جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

الخواص الدوائية و السمية للبروبوفول في أفراخ الدجاج

احمد صلاح ناصر

أطروحة دكتوراه فلسفة

الطب البيطري / الأدوية البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

فؤاد قاسم محمد

١٤٣٦ هـ ٢٠١٤ م

الخواص الدوائية و السمية للبروبوفول في أفراخ الدجاج

أطروحة تقدم بها

احمد صلاح ناصر

إلى

مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة دكتوراه فلسفة

في اختصاص الطب البيطري / الأدوية البيطرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

فؤاد قاسم محمد

١٤٣٦ هـ ٢٠١٤ م

إقرار المشرف

أشهد أن إعداد هذه الرسالة جرى تحت إشرافي في جامعة الموصل ، وهي جزء من متطلبات نيل شهادة دكتوراه فلسفة في اختصاص الطب البيطري / الأدوية البيطرية.

التوقيع :
المشرف : أ.د. فؤاد قاسم محمد
التاريخ : ٢٥ / ٣/ ٢٠١٤ م

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة (الخواص الدوائية و السمية للبروبوفول في أفراخ الدجاج) 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.سعد حمد يونس
التاريخ : ١/٤ / ٢٠١٤ م

إقرار رئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية

بناء على التوصيتين التي تقدما بها المشرف والمقوم اللغوي ، أرشح هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع :
الاسم : أ.د. فدوى خالد توفيق
التاريخ : / / ٢٠١٤م

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناء على التوصيات التي تقدم بها المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية ، أرشح هذه الرسالة للمناقشة .

التوقيع :
الاسم : أ.د. أسامة إبراهيم عزاوي
التاريخ : / /٢٠١٤م

قرار لجنة المناقشة

نشهد أننا أعضاء لجنة التقويم والمناقشة قد اطلعنا على هذه الأطروحة وناقشنا الطالب **احمد صلاح ناصر** في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ ٢٥ / ١١ / ٢٠١٤م وإنه جدير لنيل شهادة دكتوراه فلسفة في اختصاص الأدوية البيطرية.

التوقيع
الأستاذ الدكتور
عماد جواد العاني
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
الأستاذ الدكتور
دريد عبد الهادي عباس
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
الأستاذ الدكتورة
خالصة كاظم خضير
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
الأستاذ المساعد الدكتورة
لبنى احمد كافي
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
الأستاذ الدكتور
عماد محمد رشيد
رئيس لجنة المناقشة

التوقيع
الأستاذ الدكتور
فؤاد قاسم محمد
عضو لجنة المناقشة (المشرف)

قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية الطب البيطري بجلسته المنعقدة في / / ٢٠١٥م ، وقرر منحه شهادة دكتوراه فلسفة في اختصاص الأدوية البيطرية وبتقدير .

مقرر مجلس الكلية
أ.د. أسامة إبراهيم عزاوي

عميد الكلية وكالة
أ.د. انتصار رحيم الكناني

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ {١} خَلَقَ الْإِنسَانَ مِنْ

عَلَقٍ {٢} اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ {٣} الَّذِي عَلَّمَ

بِالْقَلَمِ {٤} عَلَّمَ الْإِنسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ {٥}

صدق الله العظيم

سورة العلق ، الايات (١- ٥)

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على خير خلق الله نبينا محمد وعلى آله وصحبه أجمعين .

أقدم شكري وعرفاني لأستاذي الفاضل المشرف على أطروحتي الأستاذ الدكتور فؤاد قاسم محمد / وكيل وزارة التعليم العالي لشؤون البحث العلمي / وزارة التعليم العالي و البحث العلمي لاقتراحه موضوع الدراسة ولمساندته ودعمه اللا محدود في تزويدي بالمصادر الحديثة ولِما أبداه من تعاون كبير وتوجيهات علمية وعملية ومتابعته الجادة التي كان لها الأثر البالغ في إتمام هذه الدراسة فأحمد الله إذ جعلني أحد تلامذته وأدعو الله أن يحفظه لعائلته وطلابه و أن يرفع درجاته إنه سميع مجيب.

و أقدم شكري وعرفاني لرئاسة جامعة الموصل وعمادة كلية الطب البيطري المتمثلة بالأستاذ الدكتورة إنتصار رحيم الكناني / عميد كلية الطب البيطري والأستاذ الدكتور أسامة إبراهيم عزاوي / معاون العميد للشؤون العلمية لتقديمهم كل التسهيلات لإكمال هذه الدراسة.

وأتقدم بوافر الشكر والامتنان لرئيسة فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية الأستاذ الدكتورة فدوى خالد توفيق وجميع أساتذتي وأخوتي وزملائي لما قدموه من دعم وما بذلوه من جهود طيبة لمساعدتي لإكمال هذه الرسالة بشكلها الحالي و اخص منهم بالذكر الدكتورة بنان خالد البكوع و السيد خالد احمد شعبان وعذراً إن كانت هذه السطور قد غيبت أسماء الكثيرين فذكرهم باقٍ لن يزول.

كما اشكر عائلتي الكريمة لدعمهم لي ودعائهم وتشجيعهم وخاصة والدتي (أطال الله في عمرها) وزوجتي وعرفانا مني بالجميل أقدم لهم هذا الجهد المتواضع .

أحمد

Pharmacological and Toxicological Properties of Propofol in Chicks

A Dissertation Submitted

by

Ahmed Salah Naser

To
The Council of the College of Veterinary Medicine
University of Mosul
In
Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Philosophy Doctorate
In
Veterinary Medicine
Veterinary Pharmacology

Supervised by

Professor

Dr. Fouad Kasim Mohammad

2014 A.D. **1436 A.H.**

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

Pharmacological and Toxicological Properties of Propofol in Chicks

Ahmed Salah Naser

Ph.D. Dissertation

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology

Supervised by

Professor

Dr. Fouad Kasim Mohammad

2014 A.D. **1436 A.H.**

الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة هو الكشف عن التأثيرات الدوائية و السمية للبروبوفول في نموذج أفراخ الدجاج على مستويات إيجاد الجرعة العلاجية الوسطية للتسكين من الألم و التسدير و التخدير و الجرعة المميتة الوسطية فضلاً عن التأثير في السلوك العصبي والنشاط الحركي وبعض التغيرات الكيموحيوية في بلازما دم الأفراخ ومستوى الكلوكوز و تركيز الكلوتاثيون في الجسم و الزجاج و القدرة الكلية المضادة للأكسدة و بعض التداخلات الدوائية و السمية .

كانت الجرع المسدرة و المسكنة و المخدرة الوسطية للبروبوفول ١,٨٣ و ٢,٢١ و ٥,٧١ ملغم /كغم من وزن الجسم ، في الخلب على التوالي، في حين كانت جرعته المميتة الوسطية هي ٥٧,٢٢ ملغم /كغم من وزن الجسم ، في الخلب .

وتم تحديد تأثير جرعتي البروبوفول (٠,٥ و١) ملغم/كغم في الخلب في أفراخ الدجاج بعد ساعة و ساعتين في النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق. اظهر البروبوفول تأثيراً مثبطاً في النشاط الحركي تمثل بزيادة معنوية في المدة اللازمة للتحرك من المربع الوسطي وانخفاض معنوي في عدد الخطوط المقطوعة وانخفاض معنوي في عدد مرات القفز ومراتب الصياح رافقه زيادة معنوية في زمن اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أدى حقن البروبوفول بجرعة ١٠ملغم/كغم في الخلب يومياً لمدة ثمانية أيام إلى ظهور ظاهرة التحمل للتأثير المخدر للبروبوفول تمثل بالزيادة المعنوية في وقت بدء النوم و انخفاض معنوي في وقت بدء النوم في اليوم الثامن من الحقن مقارنة مع اليوم الرابع من الحقن. و في تجربة التحدي الدوائي تم استخدام مجموعة سيطرة و المجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم في الخلب لمدة ثمانية أيام متتالية ، أدى حقن الكتامين بجرعة ٢٠ملغم/كغم في العضل و الزايلازين بجرعة ٥ملغم/كغم في العضل إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم و زيادة معنوية في مدة النوم للأفراخ المعاملة بالبروبوفول بجرعة ١٠ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة.

أدى البروبوفول بجرعة ٠,٥ و ١ ملغم/كغم إلى حدوث التعود للأفراخ في اختبار الميدان المفتوح و ظهر ذلك باختفاء التأثير الدوائي المثبط للجهاز العصبي المركزي في اليومين الرابع و الخامس من الاختبار .

أدى حقن البروبوفول في الأفراخ بجرعة ١و ٢و ٤ ملغم/كغم، في الخلب إلى تسكين الألم المحدث بالتحفيز الكهربائي و تمثل ذلك بالزيادة المعنوية في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالبروبوفول فضلاً عن الزيادة المعنوية في التغير في الفولتية المحفزة للألم وسبب حقن البروبوفول بجرعة ٢ و ٤ ملغم /كغم في الخلب تأثيرا مسكناً من الألم المحدث بحقن الفورمالديهايد (٠,٠٥مل) بتركيز ٠,١ ٪ في باطن القدم اليمنى و تمثل ذلك بالزيادة المعنوية في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع الرجل اليمنى و انخفاضاً معنويا في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة . في حين أدى حقن البروبوفول بجرعة ٢ ملغم /كغم في الخلب إلى انخفاض معنوي في المدة التي يقوم الفرخ برفع قدمه اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة و سبب حقن الفورمالديهايد زيادة في سمك القدم مع الاحمرار فضلا عن الانخفاض المعنوي في سمك القدم اليمنى و بنسبة ٨٩٪ و ٨٩٪ على التوالي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

أدى حقن البروبوفول و بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم في الخلب إلى نوم الأفراخ خلال ٢,٣ إلى ٧,١ دقيقة لمدة ٨,٤ إلى ٢٥ دقيقة . سبب حقن الدجاج بالبروبوفول مع الكتامين أو مع الزايلازين أو مع العقارين معاً إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم وزيادة معنوية في مدة النوم و بشكل معتمد على الجرعة بالمقارنة مع المجموعة المحقونة بالبروبوفول لوحده . أدى حقن الأفراخ بالبروبوفول وبجرعة ١٠و ٢٠ ملغم/كغم في الخلب إلى إحداث انخفاض معنوي في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة بنسبة ٨٤,٤ و ٧٩ ٪ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

سبب حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم في الخلب انخفاضاً معنوياً في درجة حرارة جسم الأفراخ بالمقارنة مع معدل درجات الحرارة قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم ولم يؤثر معنوياً في معدل ترداد التنفس بالمقارنة مع قيم قبل العلاج .

أدى حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم في الخلب بعد أربع ساعات إلى زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في البلازما و نسيج الدماغ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و بجرعة ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم في الخلب أربع ساعات إلى زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في نسيج الكبد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة . سبب حقن البروبوفول بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/ كغم في الخلب بعد أربع ساعات إلى زيادة في ثابت الحركية و بنسبة ٨٨٢ و ١٠٣١ و ٩٢٠٪ على التوالي و زيادة في معدل الانقلاب الفوقي بنسبة ٨٨٠ و ١٠٢٨ و ٩١٧ ٪ على التوالي و إلى نقصان في زمن الانقلاب الفوقي و بنسبة ٩٠ و ٩١ و ٩٠ ٪ بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة بالنسبة للكبد . في حين أدى حقن البروبوفول بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠

ملغم/ كغم في الخلب بعد أربع ساعات إلى زيادة في ثابت الحركية و بنسبة ٢٦ و ٦٠٠ و ٢٨٢٦٪ على التوالي و زيادة في معدل الانقلاب الفوقي بنسبة ٢٩ و ٦١٦ و ٢٨٩٤ ٪ على التوالي و إلى نقصان في زمن الانقلاب الفوقي و بنسبة ٢١ و ٨٦ و ٩٦ ٪ بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة بالنسبة للدماغ . أدى حقن البروبوفول لأفراخ الدجاج بجرعة ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في الخلب بعد عشرون ساعة إلى زيادة معنوية في القدرة الكلية المضادة للأكسدة في مصل الدم بنسبة ٣٨ و ٤٨ ٪ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

قلل البروبوفول بتركيز ٢٥ و ٥٠ و ١٠٠ مايكرومول / لتر من نسبة تحلل كريات الدم الحمر و المحدث ببيروكسيد الهيدروجين (١٠ مايكرومول / لتر) اعتماداً على التركيز بـ ٢٥ و ٤٩ و ٦٤ ٪ على التوالي في الزجاج . أدى حقن البروبوفول و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى زيادة معنوية في تركيز نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت بالمقارنة مع مجموعة السيطرة . سبب حقن البروبوفول و بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب زيادة معنوية في تركيز ايون الصوديوم في بلازما الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

اعتماداً على تحليل Isobolographic وقيمة Y الحسابية كان التداخل الدوائي بين البروبوفول و الزايلازين و البروبوفول و الكتامين بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرعة المسدرة الوسطية تداخلاً تأزرياً و كان التداخل جمعياً عند النسبة أعلاه من الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين و تضادياً بين البروبوفول و الكتامين .

كان الفايزوستكمين بجرعة ٠,٠٥ و ٠,١ و٠,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم بالعضل ذا تأثير ضاد للفعل المخدر للبروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم ، في الخلب عند حقنه بعد فقدان منعكس تصحيح الجسم للأفراخ حيث سبب انخفاضا معنويا بمدة النوم و بشكل معتمد على الجرعة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة .

بينت دراستنا الحالية بأن البروبوفول يعد مثبطاً للجهاز العصبي المركزي في أفراخ الدجاج و مغيراً من السلوك العصبي داخل الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي و مسكناً للألم فضلاً عن امتلاكه تأثيراً ضاداً للأكسدة في الزجاج و في الجسم الحي . كان تداخل البروبوفول مع الزايلازين جمعياً و تداخل البروبوفول مع الكتامين تضادياً على مستوى الجرعة المخدرة و كان الفايزوستكمين ذا تأثير ضاد للفعل المخدر للبروبوفول .

قائمة المحتويات

الموضوع	الصفحة
قائمة المحتويات	X –I
قائمة الجداول	VI – V
قائمة الأشكال وقائمة الملاحق	VII
قائمة المصطلحات	IX –VII
الفصل الأول المقدمة	٣-١
الفصل الثاني استعراض المراجع	٢٤-٤
البروبوفول	٤
الخصائص الكيميائية و الفيزيائية	٥
آلية العمل	٦
الحركية الدوائية	٧
الاستخدامات	٨
التأثيرات الجانبية	١٠
تأثير البروبوفول في الجهاز القلبي الوعائي	١١
تأثير البروبوفول في الجهاز التنفسي	١١
تأثير البروبوفول في الجهاز الهضمي	١٢
تأثير البروبوفول في درجة حرارة الجسم	١٢
تأثير البروبوفول في غازات الدم	١٣
سمية البروبوفول	١٣
التأثيرات غير المخدرة للبروبوفول	١٤
التأثير المضاد للقيء	١٤
التأثير المناعي و المضاد للالتهاب للبروبوفول	١٦
التأثير المسكن للبروبوفول	١٦
التأثير المضاد للاختلاجات للبروبوفول	١٧
التأثير المضاد للقلق للبروبوفول	١٨
التأثير المضاد للكرب التأكسدي	١٩
تأثير البروبوفول في فقدان الذاكرة	٢٠
حماية البروبوفول للأعصاب	٢٠
تأثير البروبوفول في تجمع الصفيحات الدموية	٢١
تأثير البروبوفول في بعض المعايير الكيموحيوية	٢٢
مضادات الأكسدة	٢٣
الفصل الثالث المواد وطرائق العمل	٤٦-٢٥
الحيوانات	٢٥
الأدوية والمواد الكيماوية المستخدمة	٢٥
الأجهزة المستخدمة	٢٦
المحاليل المستخدمة	٢٧

العدد التشخيصية	٢٧
تحضير الأدوية	٢٧
جمع عينات الدم	٢٦
استخراج الأعضاء و حفظها	٢٨
التجارب	٢٧
التجربة الأولى تحديد الجرعة المؤثرة الوسطية Median effective dose (الجم٥٠ ED_{50}) و التي تؤدي إلى تسدير أو تسكين أو تخدير ٥٠% من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول Up and down method	٢٩
أ-تحديد الجرعة المسدرة الوسطية التي تؤدي إلى تسدير الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٢٩
ب- تحديد الجرعة المسكنة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٣٠
ج- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٣٠
التجربة الثانية تحديد الجرعة المميتة الوسطية Median lethal dose (الجم -٥٠ Ld_{50}) للبروبوفول في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول عن طريق الحقن في الخلب	٣٠
التجربة الثالثة أ-تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان	٣١
ب- تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في الاستجابة لاختبار عدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج	٣٢
ج-إحداث التحمل Tolerance للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول	٣٣
د- تأثير البروبوفول في سلوك التعود Habituation في أفراخ الدجاج	٣٣
التجربة الرابعة أ-قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم في أفراخ الدجاج	٣٣
ب-قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول .	٣٥
التجربة الخامسة قياس التأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج	٣٦
التجربة السادسة إحداث التخدير في الدجاج و المعامل بالبروبوفول أو الكتامين أو الزايلازين	٣٦
التجربة السابعة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة	٣٧
التجربة الثامنة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج	٣٨
التجربة التاسعة أ-تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ بطريقة المان المحورة	٣٨
ب- تأثير البروبوفول على القدرة الكلية المضادة للأكسدة	٤١

ج- قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج	٤٢
التجربة العاشرة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت وخميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية في بلازما دم الأفراخ	٤٣
التجربة الحادية عشرة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز ايونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ	٤٣
التجربة الثانية عشرة تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis لتأثيرات البروبوفول و الزايلازين و الكتامين	٤٤
التجربة الثالثة عشرة تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين	٤٦
التحليل الإحصائي	٤٦
الفصل الرابع النتائج	٩٠-٤٧
التجربة الأولى تحديد الجرع المؤثرة الوسطية ED_{50} و التي تؤدي إلى تسدير أو تسكين أو تخدير ٥٠% من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول :- أ-تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٤٧
ب -تحديد الجرعة المسكنة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٤٧
ج- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول	٤٧
التجربة الثانية تحديد الجرعة المميتة الوسطية LD_{50} للبروبوفول في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول عن طريق الحقن في الخلب.	٥١
التجربة الثالثة أ-تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح	٥١
ب- تأثير جرع مسدرة من البروبوفول في الاستجابة لاختبار عدم الحركة الشدي في أفراخ الدجاج	٥١
ج-إحداث التحمل Tolerance للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول	٥٤
د- تأثير البروبوفول في سلوك التعود Habituation في أفراخ الدجاج	٥٤
التجربة الرابعة أ-قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم في أفراخ الدجاج	٥٩
ب- قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول .	٥٩
التجربة الخامسة قياس التأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج	٦٢
التجربة السادسة إحداث التخدير في الدجاج و المعامل بالبروبوفول أو الكتامين أو الزايلازين	٦٢
التجربة السابعة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة	٦٥

