2011). Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. *Supportive Care Cancer*; 19(12):1969-1974.
- Kumarasamy, K.K., Toleman, M.A., Walsh, T.R., Bagaria, J., Butt, F., Balakrishnan, R., (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infectious Disease*; 10 (9):597–602.
- Kurebe, M., Yokota, M., Yuda, Y., Sasaki, H., Niizato, T., Watanabe, H., (1984). Toxicological studies of a new cephamycin, MT-141. II. Its subacute toxicity in rats. *Japanese Journal of Antibiotics* ;37:855–889.
- Lamb, H.M., Ormrod, D., Scott, L.J., Figgitt, D.P., (2002). Ceftriaxone an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs*; 62(7):1041–1089.

- Le Turnier, P., Navas, D., Garot, D., Guimard, T., Bernard, L., Tattevin, P., Vandamme, Y.M., Hoff, J., Chiffolleau, A., Dary, M., (2019). Tolerability of high-dose ceftriaxone in CNS infections: A prospective multicenter cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 74: 1078–1085.
- Lee, S.G., Su, Z.Z., Emdad, L., Gupta, P., Sarkar, D., Borjabad, A., Volsky, D.J., Fisher, P.B., (2008). Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *Journal of Biological Chemistry* ;283:13116-13123.
- Lin, Y., Roman, K., Foust, K.D., Kaspar, B.K., Bailey, M.T., Stephens, R.L., (2011). Glutamate transporter GLT-1 up regulation attenuates visceral nociception and hyperalgesia via spinal mechanisms not related to anti-inflammatory or probiotic effects. *Pain Research and Treatment* ;2011:507-529
- Linden, P.K., (2002). Treatment Options for Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections. *Drugs*; 62 (3):425–441.
- Longo, F., Hastier, P., Buckley, M.J., Chichmanian, R.M., Delmont, J.P., (1998). Acute hepatitis, autoimmune hemolytic anemia, and erythroblastocytopenia induced by ceftriaxone. *American Journal of Gastroenterology*; 93: 836-837.
- Macaluso, A., Bernabucci M., Trabucco, Y.A., Ciolli, Y.L., Troisi, Z.F., Baldini, R., Gradini, X.R., Battaglia, Y.G., Nicoletti, Y.F., and Saul Collini, S., (2013). Analgesic Effect of a Single Preoperative Dose of the Antibiotic Ceftriaxone in Humans. *The Journal of Pain*; 14, 6 (June) : 604-612.

- Macaluso, A., Bernabucci, M., Trabucco, A., Ciolli, L., Troisi, F., Baldini, R., (2013). Analgesic effect of a single preoperative dose of the antibiotic ceftriaxone in humans. *J. Pain*; 14:604–612.
- Maragakis, N.J., Dietrich, J., Wong, V., Xue, H., Mayer-Proschel, M., Rao, M.S., Rothstein, J.D., (2004). Glutamate transporter expression and function in human glial progenitors. *Glia*; 45:133-143.
- Martínez-Rodríguez, J.E., Barriga, F.J., Santamaria, J., Iranzo, A., Pareja, J.A., Revilla, M., dela Rosa, C.R., (2011). Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *American Journal of Medicine*; 111, 115–119.
- Matsui, H., Komiya, M. Ikeda, C. Tachibana, A., (1984). Comparative Pharmacokinetics of YM-13115, Ceftriaxone, and Ceftazidime in Rats, Dogs, and Rhesus Monkeys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 26(2): 204-207.
- McNamara, P.J., Stoeckel, K., Ziegler, W.H., (1982). Pharmacokinetics of ceftriaxone following intravenous administration of a 3 g dose. *European Journal of Clinical Pharmacology*; 22:71-75.
- Mitani, A., and Tanaka, K. (2003). Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: an in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. *Journal of Neuroscience*; 23:7176–7182.
- Mohammad, F.K. and Faris, G.A.M. (2000). Behavioral effect of acute manganese chloride administration in chickens. *Biological Trace Element Research* ;110(3):265-273.
- Mohammed, H.A., Ibrahim, A.F., Shehata, E.B., (2019). Hepato-renal protective effect of vitamin C against toxicity induced by ceftriaxone in rats. *Behavioral Veterinary Medical Journal*; 36(1):107-118.