التجربة الثامنة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج	٦٥
التجربة التاسعة أ-تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ بطريقة المان المحورة	٦٨
ب- تأثير البروبوفول على القدرة الكلية المضادة للأكسدة	٦٨
ج- قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج	٦٩
التجربة العاشرة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت وخميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية في بلازما دم الأفراخ	٧٣
التجربة الحادية عشرة تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز ايونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ	٧٤
التجربة الثانية عشرة تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis لتأثيرات البروبوفول و الزايلازين و الكتامين	٧٤
أ- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالزايلازين بالعضل	٧٤
ب-تحديد الجرعة المنومة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالزايلازين في العضل	٧٥
ج-تحديد الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين وباعتماد طريقة الصعود والنزول ومعرفة نوع التداخل الدوائي بينهما باستخدام تحليل الايزوبولوكرافيك ومعادلة مؤشر التداخل الدوائي	٧٨
١- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج	٧٨
٢- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج	٧٨
د- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالكتامين في العضل	٨٢
ز-تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالكتامين في العضل	٨٢
س-تحديد الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين وباعتماد طريقة الصعود والنزول ومعرفة نوع التداخل الدوائي بينهما باستخدام تحليل الايزوبولوكرافيك ومعادلة مؤشر التداخل الدوائي	٨٥
١- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج	٨٥
٢- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج	٨٥
التجربة الثالثة عشرة تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين	٨٦
الفصل الخامس المناقشة	٩١-١٠٤
الاستنتاجات	١٠٥
التوصيات	١٠٥

الفصل السادس المصادر	١٠٦-١٤٢
المصادر العربية	١٠٦
المصادر الأجنبية	١٠٧-١٤٢
الملاحق	١٤٣-١٤٨
الخلاصة باللغة الانكليزية	

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
١	تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب .	٤٨
٢	تحديد المسكنة الوسطية من الألم للبروبوفول في أفراخ الدجاج .	٤٩
٣	تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب .	٥٠
٤	تحديد الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب .	٥٢
٥	تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح .	٥٣
٦ أ	إحداث التحمل للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول .	٥٦
٦ ب	التحدي الدوائي باستخدام الكتامين ٢٠ملغم/كغم و الزايلازين ٥ملغم/كغم.	٥٧
٧	تأثير البروبوفول في سلوك التعود في أفراخ الدجاج Habituation .	٥٨
٨	قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم المحدث بالمحفز الكهربائي في أفراخ الدجاج .	٦٠
٩	قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول .	٦١
١٠	قياس التأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج .	٦٣
١١	إحداث التخدير في الدجاج المعامل بالبروبوفول و الكتامين و الزايلازين .	٦٤
١٢	تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة .	٦٦
١٣	تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج.	٦٧
١٤	تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ.	٧٠
١٥	تأثير البروبوفول في الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون في كبد أفراخ الدجاج .	٧١
١٦	تأثير البروبوفول في الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون في دماغ أفراخ	٧١

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
	الدجاج .	
١٧	تأثير البروبوفول في القدرة الكلية المضادة للأكسدة .	٧٢
١٨	قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج .	٧٢
١٩	تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز و نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت و نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية بعد عشرون ساعة من الحقن بالبروبوفول .	٧٣
٢٠	تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز ايونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ.	٧٤
٢١	تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضل .	٧٦
٢٢	تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للزايلازين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في العضل .	٧٧
٢٣	تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما .	٨٠
٢٤	تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما .	٨١
٢٥	تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضل .	٨٣
٢٦	تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في العضل .	٨٤
٢٧	تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند اعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما .	٨٨
٢٨	تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما .	٨٩
٢٩	تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين .	٩٠

قائمة الأشكال

رقم الشكل	العنوان	الصفحة
١	التركيب الكيميائي للبروبوفول	٦
٢	صندوق الميدان المفتوح Open field لأفراخ الدجاج	٣٢
٣	جهاز المحفز الكهربائي	٣٤
٤	جهاز المطياف اللهبي	٤٥
٥	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب و الزايلازين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥)	٧٩
٦	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والزايلازين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥)	٧٩
٧	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والكتامين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥)	٨٧
٨	تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والكتامين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥)	٨٧

قائمة الملاحق

رقم الملحق	العنوان	الصفحة
الملحق (١)	جدول قياس الجرعة المؤثرة الوسطية Effective ED_{50} (الجم -٥٠) (Dixon,1980) .	١٤٣
الملحق (٢)	المنحنى القياسي لأيون البوتاسيوم .	١٤٤
الملحق (٣)	المنحنى القياسي لأيون الصوديوم .	١٤٥
الملحق (٤)	المنحنى القياسي للكلوتاثيون .	١٤٦
الملحق (٥)	المنحنى القياسي لحساب مستوى خميرة ناقلة أمين الالنين ALT .	١٤٧
الملحق (٦)	المنحنى القياسي لحساب مستوى خميرة ناقلة أمين الاسبارتيت AST.	١٤٨

قائمة المصطلحات

المصطلح بالانكليزية	المصطلح بالعربية
Additive	جمعي
Alpha-2 agonists	شادات الفا-٢
Anaphylactic reaction	التفاعلات التأقية
Antagonistic	ضاد
Antiepileptic	الأدوية المضادة للصرع
Apnea	توقف التنفس
Astroglial cells	الدبقيات العصبية
Barbiturate	الباربيتورات
Benzodiazepam	البنزودايزيبام

المصطلح بالانكليزية	المصطلح بالعربية
Biopsy	الخزع
Cardiac out put	النتاج القلبي
Castration	الاخصاء
Chemoreceptor trigger zone	نطاق الزناد للمستقبل الكيميائي
Circulatory collapse	وهط جهازي
Compartment	الحيَز
Continuous infusion	تسريب مستمر
Convulsion	الاختلاجات
Cytokines	السايتوكينات
Deionized water	الماء المقطر زائلة الايونات
Diagonal line	خط قطري
Differentiation	التمايز
Disposition	التصريف
Dystonic movements	الحركات اللاتوترية
Electrical stimulator	جهاز المحفز الكهربائي
Endocannabinoid system	الجهاز داخل القنب
Extrahepatic tissues	الأنسجة خارج الكبد
Flame photometer	جهاز المطياف اللهبي
Glucuronidation	إضافة الكلوكورونيد
Glutamate	الكلوتاميت
Habituation	سلوك التعود
Hippocampus	قرن امون
Intractable migraine	داء الشقيقة المستعصي
Intrathecally	داخل القراب
Limbic system	الجهاز الحوفي
Lipophilic compound	مادة ذائبة في الدهن
Median effective dose	الجرعة المؤثرة الوسطية
Median lethal dose	الجرعة المميتة الوسطية
Metabolic acidosis	حموضة ايضية
Narrow therapeutic index	مؤشر علاجي ضيق
Onset of action	الشروع بالفعل
Opioids	الافيونات
Lipid peroxidation	بيروكسدة الدهون
Presynaptic glutamate receptors	مستقبلات الكلوتاميت قبل الاشتباك
Recovery	الإفاقة
Regression analysis	التحليل الرجعي الارتدادي
Scavenger	الكانسة
Sedation	التسدير
Sedative	مسدر
Sequestering	فصل

المصطلح بالانكليزية	المصطلح بالعربية
Striatal	الجسم المخطط
Subanesthetic doses	الجرع تحت المخدرة
Synergistic	التأزري
Therapeutic index	المؤشر العلاجي
Tolerance	التحمل
Total antioxidants capacity	القدرة الكلية المضادة للأكسدة
Tranquilizers	المهدئات
Tumor necrosis factor-α	عامل نخر الورم
Turnover rate	معدل الانقلاب الفوقي
Turnover time	وقت الانقلاب الفوقي
Ultrasound	الأشعة فوق الصوتية

الفصل الأول

المقدمة

يعد البروبوفول Propofol من أدوية التخدير العام المستخدمة حديثاً حيث أُدخل الى التطبيق السريري في الانسان لاول مرة في عام ١٩٨٠ (Liljeroth, 2007) .البربوفول دواء مسدر و منوم يُعطى عن طريق الحقن الوريدي لغرض الشروع و استمرارية التخدير العام و يتميز عن باقي الادوية المخدرة المعروفة باختلاف تركيبه الكيميائي المشابه لتركيب الالفا _توكوفيرول α-tocopherol (فيتامين هـ Vitamin E) .

وهذاالتركيب المغاير لبقية الادوية المخدرة جعلته ذا خواص مضادة للاكسدة Antioxidant (Giovanni *et al* ., 2006) وهذه الخاصية مكنته من تثبيط بيروكسدة الدهون Lipid peroxidation في العديد من الحيوانات المختبرية (Manataki *et al*., 2001; Sayin *et al*., 2002) فضلاً عن حماية الخلايا من الكرب التأكسدي Oxidative stress وزيادة في القدرة الكلية المضادة للاكسدة Total antioxident capacity في بلازما دم الانسان (Hans *et al*., 1997; Stratford *et al*., 1998; Sagara *et al*., 1999 Chen *et al*., 2005;).كما يستخدم البروبوفول في الإنسان و في الطب البيطري لبدء أو استمرارية التخدير (Plumb, 2008).

البروبوفول من المركبات التي تعمل على مستقبلات الكابأ GABA Receptor حيث يعمل بصورة مباشرة على هذه المستقبلات من خلال إطالة زمن فتح قنوات الكلور كما يعمل على غلق قنوات الصوديوم (Trevor *et al* ., 2009).

يعمل البروبوفول على غلق مستقبلات السيروتونين مما يؤدي إلى فعل مضاد للقيء (Gan *et al* .,1996) كما لوحظ إن له تأثير مضاد للصرع Antiepileptic effect في الإنسان و الحيوانات المختبرية المصابة بنوبات الصرع (Al-Hader *et al*.,1992).

يعمل البروبوفول كمضاد للقلق Anxiolytic (Kurt *et al*., 2003) ، كما يعمل على حماية الأعصاب Neuroprotective من خلال تقليل سريان الدم الوارد للدماغ و تقليل الضغط داخل الجمجمة Intracranial pressure وهذه الخاصية يمكن الاستفادة منها في علاج الأذى العصبي الناتج عن التنكس العصبي Neurodegenerative degeneration و الكدمات (Velly *et al*., 2003) .كما يعمل البروبوفول على تثبيط تجمع الصفيحات الدموية من دون التأثير في توقف النزف Hemostasis في الإنسان ويمتاز أيضا بفعل مضاد للحكة Antipruritis(Aoki *et al* ., 1998).

أهم تأثيرات البروبوفول الناتجة عن اخذ الجرعة الزائدة هي تلك التي تطرأ على الجهاز التنفسي متمثلة بزيادة معدل ترداد التنفس ثم انخفاضه ، كما يوجد العديد من التأثيرات على مستوى أجهزة الجسم و التي قد تحدث بصورة عابرة ، حيث لوحظ على مستوى الجهاز القلبي الوعائي انخفاض في ضغط الدم و بطء أو تسارع في ضربات القلب مع ازرقاق الأغشية المخاطية كما يؤثر على الجهاز الهيكلي العضلي من خلال أعراض الشد و التوتر في العضلات فضلاً عن تأثيره في الجهاز العصبي المركزي حيث يلاحظ الاكتئاب و التوتر العصبي و نوبات من الاختلاجات العصبية ، مع الالعاب و القيء على مستوى الجهاز الهضمي (Finkel *et al*., 2012; Rang *et al* ., 2011) يستخدم البروبوفول في التخدير العام للقطط و الكلاب (Plumb, 2008) كما يستخدم في تخدير الحمير المهدئة مسبقاً بالزايلازين باستخدام مزيج البروبوفول –ثايوبنتال الصوديوم (Bader and Al-Kattan, 2010) .

الغرض من إجراء الدراسة

من المعروف إن البروبوفول من الأدوية المخدرة وهناك تأثيرات دوائية و سمية للأدوية المخدرة قد لا تكون لها علاقة بعملية التخدير كالتأثير على الذاكرة أو النشاط الحركي أو السلوك وتأثيرات أخرى و نظراً لعدم وجود دراسات عن تأثيرات البروبوفول الدوائية و السمية في أفراخ الدجاج ارتأينا القيام بهذا البحث واعتبار هذا الحيوان المختبري نموذجاً لدراسة الخواص الدوائية و السمية للبروبوفول مع التأكيد على التأثيرات غير المخدرة و لتحقيق الغرض تم إجراء التجارب على محاور عدة و هي :

المحور الأول

يتضمن إيجاد الجرعة العلاجية الوسطية للتسدير و التسكين من الألم و التخدير العام والجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج و إيجاد مؤشره العلاجي Therapeutic index ومن ثم إيجاد العلاقة مابين الجرعة و الاستجابة Dose–response relationship مع بيان خواص الدواء على المستويات العلاجية التي تتضمن التسدير و التسكين من الألم و التخدير العام .

المحور الثاني

فحص التأثيرات السلوكية العصبية للدواء بجرع منفردة في سلوك أفراخ الدجاج في الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي فضلا عن التأثيرات الجانبية التي قد تظهر في

الأفراخ كزيادة معدل ترداد التنفس و التأثير في درجة حرارة الجسم وبعض التأثيرات التي قد تطرأ في سلوك التعود Habituation .

المحور الثالث

دراسة التأثيرات الكيموحيوية في المعايير الآتية:

١- تقدير مستوى الكلوكوز في بلازما الدم Glucose level in plasma

٢- تقدير نشاط خميرة ناقلة أمين الأسبارتيت في بلازما الدم

Aspartate aminotransferase activity(AST)

٣- تقدير نشاط خميرة ناقلة أمين الألنين في بلازما الدم

Alanine aminotrasferase activity (ALT)

٤ - تقدير نشاط خميرة الفوسفاتاز القلوية Alkaline phosphatase

٥- تقدير نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز Creatine phosphokinase

٦- تقدير مستوى الكلوتاثيون GSH في بلازما الدم و كذلك في الدماغ و الكبد و القدرة الكلية المضادة للأكسدة Total antioxidant capacity و فحص تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج و مقارنته مع التأثير في الجسم الحي .

المحور الرابع

استخدام تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic analysis لدراسة التداخل الدوائي بين البروبوفول و الكتامين و الزايلازين و التضاد مع الفايزوستكمين .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

البروبوفول Propofol

البروبوفول واسمه التجاري ®Diprivan دواء مسدر و منوم يعطى عن طريق الحقن الوريدي Intravenous لغرض الشروع و استمرارية التخدير العام ، يتميز عن باقي المخدرات المعروفة باختلاف تركيبه الكيميائي المشابه لتركيب الالفا _توكوفيرول α-tocopherol (فيتامين هـ Vitamin E) وهذا التركيب المغاير عن بقية المخدرات جعله ذو خواص مضادة للأكسدة Antioxidant (Giovanni *et al.,* 2006) وهذه الخواص مكنته من تثبيط بيروكسدة الدهون Lipid peroxidation في العديد من الحيوانات المختبرية (Manataki *et al.,* 2001; Sayin *et al.,* 2002) فضلاً عن حماية الخلايا من الكرب التأكسدي Oxidative stress وزيادة في القدرة الكلية المضادة للاكسدة Total antioxident capacity في بلازما دم الإنسان (Hans *et al.,* 1997; Stratford *et al.,* 1998; Sagara *et al.,* 1999 ; Chen *et al.,* 2005) .

البروبوفول مادة ذائبة في الدهن Lipophilic compound و غير ذائبة بالماء و هذه الخاصية تمكنه من عبور الحاجز الدموي الدماغي بصورة سريعة جداً فضلاً عن سرعة التصريف Disposition من الانسجة عالية التغذية الدموية الى الانسجة الاخرى و بذلك ينتهي الفعل المخدر بسرعة (Simoni *et al.,* 2013).

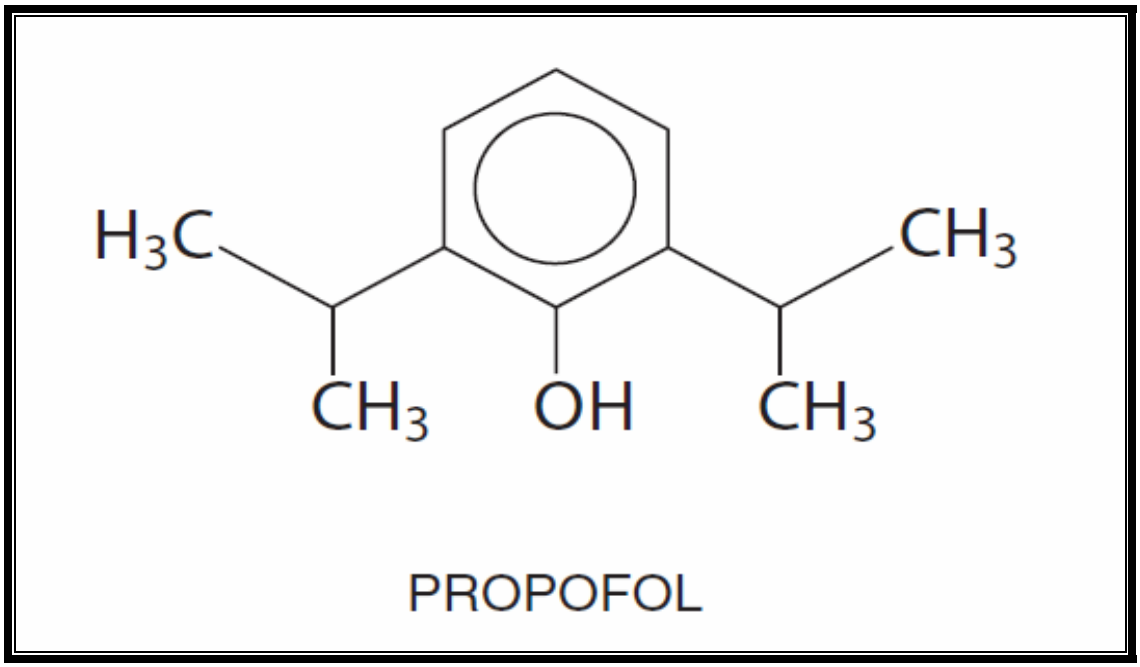
يمتاز البروبوفول عن ادوية التخدير الباربيتورات Barbiturate بسرعة شروعه بالفعل و سرعة الافاقة من التخدير Recovery ويشعر المريض بالراحة بعد العملية و ذلك لأن البروبوفول يقلل الغثيان و التقيؤ بعد العملية وبذلك اصبح الدواء مهما في الاونة الاخيرة و خاصة لاحداث التسدير المستمر للمرضى في غرف العناية المركزة في المستشفيات (Trevor *et al.,* 2009) ولوحظ عند استعمال البروبوفول بكثرة انه يؤدي الى تأخير استيقاظ المرضى المخدرين به (Trevor *et al.,* 2009).

يستخدم البروبوفول في إحداث التسدير و التخدير للكلاب و القطط و الخيول و بعض الحيوانات الأخرى (Plumb, 2008) . يعمل البروبوفول على تثبيط الاستجابة الجهازية للالتهابات التي تحدث في الجسم و لذلك يعتقد انه السبب في فقدان بعض الأعضاء لوظائفها (Kotani *,.et al* 2008) .

يؤدي إعطاء البروبوفول إلى فقدان سريع للوعي و يعول على هذا الفعل في إجراء العمليات الصغرى (Godambe *et al.,* 2003) و بالإمكان استخدام البروبوفول للتخدير في الإنسان عن طريقين الأول هو إعطائه بصورة تسريب مستمر Continuous infusion حوالي ٦-١٢ملغم/كغم من وزن الجسم /ساعة و الثاني هو إعطائه بصورة متقطعة و بمعدل ٢٠-٥٠ ملغم/كغم (Mirski *et al.,* 1995) و يمكن إعطائه للحيوانات ايضاً بطريقين و هما التسريب المستمر أو الحقن المتكرر Repeated injection لإحداث التخدير من دون الخوف من خطورة إطالة وقت الإفاقة و يمكن خلطه مع الافيونات Opioids أو مع شادات الفا-٢ Alpha-2 agonists للتقليل من جرعته و ايضاً للحصول على زيادة في الفعل المسكن للألم في العمليات التي قد تحدث ألماً عند و بعد إجراء العملية الجراحية (Mama, 2013) .

الخواص الكيميائية و الفيزيائية

البروبوفول هو حامض عضوي ضعيف صيغته الكيميائية هي $C_{12}H_{18}O$ (2, 6¬ di- isopropyl phenol) الشكل (١) و له pKa تساوي ١١ وللمستحضر باها حوالي ٧ ووزنه الجزيئي ١٧٨ دالتون (Kotani *et al.,* 2008) و يرتبط بقوة مع الألبومين في البلازما و بمعدل ٩٨-٩٩٪ و يكون ثابت في درجة حرارة الغرفة وغير متحسس للضوء . يتم تخفيف البروبوفول بمزجه مع ٥٪ من سكر العنب مع الماء (Lumb and Jones, 2007) . يتكون مستحضر البروبوفول من١٪ مادة دهنية و ١٠٪ زيت فول الصويا و ٢,٢٥٪ جلسرين و ١,٢٪ بياض البيض ويظهر بشكل ابيض حليبي لزج Milk of amensia. هذه التركيبة مناسبة جداً لنمو الجراثيم و لهذا يفضل إتلافه و عدم استعمال الأمبولة بعد ٢٤ ساعة من فتحها و يضاف ايثيلين داي امينو استك اسيد EDTA لغرض منع التلوث الجرثومي و التلوث الفطري الذي يسبب الإصابة السريرية عند استعمال البروبوفول(Trevor *et al.,* 2009) .يحفظ في درجة حرارة الغرفة وذلك لعدم إمكانية نمو البكتيريا داخله بسبب التركيبة الحاوية على مضادات الجراثيم (Andrews *et al.,* 1997) .



الشكل (١) يوضح التركيب الكيميائي للبروبوفول (Witzum *et al.,* 2008)

آلية العمل

البروبوفول من الأدوية المخدرة التي تعمل مباشرة على مستقبلات الكابا GABA Gamma-Amino Butyric Acid من خلال إطالة زمن فتح قنوات الكلور فضلاً عن غلق قنوات الصوديوم (Trevor *et al.,*2009). يعتبر التسكين من الألم والنوم الهدف الأساسي من تداخل البروبوفول في عمل الناقل العصبي (GABA) وتداخله مع النواقل العصبية الأخرى كالكلوتاميت و الاسبارتيت و السيروتونين (Krasowski *et al.,* 2002; Haeseler and Leuwer , 2003; Haeseler *et al.,* 2008). يعمل البروبوفول على تثبيط مستقبلات الأن-ميثيل-دي-اسبارتات N-methyl-D-aspartate (NMDA) و تقليل الكلوتاميت Glutamate خارج الخلية ، كما يعمل على السيطرة على ضخ الكالسيوم من خلال إبطاء فتح قنوات ايونات الصوديوم (Kotani *et al.,*2008) و يقلل البربوفول من النشاط العصبي للنخاع الشوكي و الذي يساهم في التقليل من الحكة (Kumar , 2012) .

الحركية الدوائية

البروبوفول مادة ذائبة بالدهن بصورة كبيرة و يرتبط بقوة بمكونات البلازما المختلفة و بكريات الدم الحمر و بالهيموكلوبين و بالالبومين (Mazoit and Samii, 1999) و تعد درجة حرارة الجسم و تركيز التراي كليسيرايد Triglyceride في البلازما من العوامل التي تؤثر في الطرح الايضي للبروبوفول لذلك يجب أن تكون درجة حرارة الجسم و تركيز التراي كليسيرايد ضمن المعدل الطبيعي عند الشروع باستخدام البروبوفول (Knibbe *et al.*, 2002) .

يستطيع البروبوفول عبور الحاجز الدموي الدماغي كما يمكنه العبور إلى الجنين عن طريق المشيمة ويظهر ايضاً في حليب الأم (Kumar , 2012) . يعمل البربوفول على فقدان الوعي خلال ٣٠ ثانية من بدء أعطاه عن طريق الوريد و يقل تركيزه في البلازما و الدماغ سريعا بسبب إعادة توزيعه من الأنسجة العالية التجهيز الدموي إلى الأنسجة الأقل تجهيزا دموياً كالأنسجة الدهنية و يمتاز البروبوفول بان معدل التصفية له مشابه للثايوبنتال إلا أن الاستيقاظ من التخدير بالبروبوفول هو أسرع مما عليه بالثايوبنتال (Shafer , 1993) .

البروبوفول مادة غنية بالبروتين لذلك فان ايضه في الكبد عالٍ جدا وسريع عن طريق عملية إضافة الكلوكورونيد Glucuronidation أو الكبريتات كما يتأيض ايضاً في الأنسجة خارج الكبد Extrahepatic tissues (Vanlersberghe and Camu, 2008) وله قابلية ذوبان في الدهون عالية لذلك فان سرعة إحداث الفعل تحدث بعد ٣٠ ثانية تقريبا و لامتلاكه هذه الخاصية جعلته سريع التحلل من قبل الخلايا الحية وسريع الشروع بالفعل و بإمكان الجسم طرحه خلال ٤-٧ ساعة (Starnbach et al, 1998) غير أن معدل اطراح البروبوفول في الأشخاص المصابين في عجز كلوي أبطأ من الأشخاص السليمين (Martin, 2003).

و في ما يلي القياسات الدوائية الحركية للبروبوفول في بعض الحيوانات .

النوع	الجرعة ملغم/كغم	الحيّز compartment	عمر نصف الطرح ألفا بالدقيقة	عمر نصف الطرح بيتا بالدقيقة	عمر نصف الطرح كاما بالدقيقة	حجم الانتشار الظاهري في حالة التوازن لتر/ كغم	التصفية الكلية لتر/ساعة /كغم	المصدر
الكلاب	٧	٣	٤,٢	٣١	٣٠٣	١١٤٠	٧٦	(Cockshott *et al.,*1992)
الجرذان	٩,٣	٣	٣,٥	٣٣	٣٨٣	٩٩٦	٧٢	
الخنازير	٢,٥	٢	٤,٩	٥٧	----	٦٢٠	٧٦	
الأرانب	٥	٢	٢,١	١٧	----	٤٦٠	٣٣٧	
الماعز	٤	٢	٠,٧٠٥	١٥,٤٦	----	٢٥٦٠	٢٧٥	(Reid *et al.,* 1993)
الخيول	٠,٥	----	----	٠,٦٩	----	٨٩٤	٣٣,١	(Nolan *et al.,*1996)

الاستخدامات

البروبوفول دواء يعطى عن طريق الحقن الوريدي و يتميز بسرعة الشروع بالفعل Onset of action مع قصر مدة الفعل Short duration و قلة المضاعفات و سرعة الإفاقة Rapid recovery و رجوع منعكسات المريض بشكل سلس و سريع(Finkel *et al.,* 2012). وكذلك القدرة في إحداث التخدير بصورة سريعة وقوية و بشكل مناسب جداً لأحداث التنويم وفقدان الألم ويعطل حركة الأعضاء الحيوية للجسم من اجل التداخل الجراحي (Weaver and Raptopoulos, 1990) و لجميع الأسباب التي ذُكرت أصبح استخدام البروبوفول بشكل واسع في التخدير الوريدي في الإنسان (Gamu *et al.,* 1997) وفي مختلف الحيوانات فضلاً عن الخيول (Bettschart *et al.,* 2001b). يستخدم البروبوفول لوحده على نطاق واسع في الطب

البيطري كمخدر أو عن طريق مزجه مع المهدئات Tranquilizers أو الباربيتورات أو مركبات الافيون أو الأدوية المخدرة الاستنشاقية حيث يستخدم بكثرة في الكلاب (Bayan *et al.,* 2002) والقطط (Cassu *et al.,* 2003; Mendes and Selmi, 2003) و الأغنام والماعز (Singh *et al.,* 2003) للتخدير لفترة قصيرة لا تتجاوز ٥-١٠ دقائق وذلك لفحص الفم و الأذن و التشخيص بواسطة جهاز الأشعة فوق الصوتية Ultrasound و إزالة بعض الاورام والمبايض واخذ الخزع Biopsy و إفراغ الخراجات و خياطة الجروح الصغيرة، أن استخدام البروبوفول لوحده يحدث تخديراً سريعاً وسلساً في الأغنام والماعز (Zama *et al.,* 2003, Singh *et al.,* 2003) و عجول الجاموس (Zama *et al.,* 2005) و الخيول الصغيرة (Flaherty *et al.,* 1997) والكلاب (Bayan *et al.,* 2002) ويمكن مزجه مع شادات الفا-٢ وإعطاؤه قبل التخدير في الكلاب (Kim and Jang , 1999) والخيول (Matthews *et al.,* 1999) والماعز (Amarpal *et al.,* 2002) ويعد دواءً آمناً ومستقراً لديمومة التخدير في الأسود (Epstein *et al.,* 2002).

فضلاً عن فعله المسدر و المخدر، فان البروبوفول دواء يمكن استخدامه كمضاد للقيء Antiemetic من خلال غلق مستقبلات السيروتونين التي تكون مسوؤلة عن الغثيان و القيء (Lumb and Jones , 2007). كما أن له فعالية مضادة للاختلاجات العصبية و الصرع في الإنسان و الحيوانات المختبرية المصابة بنوبات الصرع بتأثيره في مستقبلات الكابا و فتح قنوات الكلور (Simpson *et al.,* 1988; Lowson *et al.,* 1990; Chilvers and Laurie , 1990; Al-Hader *et al.,* 1992) كما يملك البروبوفول في الجرع تحت المخدرة فعلاً مضاد للحكة Antipruritic (Borgeat *et al.,*1992) . كما يمكن أن يساهم في تقليل الألم الناتج عن داء الشقيقة المستعصي للعلاج Intractable migraine و بعض أوجاع الرأس الأخرى عند إعطائه عن طريق الوريد بجرع تحت المخدرة (John *et al.,* 2001) .

تشير البحوث الى إمكانية استخدامه كمضاد للقلق (Kurt *et al.,* 2003) و كحماية للأعصاب من خلال تقليله لسريان الدم في الدماغ و خفض الضغط داخل الجمجمة (Boland *et al.,* 2000) . يمكن استخدام البروبوفول في علاج الأذى العصبي الناتج عن التنكس العصبي و بعض حالات الكدمات (Velly *et al.,* 2003) . كما أن له فعالية محورة للمناعة Immune modulator من خلال تثبيطه للخلايا العدلة المسوؤلة عن الاستجابة الالتهابية الجهازية (Mikawa *et al.,* 1998; Rie and Pierre , 2002) .

التأثيرات الجانبية

يملك البروبوفول مؤشرا علاجيا ضيقا Narrow therapeutic index في الإنسان وخاصة عند إعطاءه بجرع كبيرة مؤديا إلى انخفاض ضغط الدم الشديد و عدم اتزان الجهاز القلبي الوعائي (Kumar , 2012) .

يعد انخفاض الضغط الدموي المعتمد على الجرعة احد أهم التعقيدات الناتجة عن استخدام البروبوفول (Claeys *et al.*, 1988) ومن التعقيدات الأخرى غير الشائعة هو التهاب البنكرياس و ارتفاع نسبة الكليسيريدات الثلاثية بالدم و الحساسية .

يعد الألم في موقع الحقن من الأعراض الجانبية المشاهدة بكثرة في حالات استعمال البروبوفول و تتراوح نسبته ما بين ٢٨ ٪ في الأوردة الصغيرة و ٦٪ في الأوردة الكبيرة (Mackenzie and Grant , 1987) .قد تظهر بعض الحيوانات و خاصة الكلاب أعراض الألم كسحب القدم نتيجة الحقن الوريدي للبروبوفول و الذي يسبب الماً موضعياً في موقع الحقن ولكن الحقن خارج الوعاء لا يسبب الألم و التنخر (Mama , 2013) . تشير الدراسات إلى كون القطط أكثر حساسية للبربوفول من ناحية ظهور الأعراض الجانبية و قد يعزى السبب إلى حدوث خلل في ايض البروبوفول في القطط نتيجة تشبع الخمائر الكبدية و نفاذ الكلوكورونيد و تظهر التأثيرات الجانبية على شكل إسهال و فقدان الشهية و فقر الدم للقطط المحقونة بالبروبوفول يومياً (Mama , 2013). و تتميز بعض حالات إعطاء جرع زائدة من البروبوفول بحدوث متلازمة البروبوفول Propofol syndrome و هي عبارة عن حالة مميتة عند حدوثها و تتميز حموضة أيضية شديدة Metabolic acidosis و وهط جهازي Circulatory collapse و تشاهد هذه الحالة بصورة نادرة في الأطفال و قد تكون بسبب نقصان الجهد الكهربائي عبر الأغشية و تغييرات في انتقال الإلكترون عبر الغشاء الداخلي للمايتوكوندريا (Marik , 2004).

إن تأثيرات البروبوفول الناتجة عن اخذ الجرعة الزائدة هي تلك التي تطرأ على الجهاز التنفسي متمثلة بتثبيط الجهاز التنفسي الذي قد يتبعه توقف التنفس (Mama , 2013) و التي تسبب ازرقاق الأغشية المخاطية عند إعطاء البروبوفول بصورة سريعة جدا و هذه الحالة يمكن علاجها من خلال إعطاء الأوكسجين لحين الرجوع إلى التهوية التلقائية (Plump , 2008) .

يعمل البروبوفول على زيادة إفراز الهستامين و يؤدي في بعض الأشخاص إلى التفاعلات التأقية Anaphylactic reaction . كما يوجد العديد من التأثيرات على مستوى أجهزة الجسم و التي قد تحدث بصورة عابرة ، فعلى مستوى الجهاز القلبي الوعائي قد يلاحظ انخفاض في ضغط الدم و بطء أو تسارع في ضربات القلب كما يؤثر على الجهاز الهيكلي العضلي من خلال أعراض الشد و التوتر في العضلات و خاصة في بداية الشروع بالتخدير ،فضلا عن تأثيره على الجهاز العصبي المركزي حيث يلاحظ الاكتئاب و التوتر العصبي و نوبات من الاختلاجات العصبية مع الالعاب و القيء على مستوى الجهاز الهضمي (Rang *et al.,* 2011;Finkel *et al.,* 2012) .

تأثير البروبوفول في الجهاز القلبي الوعائي

يعمل البروبوفول على تقليل الضغط الدموي الشرياني والنتاج القلبي Cardiac out put بواسطة تقليل الضغط الوعائي الجهازي، لذلك فان البروبوفول يقلل حدوث التسارع في دقات القلب (Boer *et al.,* 1991; Rouby *et al.,* 1991) ولوحظ إن البروبوفول بالجرع المخدرة لا يؤثر بشكل واضح في الجهاز القلبي الوعائي للماعز(Dzikiti *et al.,* 2011) و يعد البروبوفول آمناً على الجهاز القلبي الوعائي عند إعطائه للقطط إلا أن إحداث الألم في القطط المخدرة بالبروبوفول لوحده يؤدي إلى زيادة ضربات القلب و زيادة الضغط الجزيئي للأوكسجين (Ilkiw and Pascoe , 2003) في حين إن حقن الحمير بمزيج الديتومدين Detomidine و البروبوفول و الكتامين أدى إلى انخفاض في معدل ضربات القلب (Amin and Mohammed , 2012) . .

تأثير البروبوفول في الجهاز التنفسي

يثبط البروبوفول الجهاز التنفسي وخصوصا بعد الحقن الوريدي للعقار، حيث يحصل توقف التنفس Apnea لبعض الوقت خاصة عند إعطاء الدواء لوحده، لذلك على الطبيب المخدر إن يلاحظ العلامات السريرية عند إعطاء البروبوفول وخصوصا التنفس بعد دقيقة إلى دقيقتين من إعطاء المخدر(Mckelvey and Hollingshead , 2003).

يعطى البروبوفول وحده في الكلاب (Cullen and Reynoldson , 1997) أو يعطى مع الديتومدين في الخيول و يسبب انخفاضاً في معدل التنفس (Matthews *et al.,* 1999). عند إعطاء البروبوفول مع الديتومدين والكيتامين Detomidine-ketamine لا يحدث أي

تغير في معدل التنفس في الخيول الصغيرة ponies (Flaherty *et al.,* 1997) و في دراسة أخرى تبين أن البروبوفول يعمل على انخفاض في ترداد التنفس و توقف التنفس في الخيول المحقونة به (Umar *et al.,* 2005). كما لوحظ أن مزيج الديتومدين و البروبوفول و الكتامين كان له تأثير مثبط للجهاز التنفسي من خلال انخفاض معدل التنفس للحمير المحقونة به . (Amin and Mohammed , 2012)

تأثير البروبوفول في الجهاز الهضمي

هناك القليل من المعلومات و الدراسات عن تأثير البروبوفول في الجهاز الهضمي ، فقد استنتج Freye و جماعته سنة ١٩٩٨ان الجرع تحت المنومة للبروبوفول لم تكن ذات تأثير في حركة الأمعاء في الإنسان عند مقارنتها بالايزوفلوران (Freye *et al.,* 1998) و في دراسة أخرى تبين أن البروبوفول بالجرع تحت المسدرة لا يؤثر في الإفراغ المعدي في الإنسان . (Chassard *et al.,* 2002)

أدى البروبوفول بالجرع المسدرة إلى إبطاء في المرور في الأمعاء الدقيقة في الخنازير (Schnoor et el ., 2005) و في الفئران (Inada *et al.,* 2004) و في الإنسان (Lee *et al.,* 1999) و يعتقد إن آلية عمل البروبوفول كمثبط لحركة الأمعاء ناتجة من تثبيط فعل الاستيايل كولين على العضلات الملساء للأمعاء الدقيقة (Lee *et al.,* 1999) في حين اتضح أن البروبوفول و بالجرع تحت المسدرة ليس لها التأثير المثبط على حركة الأمعاء في الفئران (Inada *et al.,* 2004). و يزداد الفعل المثبط لحركة الأمعاء عند خلط البروبوفول مع الافيونات أثناء التخدير (Kurz and Sessler , 2003) و قد يعمل البروبوفول على زيادة المنعكسات في المرئ و المعدة للأطفال نتيجة زيادة الحموضة في المعدة بعد الإفاقة من التخدير (Chawla *et al.,* 2013) .

تأثير البروبوفول في درجة حرارة الجسم

عند مزج البروبوفول مع الميدتومدين Medetomidine-propofol في الخيول الصغيرة والديتومدين و البيوتروفانول و البروبوفول detomidine-butorphanol-propofol في الكلاب يحدث نقصان معنوي في درجة الحرارة الجسم (Carroll *et al.,* 1998; Bettschart *et al.,* 2001b) ، كما لوحظ عدم وجود تغيير في درجة الحرارة حتى ١٥ دقيقة من التخدير

بالبروبوفول ولكن تبدأ بالتزايد تدريجيا في الكلاب (Bayan *et al.,* 2002) .أما في الأغنام تنخفض درجة حرارة الجسم إثناء استخدام التخدير بالبروبوفول (Zama *et al.,* 2003b)كذلك تم تسجيل انخفاض في معدلات التنفس والنبض ودرجة حرارة الجسم بعد التخدير بالديتومدين و البيوتروفانول والبروبوفول Detomidine-butorphanol-Propofol في الكلاب .

تم استخدام البروبوفول في العديد من العمليات الجراحية مثل الاخصاء Castration وعملية استئصال المبيض في الماعز (Caroll *et al.,* 1998) وظهر خلال التخدير انخفاض في درجة حرارة الجسم ومعدل نبض القلب (Kim and Jang, 1999) و لوحظ انخفاض درجة حرارة الجسم للحمير المخدرة بمزيج الديتوميدين و البروبوفول و الكتامين بعد خمس دقائق من الحقن (Amin and Mohammed , 2012) .