- Molinengo, L., Fundarò, A., Orsetti, M., (1989). The effect of chronic atropine administration on mouse motility and on ACh levels in the central nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 32(4):1075-7
- Nadelman, R.B., Arlin, Z., Wormser, G.P., (1991). Life-threatening complications of empiric ceftriaxone therapy for 'seronegative Lyme disease'. *South Medical Journal*; 84: 1263-1265.
- Neu, H.C., Merpol, N.J., Fu, K.P., (1981). Antibacterial activity of ceftriaxone, a beta-lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 19: 414-423.
- Ngeleka, M., Beauchamp, D., Tardif, D., (1990). Endotoxin increases the nephrotoxic potential of gentamicin and vancomycin plus gentamicin. *Journal of Infectious Diseases*; 4: 721-727.
- Nicholson, K.J., Gilliland, T.M., Winkelstein, B.A., (2014). Up regulation of GLT-1 by treatment with ceftriaxone alleviates radicular pain by reducing spinal astrocyte activation and neuronal hyper-excitability. *Journal of Neuroscience Research*; 92:116-129.
- Nishikubo, M., Kanamori, M., Nishioka, H., (2019). Levofloxacin-associated neurotoxicity in a patient with a high concentration of levofloxacin in the blood and cerebrospinal fluid. *Antibiotics* ; 8: (78):1-4
- Okano, K., Kuraishi, Y., Satoh, M., (1998). Involvement of spinal substance P and excitatory amino acids in inflammatory hyperalgesia in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*; 76:15-22.
- Panda, N.C. Kidney. In: *Textbook of Biochemistry and Human Biology*. Second ed. GP Talwar, LM Srivastava, KD Moudgil. Prentice-Hall of India. Private Ltd; 1989, 276-292.

- Patel ,U.C., McKissic, E.L., Kasper, D., Lentino, J.R., Pachucki, C.T., Lee,T.,Lopansri,B.K.,(2014).Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. *International Journal of Clinical Pharmacology*; 36(6):1282-1289.
- Patel, A., Joseph, J., Periasamy, H., Mokale, S., (2018). Azithromycin in Combination with Ceftriaxone Reduces Systemic Inflammation and Provides Survival Benefit in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 62(9): e00752-18.
- Patel, I.H., Chen, S., Parsonnet, M., Hackman, M.R., Brooks, M.A., Konikoff, J., Kaplan, S.A., (1981). Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Journal of Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 20: 634–641.
- Patel, I.H., and Kaplan, S.A., (1984). Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *American Journal of Medicine*; 77(4C):17-25.
- Paul-Murphy, J.R., Brunson,D.B., Miletic,V.,(1999).Analgesic effects of butorphanol and buprenorphine in conscious African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus* and *Psittacus erithacus timneh*).*American Journal of Veterinary Research*; 60:1218-1221.
- Pfaller, M. A., Krogstad, D. J., Granich, G. G., Murray, P. R., (1984). Laboratory evaluation of five assay methods for vancomycin: bioassay, high-pressure liquid chromatography, fluorescence polarization immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology*; 20:311-316.
- Polson, J.E., (2007). Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clinical Liver Disease*; 11: 549-561.

- Popick, A.C., Crouthamel, W.G. , Bekersky, I., (1987). Plasma protein binding of ceftriaxone. *Xenobiotica*; 17: 1139–1145.
- Prakash, D., Saxena, R.S., (2013). Antimicrobial susceptibility pattern of human pathogenic bacteria related to Enterobacteriaceae family causing urinary tract infection. *Advance in Applied Scientific Research*; 4(3):98-104
- Product Monograph, Ceftriaxone Sodium for Injection BP .Pfizer Canada ULC 17300 Trans-Canada Highway Kirkland, Québec H9J 2M5  
Date of Revision: October 21, 2020. Control number: 244-382.
- Radica, M., Petrovic, S., Micov, A.M., Tomic, M.A., Kovac'evic', J.M., Boškovic, B.D., (2014). Antihyperalgesic/antinociceptive effects of ceftriaxone and its synergistic interactions with different analgesics in inflammatory pain in rodent. *Anesthesiology*; 120:737-750.
- Ramos, K. M., Lewis, M. T., Morgan, K. N., Crysedale, N. Y., Kroll, J. L., Taylor, F. R., (2010). Spinal up regulation of glutamate transporter GLT-1 by ceftriaxone: therapeutic efficacy in a range of experimental nervous system disorders. *Neuroscience*; 169: 1888–1900.
- Rao, V.L., Dogan, A., Bowen, K.K., Todd, K.G., Dempsey, R.J., (2001). Antisense knockdown of the glial glutamate transporter GLT-1 exacerbates hippocampal neuronal damage following traumatic injury to rat brain. *European Journal of Neuroscience* ;13:119–128.
- Rawls, S.M., Zielinski, M., Patel, H., Sacavage, S., Baron, D.A., Patel, D., (2010) Beta-lactam antibiotic reduces morphine analgesic tolerance in rats through GLT-1 transporter activation. *Drug Alcohol Dependence* ;107:261–263.
- Reardon, C., Murray, K., Lomax, A.E., (2018). Neuroimmune communication in health and disease. *Physiological Review*; 98: 2287–2316.

- Rezende, R.M., França, D.S., Menezes, G.B., dos Reis, W.G., Bakhle, Y.S., Francischi, J.N., (2008). Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *British Journal of Pharmacology* ; 153:760–8.
- Rhomberg, P.R., Jones, R.N., Sader, H.S. The MYSTIC Programme (US) Study Group (2004) .Results from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme: report of the 2001 data from 15 United States Medical Centres. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 23: 52–95.
- Richards, D.M., Heel, R.C., Brogden, R.N., (1984). Ceftriaxone: a review of its antimicrobial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*; 27:469-527.
- Robles, M.,and Andrade, R.J., (2008). Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008. *Rev Esp Quimioter* ; 21: 224-233.
- Rothstein, J.D., Patel, S., Regan, M.R., Haenggeli, C., Huang, Y.H., Bergles, D.E., Jin, L., Hoberg, M.D., Vidensky, S., Chung, D.S., (2005). B-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*; 433:73-77.
- Roura, E., Homedes, J., Klasing, K.C., (1992). Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting ability of dietary antibiotics in chicks. *The Journal of Nutrition*; 122 (12): 2383–2390.
- Runyon, R.P., and Haber, A., (1967). *Fundamentals of behavioral statistics* .Addison-Wesley series in psychology. Reading, Mass., Addison-Wesley Pub. Co.
- Sari, Y., Toalston, J.E., Rao, P.S., Bell, R.L., (2016). Effects of ceftriaxone on ethanol, nicotine or sucrose intake by alcohol-preferring (P) rats and its association with GLT-1 expression. *Neuroscience* ;326:117–125.

- Satyapal, S.U., Kadam, V.J., Ghosh, R., (2008). Hepatoprotective activity of Livobond, a polyherbal formulation against CCl<sub>4</sub> -induced hepatotoxicity in rats. *International Journal of Pharmacology*; 4:472-476.
- Schmitt, A., Asan, E., Lesch, K.P., Kugler, P., (2002). A splice variant of glutamate transporter GLT1/EAAT2 expressed in neurons: cloning and localization in rat nervous system. *Neuroscience*; 109:45-61.
- Schrott, L.M., Getty, M.E., Wacnik, P.W., Sparber, S.B., (1988). Open-field and LPS-induced sickness behavior in young chickens: effects of embryonic cocaine and/or ritanserin. *Pharmacology Biochemistry Behavior*; 61:9-17.
- Shrestha, B. Bhuyan, N.R.,Sinha, B.N., (2013). Development and validation of a stability indicating HPLC method for estimation of ceftriaxone in sterile powder for injection without using ion-pairing reagent. *International Journal of Pharmacological Science*; 5(3) :948-952.
- Sliva, E. D., Ferreira, H. Cnnha, M., (1996).Effect of central acute administration of cadmium on drinking behavior. *Pharmacology Biochemistry Behavior*; 53:687-693.
- Soliman, A.M., (2015).Hepato-Renal effects of cefotaxime in Albino rats. *International Journal of Pharmacological Science*; 7 (11):312-315.
- Sondhi,S.M.,Dinodia,M.,Rani,R.,Shukla,R.,Raghubir,R.C.(2009).  
Synthesis anti- inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives. *Indian Journal of Chemistry*; 49(B):273-281.
- Song, W., Lee, H., Lee, K., Jeong, S.H.,Bae, I.K., Kim J.S., (2009). CTX-M-14 and CTX-M-15 enzymes are the dominant type of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in clinical isolates of *Escherichia coli* from Korea. *Journal of Medical Microbiology*; 58 (2):261–266.