تأثير البروبوفول في غازات الدم

يحدث البروبوفول تأثيرا واضحا في غازات الدم، فعند استخدامه لوحده (Duke *et al.,* 1997) أو مزجه مع الديتومدين بيوترفانول detomidine-butorphanol (Carroll *et al.,* 1998) أو المديتومدين (Betteschart *et al.,* 2001a) يزيد معدل الضغط الجزيئي لثاني اوكسيد الكاربون ويقلل من معدل الضغط الجزيئي للأوكسجين PaO_2 في العديد من أصناف الحيوانات وهذا النقص في الضغط الجزيئي للأوكسجين تم تسجيله في الخيول الصغيرة أيضا (Bettschart *et al.,* 2001b). إنَ النقص في الضغط الجزيئي للأوكسجين والزيادة في الضغط الجزيئي لثاني اوكسيد الكاربون في الخيول الصغيرة يعود إلى وضعه الطبيعي بعد مرور ١٥ دقيقة من التخدير بالبروبوفول والذي لوحظ ايضاً في عجول الجاموس (Zama *et al.,* 2005).

سمَية البروبوفول

كانت الجرعة المميتة الوسطية للفئران هي ٥٣ملغم /كغم عن طريق الحقن الوريدي و للجرذان ٤٢ ملغم/كغم عن طريق الحقن الوريدي للتركيبة المستحلبة للبروبوفول بينما الجرعة المميتة الوسطية الفموية للبروبوفول المعطى بشكل زيت فول الصويا كانت ١,٢٣٠ و ٦٠٠ ملغم/كغم في الفئران و الجرذان على التوالي (Stuart Pharmaceuticals ,1989).

تم إيجاد الجرعة المميتة الوسطية للفئران ٣٢٠ ملغم /كغم عن طريق الحقن في الخلب للتركيبة غير المستحلبة من البروبوفول(Gehrcke *et al.,* 2012) ، يمتلك البروبوفول لسُجل أمن نسبيا ، إلا أن الفشل الكبدي الحاد و الفشل الكلوي لم يدرس على مستوى الحركية الدوائية للبروبوفول ، وفي حالة إعطاء الجرع الزائدة من البروبوفول يجب التوقف فورا عن حقن البروبوفول و معالجة الأعراض السمية الناتجة عنه (AstraZeneca , 2005) .

كانت الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول ثنائي الصوديوم في الفئران هي ١١٠٠ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع في الفم و ١٧٠ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب و٥٠ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن الوريدي في حين كانت الجرعة المميتة الوسطية في الجرذان ٤٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن الوريدي و في الكلاب كانت الجرعة المميتة الوسطية ٣٠ملغم/كغم عن طريق الحقن الوريدي (MSDS , 2012) .

يعد البروبوفول أمناً للحمل و لايؤدي إلى تشوهات في الجرذان و الأرانب و لا يؤدي إلى تسمم الحمل في الإنسان و يصنف البروبوفول على انه في المجموعة ب لتصنيف الأدوية المستخدمة في الحمل Pregnancy Category B (Kumar , 2012) .

التأثيرات غير المخدرة للبروبوفول

ظهرت حديثا تأثيرات لأدوية التخدير العام و التي ليس لها علاقة بالجرعة المخدرة و هذه التأثيرات تشمل الكثير من أجهزة الجسم و بالأخص الجهاز العصبي المركزي (Vasileiou *et al.,* 2009).

التأثير المضاد للقيء

أكدت العديد من الدراسات و البحوث على امتلاك البروبوفول للتأثير المضاد للقيء ، حيث وجد إن هناك ارتباط ما بين استخدامه لبدء أو استمرارية التخدير و بين قلة حدوث القيء و الغثيان ما بعد العملية (McCollum *et al.,* Dandoy *et al.,* 1990; Jost *et al.,* 1997 ;1988) كما أشار (Borgeat and Stirnemann , 1998) إلى هذا التأثير من خلال مقارنة البروبوفول مع باقي أنواع المخدرات (Borgeat and Stirnemann, 1998; *et al.,* 1998 Sneyd).

إن آلية عمل البروبوفول كمضاد للقيء غير معروفة بصورة دقيقة لحد الآن إلا انه يعتقد أن السبب هو تداخل البروبوفول في النظام الدوباميني و النظام الحوفي Limbic system و النظام السيروتيني حيث يرتبط البروبوفول مع العديد من المستقبلات الموجودة في نطاق الزناد

للمستقبل الكيميائي Chemoreceptor trigger zone و بصورة رئيسة مع مستقبلات الدوبامين D2 و هذا الارتباط يمكن استنتاجه من خلال الحركات اللاتوترية Dystonic movements خلال الشروع بعملية التخدير (Borgeat *et al.,* 1991) .

إن نتائج الدراسات السابقة اقترحت إن التأثير المضاد للقيء للبروبوفول يعزى إلى ارتباطه بمستقبلات الدوبامين D2 و على العكس سُجل أن البروبوفول و بتركيز ٣٥ مايكرومول يشغل حوالي ١٥% من مستقبلات الدوبامين D2 و لذلك فأن هذا الارتباط و الغلق للمستقبلات غير كافٍ لاعتبار هذه الآلية هي آلية البروبوفول المضاد للقيء (Appadu *et al.,*1994). إن مستوى هرمون الحليب (البرولاكتين) يعد مؤشراً لإشغال مستقبلات الدوبامين D2 حيث لوحظ بعد أربع ساعات من إعطاء البروبوفول بصورة مستمرة و بتركيز ١ ملغم /كغم/ ساعة عدم التأثير في مستوى تركيز البرولاكتين في دم الإنسان (Borgeat ,1997) .

خلصت دراسة أن البروبوفول له تأثير غير مباشر منظم و مثبط للجهاز الحوفي عن طريق تداخل البروبوفول مع المنعكسات القشرية التي تعبر الجهاز الحوفي و تصل إلى مراكز القيء في الدماغ و بالنتيجة فان البروبوفول ذو تأثير مثبط على مراكز القيء في الدماغ و التي من الممكن أن تفسر التأثير المضاد للقيء (Cavazzuti *et al.,* 1991) .

إن مستقبلات السيروتونين عبارة عن قنوات أيونية مهيجة ذات بوابة تقع في الجهاز العصبي المحيطي و الجهاز العصبي المركزي و هي تعمل على تنظيم عملية القيء و الغثيان (Minami *et al.,* 2003; Costall and Naylor, 2004). تعد ضادات مستقبلات السيروتونين من مضادات القيء (Tramer *et al.,* 1998) ووجد إن البروبوفول يعد مثبطاً لاتنافسياً لمستقبلات السيروتونين (Lambert and Appadu, 1995; Barann *et* 1993 *al.,*).

و ذُكر أن البروبوفول بجرعة ١٨ مايكرومول /غم يثبط مستقبلات السيروتونين 5HT3 receptors في الفئران (Barann *et al.,* 2008). إن الفائدة السريرية من تداخل البروبوفول مع مستقبلات السيروتونين استخدمت في إعطاء البروبوفول مع مثبطات السيروتونين كدواء وقائي للأشخاص المعرضين للقيء و الغثيان بعد العملية و خاصة المرضى المعاملين بالعلاج الكيميائي (Vasileiou *et al.,* 2009) .

التأثير المناعي و المضاد للالتهاب للبروبوفول

يعمل البروبوفول كمضاد للالتهاب من خلال تثبيطه التصنيع الحيوي لعامل نخر الورم الفا Tumor necrosis factor-α و الانترلوكين الثاني Interlukine-2 و الانترلوكين السادس Interlukine-6 و تثبيط إنتاج اوكسيد النتريك Nitric oxide في البلعميات المحفزة بواسطة متعدد السكريد الشحمي Lipopolysacharide (Chen *et al* ., 2005) . كما يقلل البروبوفول من فاعلية الجذب الكيميائي Chemotactic activity للعدلات و يثبط البلعمة ويقلل من تركيز الانترلوكين الثامن في الانسان (Galley *et al* .,1998) .

يمتلك البروبوفول فعالية مناعية حيث أن هناك العديد من الدراسات التي سُجلت أن هناك تأثير للبروبوفول في إنتاج السايتوكينات Cytokines و لوحظ زيادة مستوى عامل نخر الورم Tumor necrosis factor-α و الانترلوكين السادس و الانترلوكين الأول بيتا IL-1β, IL-6 في البلازما فضلاً عن انخفاض مستوى الانترلوكين الثاني IL-2 في حين يزداد مستوى الانترفيرون كاما (Salo *et al.,* 1997 ; Helmy and Al-Attiyah , 2001).

يعمل الانترفيرون كاما IFN-γ على تمايز Differentiation الخلايا (تي) اللمفية المساعدة T helper إلى Th1 lymphocytes و التي بدورها تنشط الخلايا اللمفية تي السامة لخلايا الجسم الحي Cytotoxic T lymphocyte و التي تعتبر الشكل المهم في المناعة المضادة للأورام السرطانية ، و بذلك فأن البروبوفول يعمل على زيادة تمايز Differentiation خلايا (تي) المساعدة T helper إلى وTh1 lymphocytes و بالتالي تنشيط المناعة المضادة للأورام (Nakamori *et al.,* 2003;Hokey *et al.,* 2005; Nishimura *et al.,* 1999).

إن عملية استحلاب البروبوفول بزيت فول الصويا و الحاوي على الأحماض الدهنية الرئيسة تعمل على تنشيط المناعة المضادة للأورام (Salem *et al.,* 2000; Salem , 2005) و لذلك فان التأثير المنشط للخلايا اللمفاوية من نوع T السامة للخلايا قد يعزى ايضاً إلى الوسط الحامل للبروبوفول .

التأثير المسكن للبروبوفول

سُجل أن البروبوفول و بجرعة ٢٥ أو ٥٠ ملغم / كغم عن طريق الحقن في الخلب في الفئران كان ذو تأثير مسكن للألم و يبدأ بعد ٥ إلى ٢٠ دقيقة (Anwar and Abdel-Rahman 1998) , في حين وجد أن البروبوفول و بجرعة ١ ملغم/كغم عن طريق الحقن في الوريد

للأطفال كان مسكنا ضعيفا للألم (Godambe *et al.,*2003) . يعمل البروبوفول على تحفيز مستقبلات الكابا و الكلايسين الموجودة في الحبل الشوكي و التي تؤدي دوراً مهماً في نقل الألم (Hales and Lambert , 1991; Millan, 1999; Xu , 1999) وقد يكون تداخل البروبوفول مع هذه المستقبلات هو السبب وراء التأثير المسكن للألم (Dong and Xu , 2002). إن ارتباط البروبوفول مع هذه المستقبلات يكون بمواقع خاصة تختلف عن المواقع التي يرتبط بها الباربيتورات و البنزودايازبام Benzodiazepam و لكنه على عكس الباربيتورات حيث انه يعمل على تنشيط مستقبلات الكلايسين (Hales and Lambert , 1991) و يعمل على تثبيط انتقال الكلوتامين المهيج (Concas *et al.,* 1991) .

سُجل إن التركيز الواطئ للبروبوفول يعمل على زيادة تيار الكابا و تيار الكلايسين و على العكس من ذلك يعمل التركيز العالي للبروبوفول على نقصان تيار الكابا و تيار الكلايسين (Dong and Xu , 2002) وقد سُجل بأن البروبوفول و بجرع تحت المنومة يعمل على تسكين الألم الناتج عن أشعة الليزر الأرجوانية في الإنسان (Anker-Moller *et al.,* 1991).

و هناك دراسات أظهرت أن البروبوفول و بجرعة٠,٥ -٢,٢٥-ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن الوريدي يعمل على تقليل الألم عند قياسيه بطريقة الضغط على عظم القصبة للنساء اللواتي تعرضن لعمليات في الجهاز التناسلي (Briggs *et al.,* 1982).

في حين أكدت دراسة أخرى في الإنسان إن البروبوفول و بجرعة ٠,٥ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن الوريدي لايؤثر على عتبة الألم عند التعرض الحراري (Wilder-Smith *et al.,* 1995).

إن التأثير المسكن للألم للبروبوفول يعزى إلى تأثيره على الحبل الشوكي (Nadeson and Goodchild, 1997). لذلك فان حقن البروبوفول داخل القراب حول الحبل الشوكي Intrathecally سيكون له تأثير مسكن على الألم بالنسبة للنخاع لشوكي و ليس الدماغ .

في دراسة أجريت على الجرذان استنتج أن حقن البروبوفول حول الحبل الشوكي قد يعمل تسكينا للألم الناتج عن الالتهابات و ليس الألم الناتج عن التعرض لمصدر حراري و بهذه الدراسة استنتج أن بالإمكان استخدام البروبوفول كمسكن للألم عند حقنه حول الحبل الشوكي مع استبعاد حدوث السمية العصبية (Nishiyama *et al.,* 2004).

التأثير المضاد للاختلاجات للبروبوفول

يمتلك البروبوفول تأثيراً جيداً ضاداً للاختلاجات Convulsion إلا انه لا يعول عليه كثيرا بسبب امتلاكه للخواص المخدرة و المسدرة القوية و اللتان تعتبران من التأثيرات السامة للأدوية المضادة للصرع Antiepileptic (Baker , 2011). يعمل البروبوفول على علاج حالات الصرع في الإنسان (Prasad *et al.,* 2001; Marik , 2004) و بعض الحيوانات المختبرية عند إعطاءه بجرع تحت المخدرة Subanesthetic doses (Hasan , 1997 ; Ahuja, and Germano , 1998) . إن آلية عمل البروبوفول كمضاد لحالات الصرع غير معروفة بشكل دقيق إلا انه يعتقد يعمل على تنشيط مستقبلات الكابا إلا إن العديد من الدراسات الحديثة اقترحت أن الجهاز داخل القنب Endocannabinoid system له أهمية كبيرة في آلية عمل البروبوفول كمضاد للصرع (*et al.,* 1995; Fowler , 2004 Bansinath) فضلاً عن تثبيط مستقبلات الان-مثيل –دي- اسبارتات N methyl-D-aspartate و التي تعتبر من المستقبلات المهيجة و إبطاء تدفق الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم الأيونية (Kanai *et al.,* 1999; Rossetti *et al.,* 2005 ; Hayashi *et al.,* 2007) .

التأثير المضاد للقلق للبروبوفول

إن تأثير البروبوفول على القلق لم يدرس بصورة مستفيضة إلا إن هناك بعض الدراسات في هذا المجال أجريت على الحيوانات (Hara *et al.,* 1993; Matsuo *et al.,* 1997) .
و قد سُجل أن إعطاء البروبوفول بجرعة ٤٠ و ٦٠ ملغم /كغم من وزن الجسم للفئران كان له تأثير مضاد للقلق عند أعطائه لوحده أو عند أعطائه مع الديازيبام او الكافايين Caffeine أو الارجنين Arginine أو الكلورفينايلبيبرازين Chlorophenylpiperazine. علما أن الأدوية السابقة لم تؤثر في النشاط الحركي للفئران (Kurt *et al.,* 2003) و أجريت دراسة بحقن جرذان بجرع تحت المسدرة من البروبوفول ولم تؤثر على النشاط الحركي للجرذان (Pain *et al.,* 1999).

بالاعتماد على النتائج السابقة فان تأثير البروبوفول على القلق لا يوثر في النشاط الحركي وأن القلق ناتج عن خلل في نظام الكابا و النظام السيروتينيني و النظام الادرينالليني لذلك فأن البروبوفول ينشط مستقبلات الكابا (Borgeat *et al.,* 1994) وهذا السبب الذي جعل البروبوفول ذا خواص مضادة للقلق (Grouzmann *et al.,* 2000) فضلاً عن عمل

البروبوفول على مستقبلات الكابا فانه يعمل ايضاً على تثبيط مستقبلات السيروتونين كفعل إضافي لعلاج القلق (Bagdy et al ., 2001).

بينت بعض الدراسات التجريبية على شادات و ضادات السيروتونين أن الفعل المضاد للقلق ناتج عن بعض التغيرات الوظيفية في قرن آمون Hippocampus (Handley, 1995) ومن الجدير بالذُكر إن البروبوفول و بجرعة ٢٠-٢٤ ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن داخل الخلب في الجرذان يعمل على خفض إفراز السيروتونين في قرن امون (Matsuo *et al.,* 1997) و لهذا السبب فان تثبيط تحرر السيروتونين في هذه المنطقة بواسطة البروبوفول هو المسوؤل عن الفعل المضاد للقلق للبروبوفول و قد سُجل انخفاضاً معنوياً في تركيز السيروتونين في البلازما للمرضى المعاملين بالبروبوفول (2000 *et al.,* Grouzmann) في حين أكدت دراسة أخرى إن البروبوفول و بتركيز ١٤,٥ و١٠,٥ مايكرومول تعمل على تثبيط مستقبلات السيروتونين (2000 Barann *et al.,*).

التأثير المضاد للكرب التأكسدي

إن تركيب البروبوفول و الحاوي على مجموعة فينول هايدروكسيلية جعله مشابه للا لفا توكوفيرول والذي يعد مضاد أكسدة طبيعي .هناك الكثير من الدراسات التي أجريت في الزجاج و الحي أكدت وجود التأثير المضاد للكرب التاكسدي للبروبوفول و يعتقد إن سبب التأثير هو التركيب الفينولي للبروبوفول (Ansley *et al.,*1998) .

يعمل البروبوفول على تثبيط الأكسدة ليحمي الخلايا من الجذور الحرة Free radicals في العديد من النماذج المختبرية فضلاً عن زيادة التأثير المضاد للأكسدة في بلازما دم الإنسان و زيادة تركيز الكلوتاثيون في خلايا الجسم و خصوصا في الخلايا الكبدية (Hans et al ., 1997; Stratford and Murphy, 1998; Manataki *et al.,* 2001) و قد سُجل قيام البروبوفول بالتفاعل مع البيروكسينترات Peroxynitrite ليكون جذور ال Propofol-Derived phenoxyl radicals و التي تعمل على اكتساح البيروكسينترات (Mathy-Hartert *et al.,* 2000) و قد سُجل أن البروبوفول يعمل على حماية الدبقيات العصبية Astroglial cells ضد جذور البيروكسينترات (Acquaviva *et al.,* 2004) وقد أجريت تجارب أكدت إن البروبوفول يعمل على الحفاظ على خلايا الدماغ العصبية عند التعرض للسكتات الدماغية في النماذج التجريبية (Kochs *et al.,* 1992; Yamasaki *et al.,* 1999)

و أجريت دراسة لبيان الفعالية المضادة للأكسدة و الفعالية المضادة للكلوتاميت للبروبوفول في الجرذان ووجد أن البروبوفول يعمل على تثبيط الأكسدة في بيوت الطاقة و المايكروسومات الكبدية و يثبط الاستجابة الدماغية للكلوتاميت (Vincenti *et al.,* 1991).

تأثير البروبوفول في فقدان الذاكرة

سُجل إن البروبوفول يعمل على فقدان الذاكرة (Nordstrom and Sandin , 1996) حيث إن الأماكن المعرضة للبروبوفول و التي تؤثر على الذاكرة هي منطقة قرن أمون و التي تلعب دورا محوريا في الذاكرة و التعلم (Deeprose *et al.,* 2004; Tulving , 2001) و أشير إلى أن البروبوفول و بجرع منخفضة ٠,٣ و ١,٢ و ٢,٥ مايكروغرام /مل لا يملك تأثيراً في الذاكرة العاملة Working memory في الإنسان و التي من الممكن تعريفها بأنها الذاكرة التي تحتفظ بالمعلومات على المدى القريب و تكون ذات سعة محدودة (Lisman and Idiart , 1995; D'Esposito *et al.,* 2000;Veselis *et al.,* 2004) و في نهاية الدراسة أدى البروبوفول إلى إحداث فقدان الذاكرة (Veselis *et al.,* 2004) و لقد عكست القياسات السلوكية في الإنسان إن البروبوفول بالجرع المسدرة اثر في الذاكرة العاملة (Veselis *et al.,* 2004) و تبين أن فقدان الذاكرة الناتج عن استعمال البروبوفول ليس بسبب الجرعة المسدرة حيث أن بإمكان البروبوفول إحداث فقدان الذاكرة بالجرع تحت المسدرة (Veselis *et al.,* 2008) و تعمل الجرع المتكررة للبروبوفول في الجرذان الغير بالغة على فقدان التعلم و الذاكرة(Gao *et al.,* 2014) .

حماية البروبوفول للأعصاب

يقلل البروبوفول معدل الايض المخي Cerebral metabolic rate معتمدا على الجرعة (Dam *et al.,* 1990; Ridenour *et al.,* 1992) ويقلل من جريان الدم المخي (Ergun *et al.,* 2002). يحمي البروبوفول الأعصاب في حالات الاحتشاء المخي Cerebral ischemia (Pittman Gelb *et al.,* 2002; Engelhard *et al.,* 2004 ; *et al.,* 1997) . إن الفسلجة المرضية Pathophysiology للاحتشاء المخي تبدأ بتجمع غير مسيطر عليه للكلوتاميت خارج الخلايا مما يؤدي إلى تحفيز مستقبلات الكلوتاميت قبل

الاشتباك Prestsynaptic glutamate receptors و التي تلعب دورا رئيسيا في حدوث الأذى العصبي
(Kawaguchi *et al.,* 2005).

و بينت دراسة أخرى دور البروبوفول في تقليل مستوى الكلوتاميت خارج الخلايا في حالات الاحتشاء المخي عن طريق حقن البروبوفول داخل البطين المخي Intracerebroventricular و بجرعة ٣ أو ٦ملغم/كغم في الجرذان (Yano *et al.,* 2000) و قد وجد إن إعطاء البروبوفول بصورة تسريب و بجرعة ٣٦ ملغم /كغم /ساعة في الجرذان المصابة بانسداد الشريان المخي الأوسط قد أدى منع تجمع الدوبامين في الجسم المخطط Striatal (Wang *et al.,* 2002) إضافة لذلك فقد وجد أن البروبوفول و بجرع ٦٠ملغم /كغم /ساعة قلل كلا من تكون الوذمة و تجمع اللاكتات Lactate في الجرذان المصابة بانسداد مؤقت للشريان المخي الأوسط (Ishii *et al.,* 2002).

تأثير البروبوفول في تجمع الصفيحات الدموية

يعمل البروبوفول على تثبيط تجمع الصفيحات الدموية المحدث و المحفز من قبل الادينوسين ثنائي الفوسفات و الأدرينالين (Hirakata *et al.,* 1999 ; Aoki et al ., 1998) ولم يكن هناك تغير في وقت النزف Bleeding time خلال التشريب المستمر للبروبوفول في حالة التخدير العام (Aoki *et al.,* 1998) و لم يلاحظ أي تأثير في وظيفة الصفيحات الدموية في الزجاج (Turkan *et al.,* 1996). إن الآلية التي يعمل من خلالها البروبوفول على تثبيط تجمع الصفيحات الدموية غير معروفة بشكل دقيق .

و طبقا لدراسة أجريت عزى تثبيط تجمع الصفيحات الدموية إلى قلة الكالسيوم داخل الخلية و المحفز بواسطة الادينوسين ثنائي الفوسفات ADP حيث إن عملية تجمع الصفيحات الدموية يحتاج إلى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية (Aoki *et al.,* 1998) و ذُكر إن البروبوفول و بجرعة ٣٠-١٠٠ مايكرومول ثبط تجمع الصفيحات الدموية و كان سبب التثبيط هو تغير وظيفة الثرومبوكسان A2 (Hirakata *et al.,* 1999).

و وُجد أن التراكيز السريرية للبروبوفول المستعملة ٥-١٠ مايكرغرام / مل تعمل على تثبيط تجمع الصفيحات الدموية و بطريقة معتمدة على الجرعة و التثبيط الأكبر لوحظ بتركيز ١٠ مايكروغرام /مل . يعمل البروبوفول على تثبيط تجمع الصفيحات الدموية بآليات مختلفة و من

الممكن ناتجة عن تشابه تركيبه الكيميائي مع حامض الاسيتايل سالسيلك Acetylsalicylic acid (Fourcade *et al.,* 2004).

تأثير البروبوفول في بعض المعايير الكيموحيوية

لُوحظ أن وجود زيادة معنوية في تركيز البيلة النيتروجينية في الدم Blood urea nitrogen و الثايمين بيروفوسفات Thiamine pyrophosphate و الالبومين عند تخدير الكلاب بمزيج من البروبوفول و الزايلازين (Kim and Jang , 1999) و لم تلاحظ زيادة في تركيز البيلة النيتروجينية في الدم و الكرياتنين في مصل الدم عند تخدير الكلاب بالبروبوفول لوحده (Kwon *et al.,* 1999).

و لم تلاحظ التغيرات السابقة عند تخدير الماعز بمزيج من البروبوفول و الكتامين و الدايازيبام (Kelawala *et al.,* 1991) ولوحظ زيادة في تركيز التراي كليسيرايد و البليروبين الكلي Total bilirubin وزيادة في فعالية خميرة ناقلة الكاما-كلوتامايل Gama-glutamyl transferase في الكلاب المخدرة بمزيج الاتروبين و الميديتوميدين و البروبوفول (1994 Komar *et al.,*). ولُوحظ نقصان في نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت في بلازما الدم Aspartate aminotransferase activity(AST) و خميرة ناقلة أمين الالنين في بلازما الدم Alanine aminotrasferase activity (ALT) عند استعمال البروبوفول كمخدر في الكلاب (Kwon *et al.,* 1999) وعلى العكس وجد زيادة في نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت في بلازما الدم و نسبة البروتين في الدم في الكلاب المخدرة بالميثوترايميبرازين و البروبوفول Methotrimeprazine-propofol (Aguiar *et al.,* 1993) و لوحظ عدم وجود تأثيرات في القياسات الكيموحيوية و الفسلجية بالنسبة للأغنام المخدرة بالبروبوفول (Brzeski *et al.,* 1994) و لوحظ زيادة معنوية في نسبة البروتين الكلي و الألبومين عند معاملة الكلاب بالزايلازين و من ثم تخديرها بالبروبوفول (Kim and Jang, 1999).

و في دراسة أجريت على الأرانب النيوزلندية بحقنها بالبروبوفول بجرعة ٢ ملغم /كغم من وزن الجسم في الوريد لم يلاحظ أي تغيير معنوي في تركيز كل من نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت و نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة الفسفتاز القلوية و البيلة النيتروجينية في الدم بعد أوقات مختلفة من التخدير (Mavadati *et al.,* 2011) .

و لم يؤثر كل من مزيج البروبوفول و الدايازيبام و مزيج البروبوفول و ترايفلوبرومازين في الكلاب في تركيز خميرة ناقلة أمين الالنين و خميرة الفسفتاز القلوية خلال ٤٨ ساعة من المعاملة في حين زاد تركيز الكلوكوز في المجموعتين المحقونتين بمزيج البروبوفول و الدايازيبام و مزيج البروبوفول و ترايفلوبرومازين (Suresha *et al.,* 2012) .

مضادات الأكسدة

هي المواد التي تؤخر أو تثبط التحطم التأكسدي للجزيئات الهدف ومع الوقت ممكن أن تتفاعل إحدى الجزيئات المضادة للأكسدة مع جزيئة جذر حر مفردة وتتمكن من معادلة هذه الجذور الحرة إذ تعمل المادة المضادة للأكسدة على منح احد اليكتروناتها للتفاعل مع الجذر الحر (Hovatta *et al.,* 2005) .

تعمل مضادات الأكسدة على منع تحطم الخلايا والأنسجة وتعمل مثل عمل الكانسة للخلايا Scavenger إذ تحمي الجسم من التأثير الضار والمحطم للخلايا ضد الجذور الحرة (Hovatta *et al.,* 2005). وتقسم مضادات الأكسدة إلى قسمين مضادات أكسدة داخلية ومضادات أكسدة خارجية ، وتشمل مضادات الأكسدة الداخلية مضادات الأكسدة الإنزيمية فضلاً عن مؤيضات غير انزيمية داخل الجسم, تتكون هذه المضادات (الانزيمية وغير انزيمية) في أجسام الكائنات الحية (الإنسان والحيوان) ومن أمثلتها Super oxide dismutase (SOD) و الكلوتاثيون بيروكسيداز و الكلوتاثيون المختزل فضلا عن مساهمة قسم من الفيتامينات بالعمل داخل الجسم كمضادات للأكسدة مثل فيتامين E (Tocopherol) وفيتامين C (Ascorbic acid) وغيرها، كما أن هناك نوعاً أخر من مضادات الأكسدة الداخلية وهي عبارة عن بروتينات مرتبطة بالمعادن مثل الالبومين والفريتين Ferritin ولاكتوفريتين Lactoferritin وسيروبلازمين Ceruloplsmin (Massaro , 2002) هذا من جانب و من جانب أخر فأن مضادات الأكسدة الخارجية تتضمن المغذيات المضادة للأكسدة ومصدرها من الغذاء المتناول وتلعب دوراً في حماية الجسم من الإجهاد التأكسدي (Endo *et al.,* 2005) ويشير مصطلح مجموع القدرة المضادة للأكسدة Total antioxidants capacity (TAC) إلى كل الجزيئات الدائرة في البلازما وتشمل مضادات الأكسدة الداخلية الأنزيمية وغير الأنزيمية ومن ضمنها فيتامين E وC وبيتا كاروتين β-carotin وحامض لينوليك والبيليروبين والالبومين

وكذلك البروتينات المرتبطة بالمعادن مثل الفريتين و وسيروبلازمين وحامض اليوريك Uric acid وغيرها (Kusano and Ferrari , 2008).

إن الكلوتاثيون GSH هو ببتيد ثلاثي مضاد أكسدة قوي يوجد في هيولي Cytoplasm الخلايا وهو مركب ثايول غير بروتيني رئيس داخل الخلايا، يتفاعل الكلوتاثايون مع بيروكسيد الهدروجين H_2O_2 وجذر الهيدروكسيل •OH وجذر الأوكسجين•O_2 ويمنع تحطم النسيج, ويمكن أن يعمل الكلوتاثايون على كنس الجذور الحرة للأوكسجين مباشرة أو بواسطة خميرة الكلوتاثايون بيروكسدايز (Valko *et al.*, 2007).

تعمل مضادات الأكسدة من خلال عدة آليات كتثبيط إنتاج سلالات الأوكسجين النشط وذلك عن طريق اختزال الهيدرو بيروكسدايز وبيروكسيد الهيدروجين إذ تعمل على حجز وفصل Sequestering الايونات المعدنية موقفةً بذلك سلسلة التفاعل بواسطة كنس الجذور الحرة وتقليل ضررها (Endo *et al.*, 2005).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

الحيوانات

أستُخدِمَ في هذه الدراسة أفراخ دجاج اللحم من نوع روز Ross من كلا الجنسين تم تجهيزها من مفقس النبراس في محافظة نينوى . تم جلب الأفراخ بعمر يوم واحد ووضعها في أقفاص التربية بأبعاد (١٠٧ × ٦٤ × ٥٠ سم) وربيت تحت ظروف قياسية خاصة بأفراخ الدجاج من درجة الحرارة (٢٠-٣٠ °م) والتهوية والإضاءة (٢٣ ساعة إضاءة و ١ ساعة ظلام) والفرشة و جهزت بالماء و العلف على الدوام (Mohammad , 2000). وتم تربيتها لحين إجراء التجارب عليها بعمر ٧-١٤ يوماً .

الأدوية والمواد الكيمياوية المستخدمة

١- محلول البروبوفول ، (١٠ملغم/مل) ،شركة Astra Zeneca ، انكلترا.

٢- الزايلازين Xylazine HCl ، (٢٠ملغم/مل)، شركة Sanofi Sant Animale ، فرنسا.

٣-الكتامين Ketamine HCl ، (٥٠ملغم/مل)، شركة Rotexmedica Trittau ، ألمانيا.

٤- الفايزوستكمين Physostigmine (eserine) مسحوق ، شركة ، Fluka ، سويسرا .

٥- هيدروكسيد الصوديوم NaOH ، شركة E. Merck Dermastadt ، ألمانيا .

٦- كلوريد الصوديوم NaCl ، شركة B.D.H. Chemicals Limited ، إنكلترا .

٧- كلوريد البوتاسيوم KCl ، شركة Bios Europe ، انكلترا.

٨- حامض الهيدروكلوريك HCl ، شركة B.D.H. Chemicals Limited ، إنكلترا .

٩- ثلاثي سترات الصوديوم Tri-Na citrate ، شركة B.D.H. Chemicals Limited، إنكلترا.

١٠- فوسفات الصوديوم الحمضية Na2HPO4 ، شركة B.D.H. Chemicals Limited، إنكلترا.

١١- مسحوق الكلوتاثيون ، شركة ، Fluka ، سويسرا .

١٢- ٥,٥ ثنائي ثايوبس (٢- نايترو حمض البنزويك) DTNB (2- nitrobenzoic acid) 5,5 Dithiobis، شركة ، Fluka ، سويسرا .

١٣-ثلاثي كلورو حمض الخليك Trichloroacetic acid، شركة B.D.H. Chemicals Limited ، إنكلترا .

١٤- محلول الهيبارين (٥٠٠٠ وحدة دولية/مل) Heparin-Sodium ، شركة B, Braun Melsungen ، ألمانيا.

١٥ – الفورمالديهايد ٤٠٪ ، شركة B.D.H ،انكلترا .

١٦ - بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide (H_2O_2) (تركيز ٣٣ ٪) ، شركة Thomas Baker Chemical Limited ، انكلترا.

١٧ - حبر الكتابة الأزرق (الحبر الصيني) ،شركة Hero Ink ، Shanghai ،الصين.

١٨- المحلول الملحي الفسيولوجي Physiological Saline Solution ، مصنع المحاليل الدوائية ، جدة ، المملكة العربية السعودية .

الأجهزة المستخدمة

١- ميزان حساس ، شركة A and D Company Ltd ، إنكلترا .

٢- ميزان لوزن الأفراخ ، شركة Great river ، الصين .

٣- جهاز الطرد المركزي Centrifuge ، شركةShanghai Surgical Instruments، الصين .

٤- الحمام المائي water bath ، شركة Memmert ، ألمانيا .

٥- جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer ، شركة APEL ، اليابان .

٦- جهاز المطياف أللهبي Flame photometer، شركة JENWAY، انكلترا.

٧- جهاز المجانس Teflon homogenizer نوع B. Braun Melsungen الشركة المصنعة Karl –kolb ، المانيا .

٨- آلة مقياس السمك الالكترونية الدقيقة Electronic Digital Caliper، شركة Electronics Lab، الصين .

٩- محرار رقمي ، شركة Spengler، فرنسا .

١٠- صندوق الميدان المفتوح Open Field (مصنوع محلياً من الألمنيوم) خاص لأفراخ الدجاج وأبعاده (٦٠ × ٦٠ × ٣٠ سم)، وهو ذو غطاء زجاجي لمنع تأثير الأصوات

الخارجية على حيوانات التجربة وقاعدة هذا الصندوق مقسمة إلى ١٦ مربع طول ضلع كل مربع ١٥ سم .

١١ - جهاز المحفز الكهربائي Electro-Stimulator ، شركة Scientific & Research Instruments LTD ، انكلترا.

١٢ - جهاز مقياس البأها pH meter ، شركة Hanna ، رومانيا.

المحاليل المستخدمة

١- محلول دارئ الفوسفات الملحي.

٢- محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك (TCA) Trichloro-acetate .

٣- محلول دارىء فوسفات الصوديوم الحامضية Na2HPO4 Buffer (٠,٣ مولاريتي).

٤- محلول دارىء ثلاثي سترات الصوديوم Trisodium-citrate Buffer.

العدد التشخيصية

١- عدة قياس الكلوكوز ، إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية.

٢- عدة لقياس نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية.

٣- عدة لقياس نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية.

٤- عدة لقياس نشاط خميرة الفسفتاز القلوية من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية .

٥- عدة لقياس نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز من إنتاج شركة BIOLABO الفرنسية .

٦- عدة لقياس القدرة الكلية المضادة للأكسدة Total antioxidant capacity من إنتاج شركة LDN الألمانية .

تحضير الأدوية

استخدم الماء المقطر لتحضير التراكيز المطلوبة من البروبوفول وكان حجم الجرعة المعطاة عن طريق الحقن ١٠ مل /كغم من وزن الجسم لكل الأفراخ في التجارب كافة و استخدم المحلول الملحي الفسلجي لتحضير التراكيز المطلوبة من الزايلازين و الكتامين والفايزوستكمين وكان حجم الجرعة المعطاة عن طريق الحقن ٥ مل /كغم من وزن الجسم .

جمع عينات الدم

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

استخراج الأعضاء وحفظها

تم تشريح و فتح جمجمة الأفراخ بعد جمع الدم منها باستخدام المشرط والملقط لغرض استخراج الدماغ بأكمله والكبد ثم وضعت داخل ورق الألمنيوم وحفظت العينات مجمدة بدرجة حرارة -١٨مْ لحين إجراء القياسات الخاصة بها .

تصميم التجارب والطرائق الخاصة بأجرائها

التجربة الأولى

تحديد الجرعة المؤثرة الوسطية Median effective dose (الجم٥٠ ED_{50})و التي تؤدي إلى تسدير أو تسكين أو تخدير ٥٠٪ من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول Up and down method (Dixon , 1980)

أ-تحديد الجرعة المسدرة الوسطية التي تؤدي إلى تسدير الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

تم استخدام عدد من أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٠ أيام . في البداية ثبتت الجرعة التي تؤدي إلى تسدير واضح في الأفراخ و حقن فرخ واحد بهذه الجرعة في الخلب بعدها تم تحديد النتيجة و هي تسدير أو عدم تسدير الفرخ بعد الحقن ، وكانت معدل الزيادة أو النقصان في جرعة البروبوفول في حالة التسدير أو عدم التسدير على التوالي للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت و هو ٠,٢٥ ملغم /كغم من وزن الجسم و بتكرار هذه الطريقة بالصعود والنزول في مقدار الجرعة لعدد من الأفراخ تمكننا من حساب الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول بالاعتماد على الجدول المذكور من قبل(Dixon , 1980) الملحق رقم (١) و باستخدام المعادلة التالية :

$LD_{50} = Xf + Kd$

حيث إن

Xf = آخر جرعة استعملت في التجربة .

K = قيمة جدولية تستخرج من الجدول المذكور في (Dixon , 1980) .

d = مقدار الزيادة أو النقصان الثابت في الجرعة المعطاة .

فضلا عن تسجيل وقت بدء التسدير latency to onset of sedation و مدة التسدير و علامات التسدير التي تظهر على الأفراخ .

ب-تحديد الجرعة المسكنة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

حددت الجرعة المسكنة الوسطية في هذه التجربة باستخدام جهاز المحفز الكهربائي Electrical stimulator المخصص لتحفيز العضلات (الشكل ٣) و تم تعيير الجهاز ليتلاءم مع ظروف التجربة (موسى ،٢٠١٢) .