- Steadman, E., Raisch, D.W., Bennett, C.L., Esterly, J.S., Becker, T., Postelnick, M., McKoy, J.M., Trifilio, S., Yarnold, P.R., Scheetz, M.H., (2010). Evaluation of a Potential Clinical Interaction between Ceftriaxone and Calcium. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*; 54(4): 1534–1540.
- Stepanovic'-Petrovic, R.M., Micov, A.M., Tomic', M.A., Kovac'evic', J.M., Boškovic', B.D., (2014). Antihyperalgesic/Antinociceptive effects of ceftriaxone and its synergistic interactions with different analgesics and Inflammatory Pain in Rodents. *Anesthesiology*; 120:737-50.
- Stockwell, D.C., Luban, N.L., Shirey, R.S., Shaak, L., Ness, P.M., Wong, E.C., (2005). Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. *Pediatric Critical Care Medicine* ; 6: 363-366.
- Sufka, K.J., Roach, J.T., Chambliss, W.G., Broom, S.L., Feltenstein, M.W., Wyandt, C.M., Zeng, L. (2001). Anxiolytic properties of botanical extracts in the chick social separation-stress procedure *Psychopharmacology*; 153:219-224.
- Sugimoto, M., Uchida, I., Mashimo, T., Yamazaki, S., Hatano, K., Ikeda, F., Mochizuki, Y., Terai, T., Matsuoka, N., (2003). Evidence for the involvement of GABA (A) receptor blockage in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*; 45: 304–314.
- Synthesis anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives. *Indian Journal of Chemistry*; 49B:273-281.
- Tajkey, J., Ramazani, A., Biglari, A., Mazlomzadeh, S., Asl, B.H., (2014). Ceftriaxone improves neuron protection and functional recovery in rat model of spinal cord injury. *Annals of Research Review in Biology*; 4: 1958-1967.

- Tardif, M., Bergeron, Y., Beauchamp, D., (1993). Increased renal uptake of gentamicin in endotoxemic rats receiving concomitant thromboxane A2 antagonist therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 37: 2727–2732.
- Thöne-Reineke, C., Neumann, C., Namsolleck, P., Schmerbach, K., Krikov, M., Scheffé, J. H., (2008). The  $\beta$ -lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *Journal of Hypertension* ; 26:2426–2435.
- Tietz N.W, (2006) .Clinical guide to laboratory test .316-321
- Tietz, N.W. (2012). *Textbook of clinical chemistry*. Lippincott Williams and Wilkins.USA.pp. : 225-487.
- Tjølsen, A., Berge, O.G., Hunskaar, S., Rosland, J.H., Hole, K., (1992). The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*; 51: 5-17.
- Tobacco A, Meiattini F,Moda E,Tarli P.,(1979). Simplified enzymic colorimetric serum urea nitrogen determination. *Clinical Chemistry*;25: 336-337.
- Tune, B.M., and Fravert, D., (1980). Cephalosporin nephrotoxicity. Transport, cytotoxicity and mitochondrial toxicity of cephaloglycin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* ;215:186–190.
- Wallace, K.L., (1997). Antibiotic-Induced Convulsions. *Critical Care*; 13: 741-762.
- Wang,E.,Bergeron,Y.,Bergeron,M.G.,(2005).Ceftriaxonepharmacokinetic in interleukin-10-treated murine pneumococcal pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* ; 55: 721–726.
- Wang, H., and Wang, Y., (2016). Gut microbiota-brain Axis. *Chinese Medical Journal of Peking*; 129: 2373–2380.