درجة التردد (50 Hz) و عرض النبضة الكهربائية Width(5ms) و تم تحديد عتبة الألم عند فولتية (١٠ فولت) علما أن أعلى فولتية للجهاز هي (٣٠ فولت) و ربط قطبا الجهاز في الجلد الموجود تحت جناح الأفراخ مع ترطيب المنطقة بالماء لضمان توصيل التيار الكهربائي و بعد ذلك قمنا بزيادة الفولتية حتى يصيح الفرخ من الألم عندها تعتبر هذه الفولتية قراءة النتيجة الأولية.

تم استخدام عدد من الأفراخ بعمر ٧-١٠ أيام و حقن الفرخ الأول بالبروبوفول في الخلب بجرعة أولية قريبة من الجرعة المسببة للتسكين و بالاعتماد على تجارب أولية و تم تسجيل حدوث أو فشل التسكين باستخدام جهاز المحفز الكهربائي بعد ١٥ دقيقة من الحقن و كانت معدل الزيادة أو النقصان في جرعة البروبوفول في الأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت ٠,٢٥ ملغم/كغم و تم حساب الجرعة المسكنة الوسطية للبروبوفول كما ذكر أنفاً.

ج- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

حددت الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و التي تؤدي إلى فقدان منعكس تصحيح وضع الجسم (التخدير) بالطريقة نفسها أعلاه. كانت مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة بمقدار ثابت هو ١ ملغم/كغم من وزن الجسم و بتكرار هذه الطريقة بالصعود والنزول في مقدار الجرعة لعدد من الأفراخ تمكننا من حساب الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول بالاعتماد على الجدول المذكور من قبل(Dixon, 1980) .

التجربة الثانية

تحديد الجرعة المميتة الوسطية Median lethal dose (الجم - LD_{50}٥٠) للبروبوفول في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول عن طريق الحقن في الخلب

تم استخدام عدد من الأفراخ بعمر ٧-١٠ أيام . حقن الفرخ الأول في الخلب بجرعة من البروبوفول بالاعتماد على تجارب أولية و قرأت النتيجة النهائية (هلاك الحيوان أو بقاءه حيا) بعد ٢٤ ساعة من الحقن . كانت مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة بمقدار ثابت هو ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم و بتكرار هذه الطريقة بالصعود والنزول في مقدار الجرعة لعدد من الأفراخ تمكننا من حساب الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول بالاعتماد على الجدول المذكور من قبل(Dixon, 1980).

التجربة الثالثة

أ-تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح

تم استخدام أفراخ بعمر ٧-١٠ أيام وزعت عشوائيا على ثلاث مجاميع منفصلة تألفت كل مجموعة من ٩ أفراخ و حقنت الأفراخ بالخلب بجرع صفر و ٠,٥ و ١ ملغم/كغم من البروبوفول و تم اختيار الجرع بالاعتماد على تجارب أولية لحين الوصول إلى الجرعة المسدرة المناسبة و التي أدت إلى تدلي الرأس و الأجنحة و إغماض العينين و نفوش الريش و السكون و أحيانا الرقود على عظم القص .

خضعت الأفراخ في كل مجموعة لاختبار النشاط الحركي و السلوك العصبي داخل الميدان المفتوح (Al-Baggou et al .,1999; Mohammad and Faris, 2006) بعد مرور ١ و ٢ ساعة من الحقن ، وجرت التجربة في غرفة منعزلة داخل صندوق الميدان المفتوح المصنوع من الألمنيوم ذو الأبعاد (٦٠× ٦٠× ٣٠ سم) و المقسمة أرضيته ١٦ مربعاً متساوياً، طول ضلعه ١٥سم ، ونثر٥٠ غم من القمح على الأرضية (الشكل ٢) ، ووضع الفرخ في المربع الوسطي داخل الصندوق ، اخذت القياسات السلوكية خلال ثلاث دقائق والتي تتضمن مايأتي:

١-المدة التي يستغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي (بالـثواني) Latency to move

٢- عدد المربعات التي يدخلها الفرخ بكلتا قدميه أو عدد الخطوط التي يعبرها بكلتا قدميه Lines crossed .

٣- عدد محاولات القفز خارج الصندوق Escape Jumps .

٤- عدد مرات التغوط Dropping .

٥- وجود الصياح أو اختفاؤه Distress calls ، و تعطى المراتب Scores الآتية للصياح.

صفر:لا يوجد صياح

١:صياح لمرة أو مرتين +

٢:صياح لأكثر من ٣ مرات ++

٣:صياح متواصل وبصوت قوي+++

٦- وجود النقر Pecking أو اختفاؤه ، وحسب المراتب الآتية:-

صفر:لا يوجد نقر

١:نقر لمرة واحدة أو مرتين+.

٢:نقر٣-٤ مرات++.

٣:نقر أكثر من ٥ مرات +++.

ب- تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في الاستجابة لاختبار عدم الحركة الشَدي في أفراخ الدجاج (Hennig et al ., 1984)

بعد الانتهاء من أخذ القياسات داخل الميدان المفتوح ، تم مباشرة رفع الفرخ من الصندوق بسرعة ووضعه على جانبه الأيمن فوق طاولة دافئة و وضع باطن كف اليد فوقه لمدة ١٥ثانية لمحاولة تـهدئته وتسكينه، بعدها تم سحب اليد بـهدوء عن الفرخ وحساب الوقت الذي يستغرقـه الفرخ في البقاء ساكنا حتى يرجع إلى الوضع الطبيعي له بالوقوف على قدميه والفرخ الذي يحاول مقاومة التسكين (يفشل في البقاء ساكناً) تعاد محاولة إبقائه ساكنا خمس مرات متتالية وكما في السابق وتترك مدة٣٠ ثانية بين محاولة و أخرى وأقصى مدة سكون تسجل هي ٣٠٠ ثانية (داؤود ، ٢٠٠٢) .

الشكل (٢) صندوق الميدان المفتوح Open Field لأفراخ الدجاج

ج-إحداث التحمل Tolerance للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول

تم استخدام ١٨ فرخ دجاج بعمر ١٠ أيام ووزعت على مجموعتين المجموعة الأولى حقنت بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب تم الحصول عليها بالاعتماد على تجارب أولية يومياً و لمدة ثمانية أيام متتالية و بعد الحقن مباشرة سجلت أوقات بدء و طول فترة النوم لكل فرخ و هذا النمط من الحقن المتكرر يومياً قد يسبب حدوث التحمل لتأثيرات الأدوية ذات العلاقة بالجهاز العصبي المركزي (Pan et al ., 2006 ; داؤود، ٢٠٠٢) و تركت المجموعة الثانية بدون حقن لاستخدامها لاحقاً كمجموعة سيطرة في تجربة التحدي الدوائي باستخدام مزيج الكتامين و الزايلازين .

د- تأثير البروبوفول في سلوك التعود Habituation في أفراخ الدجاج

تم اخذ ٢٤ فرخا بعمر ٧-١٠ أيام و ووزعت عشوائيا على ثلاث مجاميع منفصلة و بمعدل ٨ أفراخ لكل مجموعة حقنت الأفراخ في كل مجموعة يومياً و لمدة ٨ أيام بالبروبوفول و حسب الأتي :

المجموعة الأولى : حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة)في الخلب.

المجموعة الثانية : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم.

بعد الانتهاء من الحقن اليومي للأفراخ تم إجراء الاختبارات السلوكية العصبية و النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي عند اليوم ١و ٢و ٣و ٤و ٥ بعد الحقن بنصف ساعة للكشف عن احتمال حدوث التعود في اختبار الميدان المفتوح بسبب التأثير الدوائي للبروبوفول (Bercker et al ., 2009) .

التجربة الرابعة

قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم في أفراخ الدجاج

تم استخدام ٣٢ فرخا بعمر ٧-١٠ ايام ووزعت عشوائيا على أربع مجاميع و بمعدل ٨ أفراخ لكل مجموعة و استخدم جهاز المحفز الكهربائي لإحداث الألم لدى الأفراخ و حسب الطريقة و إعدادات الجهاز المذكورة سابقا و شملت التجربة على :

المجموعة الأولى : تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن لكل فرخ و بعد ذلك تم حقن بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) في الخلب و تم قياس الفولتية المحفزة للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن .

المجموعة الثانية : تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن لكل فرخ و بعد ذلك تم حقن البروبوفول و بجرعة ١ ملغم /كغم في الخلب و تم قياس الفولتية المحفزة للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن .

المجموعة الثالثة : تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن لكل فرخ و بعد ذلك تم حقن البروبوفول و بجرعة ٢ ملغم /كغم في الخلب و تم قياس الفولتية المحفزة للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن .

المجموعة الرابعة : تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن لكل فرخ و بعد ذلك تم حقن البروبوفول و بجرعة ٤ ملغم /كغم في الخلب و تم قياس الفولتية المحفزة للألم بعد ١٥ دقيقة من الحقن .

الشكل (٣) جهاز المحفز الكهربائي

ب-قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

تم استخدام٢٤ فرخا بعمر ٧-١٠ايام ووزعت على ثلاث مجاميع وبمعدل ٨ أفراخ لكل مجموعة و على النحو التالي :

المجموعة الأولى (السيطرة) : حقنت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي ٥مل /كغم في الخلب قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم اليمنى .

المجموعة الثانية : حقنت الأفراخ بالبروبوفول و بجرعة ٢ ملغم /كغم في الخلب قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم .

المجموعة الثالثة : حقنت الأفراخ بالبروبوفول و بجرعة ٤ ملغم /كغم في الخلب قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم .

ومباشرة بعد حقن باطن القدم بالفورمالديهايد تم إخضاع كل فرخ من أفراخ المجاميع الثلاثة للقياسات التالية و لمدة ٣ دقائق (Sufka et al ., 2001):

١- الفترة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم بالثواني .

٢- عدد مرات رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم .

٣- أطول مدة مستغرقة من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها بالثواني.

وتم قياس التغير في سمك القدم المتكونة نتيجة حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى في المجاميع الثلاثة أعلاه وذلك بقياسها بوساطة Electronic digital caliper قبل حقن الفورمالديهايد وبعد الحقن بساعة (Sondhi .,2009;Sharma et al ., 2004) et al وتحسب الفاعلية المضادة للالتهاب (٪)حسب المعادلة الآتية:

الفاعلية المضادة للالتهاب (٪)= [التغير في سُمكْ القدم (ملم)(السيطرة) – التغير في سُمكْ القدم (ملم)(المحقونة بالأدوية) / التغير في سُمكْ القدم (ملم)(السيطرة)]× ١٠٠ .

التجربة الخامسة

قياس الاستجابة للتأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج

تم استخدام ٢٧ فرخا بعمر ٧-١٠ أيام ووزعت عشوائيا على ثلاث مجاميع منفصلة و بمعدل ٩ أفراخ لكل مجموعة و عوملت على النحو الأتي :

المجموعة الأولى : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثانية : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

و حسبت بعد الحقن مباشرة مدة بدء النوم و مدة النوم Duration of sleep أو المدة التي يستغرقها الفرخ من فقدانه لمنعكس تصحيح وضع الجسم إلى يقظته و عودته تلقائيا إلى الوضع الطبيعي وقوفا على قدميه او من وقت رقوده على عظم القص و إغماضه لعينيه. هذا فضلا عن حساب النسبة المئوية لفقدان منعكس تصحيح وضع الجسم لكل مجموعة .

التجربة السادسة

إحداث التخدير في الدجاج المعامل بالبروبوفول أو الكتامين أو الزايلازين

أخذت ٤٠ دجاجة بعمر شهران و قسمت على خمس مجاميع و بمعدل ٨ دجاجات لكل مجموعة.

المجموعة الأولى : حقنت بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثانية : حقنت بالكتامين بجرعة ٥ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل و البروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم في الخلب من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة : حقنت بالزايلازين بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل و البروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم في الخلب من وزن الجسم .

المجموعة الرابعة : حقنت بالبروبوفول بجرعة ١٠ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و بالكتامين بجرعة ٢,٥ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل و بالزايلازين بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل.

المجموعة الخامسة : حقنت بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و بالكتامين بجرعة ٥ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل و بالزايلازين بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل (Mohammad and Faris ,2006).

بعد الانتهاء من الحقن تم حساب وقت بدء وطول فترة النوم لكل دجاجة في كل مجموعة.

التجربة السابعة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة

(Puig et al., 1996; 2000)

يقيس هذا الاختبار حركة الأمعاء و نسبة المرور فيها Gastrointestinal transit (GIT). تم تقسيم ٣٢ فرخا بعمر ١٠ أيام على أربع مجاميع منفصلة وبمعدل ٨ أفراخ لكل مجموعة حيث صومت الأفراخ بالمجاميع كافة لمدة ٢٠ ساعة ، مع الاستمرار بتزويدها بماء الشرب و بعد التصويم جرعت الأفراخ بالمجاميع كافة ب ٠,٢٥ مل من حبر الكتابة الأزرق عبر الفم بواسطة محقنة التجريع وبعدها مباشرة عوملت الأفراخ و على النحو الآتي:

المجموعة الأولى : حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) في الخلب.

المجموعة الثانية : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الرابعة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

بعد الحقن بنصف ساعة تم التضحية بالأفراخ بقطع الرقبة بالمشرط و فتح التجويف البطني و استخراج الأمعاء كاملة لقياس معدل المرور في الأمعاء الدقيقة ، حيث قطع اتصال الأمعاء الدقيقة بالمعدة مع تجنب الشد و قيس طول الأمعاء الدقيقة الكلي من الفتحة البوابية إلى منطقة التقاء الأمعاء الدقيقة بالأعورين ، ثم قيست المسافة التي قطعها الحبر داخل الأمعاء الدقيقة لكل فرخ و باستخدام المعادلة الآتية حسبت النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة للفرخ الواحد :

٪ لمرور الحبر في الامعاء الدقيقة = { **المسافة المقطوعة من قبل الحبر الأسود في الأمعاء الدقيقة(سم)** / **الطول الكلي للأمعاء الدقيقة(سم)** } X ١٠٠

(Hsu,1982)

و حسبت النسبة المئوية للتأثير المثبط للمرور في الأمعاء الدقيقة للبروبوفول كما يلي :

٪للتثبيط المرور بالأمعاء الدقيقة = { **معدل النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة (مجموعة السيطرة) – النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة للفرخ الواحد المعامل بالبروبوفول** / **معدل النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة (مجموعة السيطرة)** } X ١٠٠

(Hsu,1982)

التجربة الثامنة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج

تم استخدام ٣٢فرخا بعمر ٧ أيام و قسمت عشوائيا على أربعة مجاميع منفصلة و بمعدل ٨ أفراخ لكل مجموعة .

المجموعة الأولى : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثانية : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة: حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٢٠ ملغم /كغم من وزن الجسم .

و تم قياس درجة حرارة الجسم بواسطة المحرار الرقمي بوضعه تحت الجناح للأفراخ المحقونة بالمجاميع كافة قبل و عند فقدان منعكس تصحيح الجسم و عند الإفاقة فضلاً عن تسجيل ترداد التنفس في الدقيقة الواحدة في الأوقات نفسها .

التجربة التاسعة

أ-تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ باستخدام طريقة المان المحورة

تم استخدام ٢٨ فرخا بعمر ٧ أيام و قسمت عشوائيا على أربعة مجاميع منفصلة و بمعدل ٧ أفراخ لكل مجموعة .

المجموعة الأولى : حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) في الخلب.

المجموعة الثانية : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الثالثة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم .

المجموعة الرابعة : حقنت بالبروبوفول في الخلب و بجرعة ٢٠ ملغم /كغم من وزن الجسم .

بعد مرور ٤ ساعات من الحقن جمع الدم من الوريد الوداجي و اخذ الكبد و فتحت الجمجمة لاستخراج الدماغ لاستخدامهما في تقدير الكلوتاثيون بطريقة المان المحورة .

قياس تركيز الكلوتاثيون في الدماغ الكلي بطريقة إلمان المحورة (Ellman, 1959 ; James et al., 1982) .

المحاليل المستخدمة

١- محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك Trichloro-acetate (TCA) بتركيز ٦ ٪.

٢- محلول دارىء فوسفات الصوديوم الحامضية Na_2HPO_4 Buffer (٠,٣ مولاريتي) ويحضر بإذابة ٤٢,٥٨٨غم من هذه المادة (ذات الوزن الجزيئي ١٤١,٩٦ غم/مول) وتكملة الحجم إلى ١٠٠٠ مل باستخدام الماء المقطر.

٣- محلول داريء ثلاثي سترات الصوديوم Trisodium-citrate Buffer بتركيز ١٠ ٪.

٤- الكاشف ٥,٥ – ثنائي ثايوبس (٢- نايترو حامض البنزويك) 5,5-Dithiobis (2-Nitro benzoic acid) (DTNB) بتركيز ٠,٠٤ ٪ ويحضر بإذابة ٠,٠٤ غم من هذه المادة وتكملة الحجم إلى ١٠٠ مل بمحلول دارىء ثلاثي سترات الصوديوم المحضر في أعلاه إذ يتم تحضير هذا الكاشف يومياً وتحفظ جميع المحاليل في أعلاه في الثلاجة عند درجة حرارة ٤°م.

٥- الكلوتاثيون L-Glutathione (المختزل) وتم عمل محاليل ذات تراكيز قياسية Standard منه (٠,٠٠٣١٢٥ ، ٠,٠٠٦٢٥ ، ٠,٠١٢٥ ، ٠,٠٢٥ ، ٠,٠٥ و ٠,١ ملغم/٥,٠ مل) لغرض الحصول على التركيز النهائي للكلوتاثيون في العينات.

طريقة العمل

إن مبدأ التفاعل يعتمد على تفاعل الكاشف DTNB (كاشف إلمان) مع الكلوتاثيون الموجود في العينة مكوناً معقداً لونياً لونه اصفر-ذهبي إذ يعتمد شدة هذا اللون على تركيز الكلوتاثيون ويمكن قياس شدة هذا اللون باستخدام جهاز المطياف الضوئي.

تم الاعتماد على طريقة إلمان المحورة من قبل (James et al ., 1982) في تقدير تركيز الكلوتاثيون في البلازما والدماغ و الكبد . تم مجانسة نسيج الدماغ و الكبد في محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك في المحاليل أعلاه بنسبة ٢,٥ مل /٠,٥ غم من وزن الدماغ و ٥مل/٠,٥ غم من وزن الكبد باستخدام جهاز المجانسة Glass Homogenizer المغمور في الثلج المجروش وتم تشغيل الجهاز بسرعة ٤٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ٣٠ ثانية. بعد ذلك نقلت عينات جانسة نسيج الدماغ و نسيج الكبد إلى أنابيب الاختبار المغمورة في الثلج المجروش كي توضع بعد ذلك في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ٢٠ دقيقة وبعد ذلك أخذ مقدار ٠,٥ مل من الجزء الطافي Supernatant من كل عينة ليتم استخدامه لاحقاً في تحديد تركيز الكلوتاثيون وكما يأتي:

١- يوضع ٠,٥ مل من الجزء الطافي لكل عينة في أنبوبة اختبار في حين يوضع في أنبوبة الكفء Blank ٠,٥ مل من الماء المقطر.

٢- تم إضافة ٢ مل من محلول دارىء فوسفات الصوديوم الحامضية المحضرة في أعلاه ثم رجت الأنابيب جيداً.

٣- تم إضافة ٠,٥ مل من محلول كاشف DTNB إلى الأنابيب ورجت جيداً ثم تركت لمدة ٥ دقائق.