- Wynn, M., Dalovisio, J.R., Tice, A.D., Jiang, X., (2005). Evaluation of the efficacy and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy for infections with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *South Medical Journal*; 98 (6):590–595.
- Yang, Y., and Wang, J., (2017). From structure to behavior in basolateral amygdala-hippocampus circuits. *Frontier Neural Circuit*; 11:86.
- Yuk, J. H., Nightingale, C. H., Quintiliani, R. (1989). Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clinical Pharmacokinetics*; 17: 223–235.
- Zahniser , D.J., Hurley, A.A., (1996). Automated slide preparation system for the clinical laboratory .*Cytometry*; 15; 26(1):60-64.
- Zhang, M., Rosenblum-Vos, L.S., Lowry, C.V., Boakye ,K.A., Zitomer, R.S., (1991) A yeast protein with homology to the beta-subunit of G proteins is involved in control of heme-regulated and catabolite-repressed genes. *Gene* ;97(2):153-61.
- Zhang, S., Ito, Y., Yamanoshita, O., (2007). Permethrin may disrupt testosterone biosynthesis via mitochondrial membrane damage of Leydig cells in adult male mouse. *Endocrinology*; 14(8): 3941.
- Zhang, Y., Huo, M., Zhou. Xie, S., (2010). An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Computer methods and programs in biomedicine*; 99(3):306-314.
- Zhao, Z., Wang, B., Mu, L., Wang, H., Luo, J., Yang, Y., (2020). Long-term exposure to ceftriaxone sodium induces alteration of gut microbiota accompanied by abnormal behaviors in mice. *Frontier Cellular Infectious Microbiology*; 10 (258):1-15.

### المصادر العربية

فؤاد قاسم محمد و نزار مصلح الخفاجي، ٢٠٠١، علم السموم البيطرية، دار الكتاب للطباعة والنشر، جامعة الموصل. الموصل، العراق

## الملاحق

الملحق (١) : جدول قياس الجرعة الفاعلة 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) ٠,٦١ σ
	O	OO	OOO	OOOO		
XOOO	٠,١٥٧ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	OXXX	
XOOX	٠,٨٧٨ -	٠,٨٦١ -	٠,٨٦٠ -	٠,٨٦٠ -	OXXO	
XOXO	٠,٧٠١	٠,٧٣٧	٠,٧٤١	٠,٧٤١	OXOX	
XOXX	٠,٠٨٤	٠,١٦٩	٠,١٨١	٠,١٨٢	OXOO	
XXOO	٠,٣٠٥	٠,٣٧٢	٠,٣٨٠	٠,٣٨١	OOXX	
XXOX	٠,٣٠٥ -	٠,١٦٩ -	٠,١٤٤ -	٠,١٤٢ -	OOXO	
XXXO	١,٢٨٨	١,٥٠٠	١,٥٤٤	١,٥٤٩	OOOX	
XXXX	٠,٥٥٥	٠,٨٩٧	٠,٩٨٥	١,٠٠٠ <sup>١+</sup>	OOOO	
	X	XX	XXX	XXXX		
	-K تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي					الجزء الثاني من السلسلة

$$ED_{50} = xf + Kd \quad LD_{50} = xf + Kd$$

إذ أن :

ED<sub>50</sub> : الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف-٥٠)