٤- تم قياس الامتصاص الضوئي للعينات مقابل عينة الكفء بوساطة جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي ٤١٢ نانوميتر.

ويتم حساب التركيز النهائي للكلوتاثيون وذلك بتحضير محاليل ذات تراكيز قياسية مختلفة من الكلوتاثيون (٠,٠٠٣١٢٥ ، ٠,٠٠٦٢٥ ، ٠,٠١٢٥ ، ٠,٠٢٥ ، ٠,٠٥ و ٠,١ ملغم/٠,٥ مل) وتم قراءة امتصاص هذه المحاليل بعد معاملتها كما ذكر سابقاً (يتم وضع تراكيز معلومة من الكلوتاثيون بدل العينة وبحجم ٠,٥ مل) وتم حساب تركيز الكلوتاثيون في العينات المعاملة بوساطة التسقيط على المنحنى القياسي لهذه التراكيز القياسية المعلومة (الملحق ١). كما تم كذلك استخدام معادلة خط الانحدار الخطي البسيط Simple Linear Regression للتراكيز القياسية لإيجاد تركيز الكلوتاثيون المجهول في العينة إذ تكون النتيجة النهائية معبرة عنها بالمايكرومول/غم من نسيج الدماغ وكما يأتي:

$$y = a + b\,x$$

إذ أن:

y : امتصاصية العينة عند طول موجي ٤١٢ نانوميتر

a : نقطة تقاطع المحور الرأسي Intercept للتراكيز القياسية

b : ميل خط الانحدار Slope للتراكيز القياسية

x : تركيز الكلوتاثيون المجهول في العينة

تم حساب نسبة الزيادة في تركيز الكلوتاثيون بسبب تأثير المعاملة بالبروبوفول على وفق المعادلة الآتية :

نسبة الزيادة في تركيز الكلوتاثيون= تركيز الكلوتاثيون في المجموعة المعاملة بالبروبوفول – تركيز الكلوتاثيون (السيطرة) / تركيز الكلوتاثيون (السيطرة) × ١٠٠

قياس تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم

أما بالنسبة لتقدير تركيز الكلوتاثيون في عينات بلازما الدم فتجرى جميع الخطوات السابقة المذكورة والخاصة بقياس تركيز الكلوتاثيون في الدماغ و الكبد ماعدا افتقارها لعملية المجانسة مع محلول ثلاثي كلور حامض الخليك إذ يتم أخذ ٠,٠٥ مل (٥٠ مايكرولتر) من بلازما الدم وتوضع

في مزيج التفاعل بينما يوضع ٠,٠٥ مل من الماء المقطر في أنبوبة الكفء وتكون النتيجة النهائية معبرة عنها بالمايكرومول/مل من بلازما الدم.

تم استخدام البروبوفول الذي يعمل على زيادة تركيز الكلوتاثيون في الكبد و الدماغ لحساب متغيرات الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون و حسب الطريقة الحركية لبرودي(Brodie et al ., 1966) حيث يمكن حساب متغيرات الانقلاب الفوقي و هي معدل الانقلاب الفوقي Turnover rate و وقت الانقلاب الفوقي Turnover time بواسطة التحليل الرجعي الارتدادي Regression analysis لتركيز الكلوتاثيون المرتفع مع الوقت حيث :

$$\text{Log (GSH)} = \text{Log (GSH) } 0 - 0.434\ Kt$$

(GSH) 0 = تركيز الكلوتاثيون في الوقت صفر

(GSH) = تركيز الكلوتاثيون في الوقت t

و ينتج من هذا الرسم (الكلوتاثيون مع الوقت) خط مستقيم انحداره مساوٍ ل ٠,٤٣٤ K حيث K ثابت حركية تدفق الكلوتاثيون و حسب المعايير التالية :

$$\text{Slope} = 0.434K$$

$$-k = \text{Slope} / 0.434$$

$$\text{Turnover rate} = (GSH)0 \times K$$

$$\text{Turnover time} = 1/ k$$

ب- تأثير البروبوفول في القدرة الكلية المضادة للأكسدة Total anti oxidant capacity

تم استخدام ٢١ فرخ بعمر ٧-٨ أيام و قسمت بصورة عشوائية على ثلاث مجاميع شملت كل مجموعة٧ أفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأولى (السيطرة): تم حقن الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في الخلب.

المجموعة الثانية: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثالثة: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

جمعت عينات الدم من الأفراخ في كل مجموعة بعد ٢٠ ساعة من الحقن وتم اخذ مصل الدم وحفظت بدرجة حرارة -١٨مْ لحين لاستخدامه لاحقا في تقدير القدرة الكلية المضادة للأكسدة عن طريق العدة التشخيصية الخاصة به .

ج- قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج

تم جمع عينات الدم من ١٠ أفراخ و مزجت مع بعضها البعض Pooling و وضعت في أنابيب اختبار حاوية على الهيبارين كمادة مانعة للتخثر و تم نقل العينات و وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة و لمدة ١٠ دقائق و بعدها تم فصل البلازما عن كريات الدم الحمر والتي غسلت بدارئ الفوسفات الملحي باها ٧,٤ ثلاث مرات متتالية للحصول على معلق كريات الدم الحمر (Yuan et al ., 2005) و بعدها خفف المعلق ليكون بتركيز ١٠٪ بدارئ الفوسفات الملحي.

تحضير محلول دارئ الفوسفات الملحي Phoaphate buffer (Dulbecco et al., 1954) saline

تم تحضير محلول دارئ الفوسفات الملحي من المواد التالية :

١- ٨,١ غم / لتر من كلوريد الصوديوم

٢- ٠,٢ غم / لتر من كلوريد البوتاسيوم

٣- ١,٧٨ غم / لتر من فوسفات الصوديوم ثنائي الهيدروجين

٤- ٠,٢٧ غم / لتر من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين

تمت إذابة المواد أعلاه بإضافة لتر من الماء المقطر ثم تم تعديل المحلول النهائي إلى البأها ٧,٤ باستخدام حمض الهيدروكلوريك (٠,١ عياري) أو هيدروكسيد الصوديوم (٠,١ عياري) .

تم اخذ ٢٥ أنبوبة اختبار ووزعت بواقع ٥ أنابيب لكل مجموعة على النحو الأتي:

المجموعة الأولى : وضع ١ مل من معلق كريات الدم الحمر + ٠,١ مل من دارئ الفوسفات الملحي (السيطرة السالبة).

المجموعة الثانية : وضع١ مل من معلق كريات الدم الحمر + ٠,١ مل من بيروكسيد الهيدروجين و بتركيز ١٠ مايكرومول/لتر (السيطرة الموجبة).

المجموعة الثالثة : وضع ١ مل من معلق كريات الدم الحمر + ٠,١ مل من البروبوفول و بتركيز ٢٥ مايكرومول/لتر .

المجموعة الرابعة : وضع ١ مل من معلق كريات الدم الحمر + ٠,١ مل من البروبوفول و بتركيز ٥٠ مايكرومول/لتر.

المجموعة الخامسة : وضع ١ مل من معلق كريات الدم الحمر + ٠,١ مل من البروبوفول و بتركيز ١٠٠ مايكرومول /لتر.

بعد ذلك تم حضن الأنابيب كافة بالحمام المائي و بدرجة ٣٧ درجة مئوية لمدة ساعة و بعد الحضن تم إضافة ٠,١ مل من بيروكسيد الهيدروجين بتركيز ١٠ مايكرومول/لتر إلى الأنابيب كافة ثم حضنت الأنابيب لمدة ساعة أخرى في الحمام المائي بدرجة ٣٧ درجة مئوية ثم أضيف ٢مل من دارئ الفوسفات الملحي إلى العينات كافة ثم فصلت بجهاز الطرد المركزي ٣٠٠٠ دورة/دقيقة لمدة ١٥ دقيقة و بعد ذلك اخذ الراشح و تم قياس الامتصاص الضوئي على طول موجي قدره ٥٤٠ نانوميتر .

التجربة العاشرة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت وخميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية في بلازما دم الأفراخ

تم استخدام ٢٤ فرخاً بعمر ٧-٨ أيام و قسمت بصورة عشوائية على ثلاث مجاميع شملت كل مجموعة ٨ أفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأولى (السيطرة): حقنت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في الخلب.

المجموعة الثانية: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثالثة: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

جمعت عينات الدم من الأفراخ في كل مجموعة بعد ٢٠ ساعة من الحقن و تم فصل البلازما وحفظت العينات مجمدة بدرجة حرارة -١٨مْ لحين إجراء القياسات الكيموحيوية عليها.

التجربة الحادية عشرة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز أيونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ

تم استخدام ٢٨ فرخاً بعمر ٧-٨ أيام و قسمت بصورة عشوائية على أربع مجاميع شملت كل مجموعة ٧ أفراخ وكما يأتي:

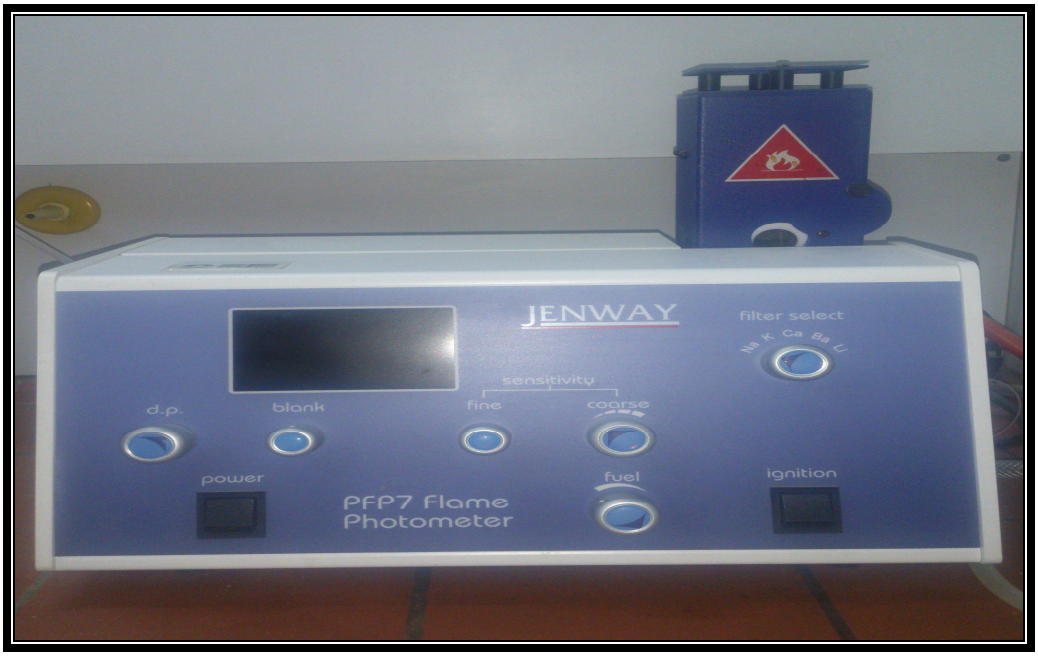
المجموعة الأولى (السيطرة): حقنت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في الخلب.

المجموعة الثانية: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ٥ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثالثة: تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الرابعة :تم حقن الأفراخ بالبروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب

تم أخذ بلازما دم أفراخ الدجاج في المجاميع كافة بعد أربع ساعات من الحقن لقياس تركيز أيونات الصوديوم و البوتاسيوم فيها وذلك باستخدام جهاز المطياف اللهبي Flame photometer (الشكل ٤) و استخدمت محاليل قياسية من كلوريد البوتاسيوم و كلوريد الصوديوم و تم تحضيرها بالماء المقطر زائلة الايونات Deionized water واخذ المنحنى القياسي لهذه التراكيز لقراءة تركيز ايوني الصوديوم و البوتاسيوم في البلازما من هذا المنحنى القياسي .



الشكل (٤) جهاز المطياف أللهبي

التجربة الثانية عشرة

التحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis لتأثيرات البروبوفول و الزايلازين و الكتامين

تم استخدام الورق البياني لتثبيت الجرعة المسدرة و المخدرة الوسطية للبروبوفول على المحور السيني في حين ثبتت الجرعة المسدرة و المخدرة الوسطية للكتامين أو الزايلازين على

المحور الصادي وتم الربط بين هاتين الجرعتين برسم خط قطري Diagonal line يصل بين الجرعتين . ثم حددنا الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية عند حقن الدوائين معاً (البروبوفول مع الزايلازين) أو (البروبوفول مع الكتامين) عند نسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية لكل عقار و لكل دواء ثم حددت النقطة التي تلتقي عندها الجرعتين ، فإذا وقعت هذه النقطة على الخط الواصل بين الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية لكل من المادتين لوحدهما فهذا يعني أن التداخل الدوائي هو تداخل جمعي Additive وإذا وقعت إلى الخارج من الخط (فوق الخط) فالتداخل من النوع ألتضادي Antagonistic أما إذا وقعت أسفل الخط (إلى الداخل منه) فهو تداخل تازري Synergistic وتمت الحسابات اعتماداً على التحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic analysis (Puig et al ., 1996; 2000) لفحص التداخل بين الأدوية المختلفة وللتأكد من النتيجة تم تطبيق معادلة مؤشر التداخل Interaction Index :

Y=da/Da+db/Db

Da: الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للبروبوفول لوحده .

Db: الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للزايلازين أو الكتامين لوحده.

da ,db: الجرعة المسدرة الوسطية للعقارين عند إعطائهما معا .

تم الحصول على قيمة الجرعة المسدرة الوسطية لكل عقار لوحده أو عند إعطاء العقارين معاً عن طريق الصعود والنزول (حساب قيمة الجرعة المسدرة الوسطية) فإذا كانت قيمة Y :

Y = ١ لايوجد تداخل بين العقارين (إضافة أو جمعي) (Additive) .

Y اقل من ١ التداخل بين العقارين تداخل تقوية (تآزري) (Synergism) .

Y اكبر من ١ التداخل بين العقارين تداخل تضادي (Antagonism) .

وحسبت نسبة الانخفاض في الجرعة المسدرة الوسطية باستخدام المعادلة الآتية :

نسبة الانخفاض في الجرعة المسدرة الوسطية = الجرعة المسدرة الوسطية (الأصلية) – الجرعة المسدرة الوسطية (في حالة التداخل) \ الجرعة المسدرة الوسطية (الأصلية) × ١٠٠

التجربة الثالثة عشرة

تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين

تم في هذه التجربة استخدام ٣٦ فرخا بعمر ٧- ٨ أيام وحقنت البروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم ، في الخلب و بعدها مباشرة قسمت إلى أربعة مجاميع و بواقع ٩ أفراخ لكل مجموعة و على النحو الآتي :

المجموعة الأولى : حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي (السيطرة) في العضل .

المجموعة الثانية : حقنت بالفايزوستكمين بجرعة ٠,٠٥ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل (Mimura et al ., 1990) .

المجموعة الثالثة : حقنت بالفايزوستكمين بجرعة ٠,١ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل .

المجموعة الرابعة : حقنت بالفايزوستكمين بجرعة ٠,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل .

و تم حساب فترة النوم لكل فرخ و في كل مجموعة .

التحليل الإحصائي

تم عرض البيانات بالمعدل ± الخطأ القياسي، حللت البيانات المعلمية parametric إحصائيا باستعمال اختبار تحليل One or two way analysis of variance (ANOVA) وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى L.S.D Least significant difference أما البيانات غير المعلمية Non parametric التي تمثلت بشكل مراتب (Scores) فقد استعمل برنامج Past النسخة المطورة في تحليل كافة البيانات غير المعلمية حيث عرضت البيانات لاختبار Mann-whitney أما البيانات المعلمية فقد استعمل برنامج SPSS في تحليلها، وكان مستوى الاختلاف لجميع الاختبارات عند مستوى احتمالية اقل من ٠,٠٥. (Petrie and Watson, 1999 ; Katz, 2006) .

الفصل الرابع

النتائج

التجربة الأولى

تحديد الجرع المؤثرة الوسطية ED_{50} و التي تؤدي إلى تسدير أو تسكين أو تخدير ٥٠٪ من الأفراخ باستخدام طريقة الصعود و النزول

أ-تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

كانت الجرعة المسدرة الوسطية في أفراخ الدجاج للبروبوفول عن طريق الحقن في الخلب هي ١,٨٣ ملغم /كغم من وزن الجسم و بانت على الأفراخ المحقونة بالبروبوفول علامات التسدير خلال مدة ٢-٣ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن تدلي الرأس إلى الأمام والرنح و الوقوف ساكنا وتهدل الأجنحة وإغماض العينين و الارتجاف و سرعة التنفس (الجدول ١).

ب -تحديد الجرعة المسكنة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

كانت الجرعة المسكنة الوسطية من الألم للبروبوفول والتي تؤدي إلى تسكين الألم في ٥٠ ٪ من الأفراخ هي ٢,٢١ ملغم/كغم في الخلب ، وتراوحت الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن بالبروبوفول ٩-١٣ وزادت لتصبح ١٠-١٥بعد الحقن بالبروبوفول (الجدول ٢).

ج- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

كانت الجرعة المخدرة الوسطية في أفراخ الدجاج للبروبوفول عن طريق الحقن في الخلب هي٥,٧١ ملغم /كغم من وزن الجسم و بانت على الأفراخ المحقونة بالبروبوفول علامات التخدير وخلال مدة ٢-٣ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن النوم و الرقود على عظم القص و فقدان منعكس تصحيح الجسم (الجدول ٣).

الجدول (١) : تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب

القياسات	النتيجة
الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول	١,٨٣ ملغم /كغم ,داخل الخلب
مدى الجرعة	٢- ١,٧٥ = ٠,٢٥ ملغم /كغم
الجرعة الأولية	٢ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٢ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	٠,٢٥ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٥ (xoxox)
مدى وقت ظهور علامات التسدير	٢- ٣ دقيقة
مدى مدة علامات التسدير	٦-٧ دقيقة
علامات التسدير	نفوش الريش وإغماض العينين والخمول وتدلي الرأس و الوقوف ساكنا و سرعة التنفس .

X : ظهور علامات التسدير

O : عدم ظهور علامات التسدير

الجدول (٢): تحديد الجرعة المسكنة الوسطية من الألم للبروبوفول في أفراخ الدجاج

القياسات	النتيجة
الجرعة المسكنة الوسطية من الألم للبروبوفول	٢,٢١ ملغم/كغم في الخلب
مدى الجرع	٢,٥- ٢ = ٠,٥ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٢ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٢,٢٥ ملغم/كغم
مقدار الزيادة أو النقصان في الجرعة	٠,٢٥ ملغم/كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (OOXXOX)
الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن (فولت)	٩-١٣
الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن (فولت)	١٠-١٥

تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن البروبوفول

X : التسكين من الألم

O : عدم التسكين من الألم

الجدول (٣) : تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب

القياسات	النتيجة
الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول	٥,٧١ ملغم /كغم ,داخل الخلب
مدى الجرعة	٧- ٥=٢ملغم /كغم
الجرعة الأولية	٥ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٧ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	١ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٥ (xooox)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٢- ٣ دقيقة
مدى مدة التخدير	٦-٩ دقيقة
علامات التخدير	الرقود على عظم القص و النوم و فقدان منعكس تصحيح الجسم

X : تخدير الأفراخ .

O : عدم تخدير الأفراخ .