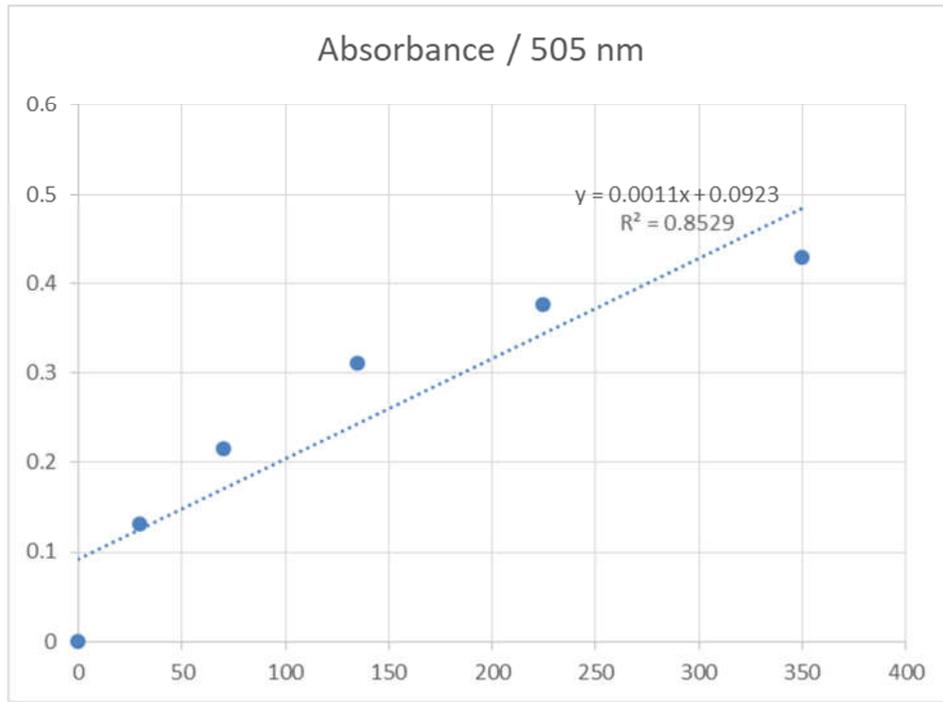
LD<sub>50</sub> : الجرعة المميتة الوسطية (الجم-٥٠)

Xf : آخر جرعة مستعملة في التجربة

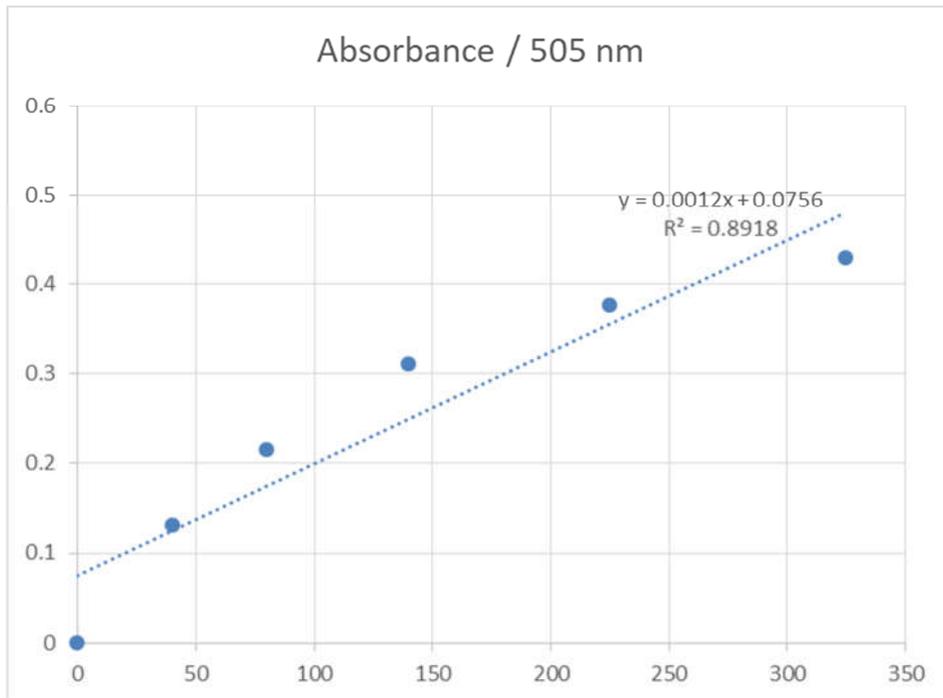
K : القيمة الجدولية

d : مقدار الزيادة أو النقصان الثابتين في الجرعة المعطاة

ملحق (٢): المنحنى القياسي لانزيم ناقلة الأمين الانين (ALT)



ملحق (٣): المنحنى القياسي لانزيم ناقلة الأمين أسبارتيت (AST)



**Abstract**

The aim of this study was to evaluate the neurotoxic properties of ceftriaxone in chicks and to know the reasons behind these effects by determining the median lethal dose (LD<sub>50</sub>) of ceftriaxone by up and down method, the neurotoxicity of ceftriaxone at different doses, recording the signs and scores of poisoning, studying the neurobehavioral motor activity in the open-field and studying the accompanying biochemical changes as well as studying the toxicokinetics and histopathological sections of the brain.

The LD<sub>50</sub> of ceftriaxone using the up and down method was 2132 mg/kg of body weight IM. Chicks treated with ceftriaxone at doses of 25, 50, 75%, of the LD<sub>50</sub> showed signs of toxicity, which are lethargy, fluffy feathers, closed eyeslids, ataxia, tremor and recumbancy, paralysis, and then the death, rates ranged between 33 -100%, and scores toxicity were 24, 25, 29 respectively

Ceftriaxone at doses of 5, 10 and 20% of the LD<sub>50</sub> for seven consecutive days caused significant increase in the latency to move, as well as significantly decrease in lines crossed. That was accompanied by a significant increase in the weight of chicks compared to the control group.

Ceftriaxone in these doses had no significant effect on (AST) enzyme activity and blood glucose, while 20% of the LD<sub>50</sub> dose caused a significant decrease in ALT enzyme activity compared to the control group. Ceftriaxone had no significant effect on blood urea concentration, while 5% and 20% of the LD<sub>50</sub> caused a significant increase in serum creatinine concentration compared to the control group.

Ceftriaxone at a dose 2000 mg / kg body weight, IM caused its appearance in the blood plasma at concentrations of 1,652, 3,536, 249,365, 2,1134, 1,37, 2,21 and 6.08 µg/ml after 0.25, 0.5, 1, 2, , 4, 12 and 24 hours after IM injection. The toxicity criteria were calculated using the pk.solver program, Which repeated the elimination half-life was 15.16 hours, the elimination rate constant 0.0457 hours<sup>-1</sup>, the apparent distribution of volume 111,3274709 L/Kg, the total clearance 5.09 L/h/kg, and the total area under the concentration curve in plasma 392.95 µg/ml, the area under the moment curve is 7475.57 µg /ml, and their residence time for the drug to stay in the body is 19.02 hours, the

maximal concentration time was 1 hour, and the highest concentration in plasma was 294.37 µg/ml.

Ceftriaxone at a dose of 2000 mg/kg IM caused histopathological changes in the brain of the chicks, including bleeding and infiltration of inflammatory cells one hour after the injection, and after 24 hours, ceftriaxone led to the appearance of edema, vacuolar degeneration, demyelination and congestion.

Ceftriaxone at doses of 1330, 1064 and 523 mg/kg caused analgesic effect of formaldehyde-induced pain by lack of elevation of the right leg compared to the formaldehyde-treated group. The analgesic median effective dose ED<sub>50</sub> of ceftriaxone in chicks was 42.6 mg/kg IM, while the ED<sub>50</sub> of paracetamol was 32.6 mg/kg IM. The ED<sub>50</sub> of diclofenac sodium was 6.26 mg/kg IM. The ED<sub>50</sub> analgesic dose of ceftriaxone when given with paracetamol at a ratio of 0.5:0.5 in chicks was 6.77 and 5.43 mg/kg body weight, respectively, while the ED<sub>50</sub> of ceftriaxone and diclofenac sodium when given together in chicks was 11.9 and 0.99 mg / kg body weight respectively. The type of interaction between ceftriaxone, paracetamol, ceftriaxone and diclofenac was synergism interaction, where the  $\gamma$  value was recorded as 0.32 and 0.317, and the percentage of dose reduction was 84%

Our results revealed that ceftriaxone had low toxicity in chicks with neurobehavioral effects. It had no toxic effect on blood glucose, liver and kidney function. In addition, ceftriaxone had analgesic effects in formaldehyde-induced pain in chicks. which provided a useful modality in the clinical treatment of inflammatory pain.

# **The detection of neurotoxic and analgesic effects of ceftriaxone in chicks model**

**A Thesis Submitted  
By**

**Inaam Kadhim Othman**

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

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

**University of Mosul**  
**College of Veterinary Medicine**



# **The detection of neurotoxic and analgesic effects of ceftriaxone in chicks model**

**Inaam Kadhim Othman**

**M Sc/ Thesis**

**Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology**

**Supervised By**

**Assistant Professor**

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