التجربة الثانية

تحديد الجرعة المميتة الوسطية LD_{50} للبروبوفول في أفراخ الدجاج باستخدام طريقة الصعود والنزول عن طريق الحقن في الخلب

كانت الجرعة المميتة الوسطية في أفراخ الدجاج للبروبوفول عن طريق الحقن في الخلب هي ٥٧,٢٢ ملغم /كغم من وزن الجسم و أظهرت الأفراخ المحقونة بالبروبوفول علامات التسمم خلال مدة ١-١,٥ دقيقة من الحقن (الجدول ٤) و كانت العلامات متمثلة بزيادة في سرعة التنفس في البداية و نفوش الريش و الوقوف ساكنا و الرقود على عظم القص و فقدان منعكس تصحيح الجسم و بطئ التنفس و صعوبته ثم الموت .

التجربة الثالثة

أ-تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح

سّبب البروبوفول بجرعة ٠,٥ و ١ ملغم/كغم عن طريق الحقن في الخلب انخفاضاً في النشاط الحركي لأفراخ الدجاج داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق من الاختبار بعد ساعة من الحقن وتمثل ذلك بزيادة معنوية في المدة التي يستغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي مقارنةً بقيمة مجموعة السيطرة فضلاً عن انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الأفراخ بكلتا القدمين و عدد محاولات القفز خارج الصندوق و مرتبة الصياح مقارنة بقيمة مجموعة السيطرة (الجدول ٥) وكانت أعلى نسبة لأفراخ الدجاج التي لم تتحرك في الميدان المفتوح (١٠٠%) في الأفراخ المحقونة بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب بعد ساعة من الحقن. في حين بعد ساعتين من الحقن سبب البروبوفول بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب انخفاضاً في النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح تمثل بزيادة معنوية في المدة التي يستغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي مقارنةً بقيم مجموعة السيطرة فضلاً عن انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الأفراخ بكلتا القدمين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة المحقونة بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم (الجدول ٥) .

ب- تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في الاستجابة لاختبار عدم الحركة الشَدي في أفراخ الدجاج

في اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي أدى حقن البروبوفول إلى ارتفاع معنوي في مدة بقاء الأفراخ ساكنة بعد ساعة (بشكل معتمد على الجرعة) أو ساعتين من الحقن مقارنة مع قيم مجموعة السيطرة (الجدول ٥) .

الجدول (٤) : تحديد الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالخلب

القياسات	النتيجة
الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول	٥٧,٢٢ ملغم /كغم ,داخل الخلب
مدى الجرعة	١٠٠-٤٠=٦٠ ملغم /كغم
الجرعة الأولية	١٠٠ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٤٠ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	٢٠ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (xxoxxo)
مدى وقت ظهور علامات التسمم	١- ١,٥ دقيقة
علامات التسمم	نفوش الريش وإغماض العينين والخمول وتدلي الرأس والترنح والرقود على عظم القص و زيادة سرعة التنفس ثم الموت

X : موت الفرخ خلال ٢٤ ساعة .

O : بقاء الفرخ حيا خلال ٢٤ ساعة.

الجدول(٥) : تأثير جرع تحت المسدرة من البروبوفول في السلوك العصبي و النشاط الحركي للأفراخ داخل الميدان المفتوح

جرعة البروبوفول (ملغم/كغم)	وقت اخذ القياسات (ساعة)	المدة التي استغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي (ثانية)	عدد المربعات المقطوعة	عدد محاولات القفز خارج الصندوق	مرتبة النقر	مرتبة الصياح	عدد مرات التغوط	عدد الأفراخ المتحركة	اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي (ثانية)
	القياسات السلوكية داخل الميدان المفتوح / خلال ثلاث دقائق								
السيطرة	١	٢٧,٠±٢,٤	١٥,٤±٢,١	١,٧ ± ٠,٨	٠,٧±٠.٢	٢,٨±٠,١	١,٢±٠,١	٩/٩	٤,٣±٠,٩١
٠,٥	١	٧٦,٣±٢٠,٩*	٢,٨±١,١*	٠,٨ ± ٠,٤	٠.٠±٠.٠	١,٢±٠,١*	٠,١±٠,١*	٩/٦	٢٣,٨±٣,٥ *
١	١	لا توجد حركة	٠,٠±٠,٠*	٠,٠±٠,٠*	٠.٠±٠.٠	٠,٧ ± ٠,٧*أ	٠,٩ ± ٠,١أ	٩/٠	٧٠,٣ ± ١٧,٤*أ
السيطرة	٢	٩٧,٤ ±١٩,٥	٥,٣ ± ١,٦	٠,٢ ± ٠,١	٠,٠±٠,٠	٢,٠ ± ٠,٢	٠,٢ ± ٠,٢	٩/٨	٤,٤ ± ٠,٨
٠,٥	٢	٨٧,١± ٢٣,٢	٢,٠ ± ١,٩	٠,٠±٠,٠	٠,٠±٠,٠	١,١ ± ٠,١*	٠,٦ ± ٠,٢	٩/٦	٢٤,٠ ± ٣,٨ *
١	٢	٢٥,٧ ±٥,٩ *أ	١١,٣ ± ٢,٤*أ	٤,٤ ± ١,٢	٠,٠±٠,٠	٢,٣ ± ٠,٢	٠,٢ ± ٠,١	٩/٩	٣٠,٤ ± ٤,٨*

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٩) أفراخ/ مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند الوقت نفسه عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المحقونة بالبروبوفول و بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ج- إحداث التحمل للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول

أدى حقن البروبوفول إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم و زيادة معنوية في مدة النوم للأفراخ المعاملة بالبروبوفول في اليوم الرابع من الحقن مقارنة مع اليوم الأول من الحقن و كان اليوم الثامن من الحقن مؤشرا لزيادة معنوية في وقت بدء النوم و انخفاض معنوي لمدة النوم للأفراخ المعاملة بالبروبوفول بالمقارنة باليوم الرابع من الحقن(الجدول ٦أ).

في تجربة التحدي الدوائي تم استخدام مجموعة سيطرة(حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي) و المجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب لمدة ثمانية أيام متتالية و أدى حقن الكتامين بجرعة ٢٠ملغم/كغم في العضل و الزايلازين بجرعة ٥ملغم/كغم إلى انخفاض معنوي في مدة بدء النوم و زيادة معنوية في مدة النوم للأفراخ المعاملة بالبروبوفول بجرعة ١٠ملغم/كغم في الخلب مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٦ب).

د- تأثير البروبوفول في سلوك التعود في أفراخ الدجاج

أدى حقن البروبوفول في اليوم الأول و بجرع ٠,٥ و ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب انخفاضاً في النشاط الحركي لأفراخ الدجاج داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق من الاختبار بعد ساعة من الحقن وتمثل ذلك بزيادة معنوية في المدة التي يستغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي مقارنةً بقيم مجموعة السيطرة (الجدول ٧) فضلاً عن انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الأفراخ بكلتا القدمين و عدد محاولات القفز خارج الصندوق و مرتبة الصياح مقارنة بقيم مجموعة السيطرة (الجدول ٧) وكانت أعلى نسبة لأفراخ الدجاج التي لم تتحرك في الميدان المفتوح (٢٥٪) في الأفراخ المحقونة بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب بعد ساعة من الحقن وسبب البروبوفول بجرعة ١ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب ارتفاعاً معنوياً في مدة بقاء الأفراخ ساكنة بعد ساعة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٧).

و في اليوم الثاني سبب البروبوفول انخفاضا معنويا في النشاط الحركي لأفراخ الدجاج داخل الميدان المفتوح خلال ٣ دقائق من الاختبار بعد ساعة من الحقن و تمثل ذلك بزيادة معنوية في المدة التي يستغرقها الفرخ للتحرك من المربع الوسطي مقارنةً بقيم مجموعة السيطرة (الجدول ٧) .فضلاً عن انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الأفراخ بكلتا القدمين بشكل معتمد على الجرعة و عدد محاولات القفز خارج الصندوق و مرتبة الصياح مقارنة بقيم مجموعة

السيطرة (الجدول ٧) وكانت هناك زيادة معنوية في عدد مرات التغوط بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٧) وكانت أعلى نسبة لأفراخ الدجاج التي لم تتحرك في الميدان المفتوح (٢٥٪) في الأفراخ المحقونة بجرعة ١ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب بعد ساعة من الحقن وسبب البروبوفول بجرع ٠,٥ و ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى ارتفاع معنوي في مدة بقاء الأفراخ ساكنة بعد ساعة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة(الجدول٧) و في اليوم الثالث سبب البروبوفول بجرع ٠,٥ و ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى انخفاض معنوي في مدة بقاء الأفراخ ساكنة بعد ساعة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة(الجدول٧) و في اليوم الرابع و الخامس لم يؤثر البروبوفول بجرع ٠,٥ و ١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب في النشاط الحركي للأفراخ .

و عموماً ظهر بأن الأفراخ قد تعودت على اختبار الميدان المفتوح و كان ذلك باختفاء التأثير الدوائي في اليومين الرابع و الخامس من الاختبار (النشاط الحركي – المربعات المقطوعة) .

الجدول (٦أ) إحداث التحمل للنوم في أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول

أيام حقن البروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم في الخلب	وقت بدء النوم (دقيقة)	مدة النوم (بالدقيقة)
١	٠,٥ ±٦,٧	٠,٥ ±٨,٠
٢	٠,٣ ±٣,٨	٠,٤ ±١٣,٤
٣	٠,٤± ٦,١	١,١± ١٥,٤
٤	*٠,١ ± ٣,٢	*٠,٥ ± ١٧,٧
٥	٠,١ ± ٤,٨	٠,٤ ± ١٣,٧
٦	٠,٢٣ ± ٤,٠	٠,٧ ± ١١,٢
٧	٠,٢ ± ٤,٣	٠,٢ ± ٧,٦
٨	٠,٣ ± ٨,٢ أ	٠,٢ ± ٤,٦ أ

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٩) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا عن اليوم الأول من الحقن عند مستوى احتمالية (أ<٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا عن اليوم الرابع من الحقن عند مستوى احتمالية (أ<٠,٠٥)

الجدول(٦ب) التحدي الدوائي باستخدام الكتامين ٢٠ملغم/كغم و الزايلازين ٥ملغم/كغم

المجاميع المعاملة بالبروبوفول	مدة بدء النوم (ثانية)	مدة زمن النوم (دقيقة)	النسبة المئوية لزيادة زمن النوم
مجموعة السيطرة (المحلول الملحي الفسلجي)	١٠٠ ±١٠,٠	٦٢,٠±٤,٤	ـــــ
١٠ ملغم/كغم في الخلب لمدة ٨ أيام متتالية	٤٤,٩±٤,٤ *	٩١,١±٤,٧ *	٤٦

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٩) أفراخ/ مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة في الوقت نفسه عند مستوى احتمالية (أ<٠,٠٥)

الجدول(٧) تأثير البروبوفول في سلوك التعود في أفراخ الدجاج Habituation

	القياسات السلوكية داخل الميدان المفتوح / خلال ثلاث دقائق								اختبار الاستجابة لعدم الحركة ألشدي (ثانية)
	جرعة البروبوفول (ملغم/كغم)	المدة التي استغرقها الفرخ للتحرك في المربع الوسطي (ثانية)	عدد المربعات المقطوعة	عدد محاولات القفز خارج الصندوق	مرتبة النقر	مرتبة الصياح	عدد مرات التغوط	عدد الطيور المتحركة	
اليوم الأول	السيطرة	٢٣,١ ± ٥,١	٣٢,٨ ± ٦,٥	٢,٦ ±١,١	٠,٠ ± ٠,٠	٢,٩ ± ٠,١	١,٠ ± ٠,٠	٨/٨	٥,٤ ± ٢,٣
	٠,٥	٧٠,٥ ± ١٢,٧*	١١,٢ ± ٤,١*	٠,٥ ± ٠,٢*	٠,٠ ± ٠,٠	١,٦ ± ٠,٣*	٠,٦ ±٠,١٨*	٨/٦	٢٦,١ ±٧,١
	١	٦٠,٥ ± ٣٥,٥*	٧,٥ ± ٥,٥*أ	٠,٥ ±٠,٤*أ	٠,٠ ± ٠,٠	١.٠ ± ٠,٣*	١,٠ ±٠,٠	٨/٢	١٠٨ ±٣٠,٧*
اليوم الثاني	السيطرة	١٨,٨ ± ٣	٣١,٢ ± ٥,٤	٠,٧٥ ±٠,١٦	٠,٠ ± ٠,٠	٢,٣ ± ٠,٤	٠,٨ ±٠,٢	٨/٦	٢٢,٥ ±١٢,٩
	٠,٥	٨٠,٣ ±٣٠,٩*	٩,٨ ± ٢,٨*	٠,١ ± ٠,١٢*	٠,٠ ± ٠,٠	١,٠ ± ٠,١٨*	١,٠ ±٠,٠*	٨/٤	١٦٤,٦ ± ٤١,٣*
	١	٥٠ ± ١٥*	٧ ± ٤*أ	٠,١ ± ٠,١٢*	٠,٠ ± ٠,٠	٠,٩ ± ٠,٢*	١,٠ ±٠,٠*	٨/٢	١٦٢,٠ ± ٤٢,٨*
اليوم الثالث	السيطرة	٩٩,٨ ± ١٦,٦	٦,٤ ± ٢,٧	٠,٨ ± ٠,٤١	٠,٠ ± ٠,٠	١,٩ ± ٠,٢	٠,٥ ± ٠,٢	٨/٦	٦٨,٨ ± ٣٥,٤
	٠,٥	٥٤,٠ ± ٢٥,٥	١٤,٢ ± ٥,١	٠,٩ ± ٠,٧٤	٠,٠ ± ٠,٠	١,٤ ± ٠,٣	١,٠ ±٠,٠*	٨/٤	٢٠,٥ ±٨,٦*
	١	١٠٠,٧ ± ٢٧,٣	٥,٣ ±٢,٧	٠,٣ ±٠,٢٥*	٠,٠ ± ٠,٠	١,٦ ± ٠,٩	١,٠ ±٠,٠*	٨/٤	١٤,٠ ± ٢,٥*
اليوم الرابع	السيطرة	١٢,٣ ±١,٥	٣٦,٩ ±١,٨	٤,٣ ±٠,٧	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	٠,٨ ± ٠,٢	٨/٨	١٦,٦ ± ٦,٤
	٠,٥	١١,٦ ± ٣	٤١,٨ ±٤,١	٧,١ ±٠,٩	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	١,٠ ±٠,٠*	٨/٨	١٠ ± ٣,٦
	١	١٢,٣ ± ٢	٤٠,٣ ± ١,٩	٤,٣ ±٠,٤	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	١,٠ ±٠,٠*	٨/٨	١٢,٨ ± ٤,٦
اليوم الخامس	السيطرة	١٠,٣ ± ٠,٩	٣٥,٥ ± ٣,٥	٥,٦ ± ٠,٧٣	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	٠,٦ ±٠,٢	٨/٨	١٥,٤ ± ٥,٥
	٠,٥	١٠,٥ ±٠,٥	٤٧,٤ ± ١,٨	٦,٦ ± ٠,٩	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	١,٠ ±٠,٠*	٨/٨	٩,٥ ± ٢,٩
	١	١٠,٤ ± ١,٥	٤٤,٨ ±٢,١	٦,٤ ±٠,٧	٠,٠ ± ٠,٠	٣ ± ٠,٠	١,٠ ±٠,٠*	٨/٨	١٣,٣ ± ٣,٧

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند الوقت نفسه عند مستوى احتمال أقل من ٠,٠٥

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمال اقل من ٠,٠٥

التجربة الرابعة

أ-قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم في أفراخ الدجاج

أدى حقن البروبوفول في الأفراخ بجرعة ١و ٢و ٤ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى تسكين الألم وبنسبة ٢٥ و ٧٥ و ١٠٠ ٪ على التوالي ورافق ذلك زيادة معنوية في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالبروبوفول وزيادة معنوية في التغير في الفولتية المحفزة للألم (الجدول ٨).

ب-قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

سبب حقن الفورمالديهايد بحجم (٠,٠٥ مل) وبتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى تأثيراً مؤلماً في الأفراخ المحقونة بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) من خلال حساب المدة التي يستغرقها الفرخ لرفع الرجل اليمنى وعدد مرات رفع الرجل اليمنى والمدة التي استغرقها الفرخ لرفع الرجل اليمنى لحين إنزالها مقارنة مع المجاميع المحقونة بالبروبوفول .

سبب حقن البروبوفول بجرعة ٢ و ٤ ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب تأثيرا مسكناً من الألم و تمثل ذلك بزيادة معنوية في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع الرجل اليمنى و نقصانا معنويا في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي (السيطرة) و أدى حقن البروبوفول بجرعة ٢ ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب إلى نقصان معنوي في طول المدة التي يقوم الفرخ بها برفع قدمه اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٩).كذلك سبب حقن الفورمالديهايد بحجم (٠,٠٥ مل) وبتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى زيادة في سمك القدم مع الاحمرار في حين أدى حقن البروبوفول و بجرعة ٢ و ٤ ملغم/كغم من وزن الجسم إلى نقصان معنوي في سمك القدم اليمنى بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و بنسبة ٨٩٪ و ٨٩٪ على التوالي (الجدول ٩).

الجدول(٨) : قياس تأثير جرع مختلفة من البروبوفول لتسكين الألم المحدث بالمحفز الكهربائي في أفراخ الدجاج

البروبوفول في الخلب ملغم/كغم	التسكين من الألم ٪	الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن (فولت)	الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن (فولت)	الزيادة أو النقصان في الفولتية المحفزة للألم (فولت)
السيطرة	٠ ٨/٠	٠,٥±١١,٨	٠,٨±١٠,١	-١,٦ ± ٠,٤
١	٢٥ ٨/٢	٠,٤ ± ١١,٤	٠,٤±١١,٣	-٠,١٣±٠,٥
٢	٧٥ ٨/٦	٠,٧ ± ١٢	*٠,٧ ±١٣,٨	١,٨±٠,٧ *
٤	١٠٠ ٨/٨	٠,٣ ± ١١,٥	*٠,٩ ±١٧,٥ أ ب	٦±٠,٧ * أ ب

تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن البروبوفول

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المحقونة بالبروبوفول بجرعة ١ملغم/كغم في الخلب عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٢ ملغم/كغم في الخلب عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

الجدول (٩): قياس الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

المجاميع	المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى(بالثانية)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	أطول وقت لبقاء القدم اليمنى مرفوعة (بالثانية)	الفرق في سمك القدم اليمنى (ملم)	الفاعلية المضادة للالتهاب ٪
المحلول الملحي الفسلجي + الفورمالديهايد	١± ٠,٠	٣٠,٣± ١,٦	٨,٤±٣,٤	٠,٩±٠,٢	ـــــ
البروبوفول ٢ملغم/كغم +الفورمالديهايد	١,٦± ٠,٩ *	٢٣,٤±١,٩ *	٢,٤ ±٠,٨ *	٠,١±٠,٠٣*	٨٩
البروبوفول ٤ملغم/كغم +الفورمالديهايد	٣,٤±٠,٣* أ	١٧,٩± ١,٤ * أ	٥,٠ ±٠,٥	٠,١± ٠,٠٣*	٨٩

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالفورمالديهايد (٠,٠٥مل) في باطن القدم اليمنى عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

و تم اخذ القياسات بعد ١٥ دقيقة من حقن البروبوفول و مباشرة بعد حقن الفورمالديهايد بباطن القدم اليمنى

التجربة الخامسة

قياس التأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج

أدى حقن البروبوفول و بجرع ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في الخلب إلى نقصان معنوي في فترة بدء النوم وبشكل معتمد على الجرعة مقارنة بالمجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٥ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و زيادة معنوية في مدة النوم بالمقارنة بالمجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٥ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و كانت نسبة فقدان منعكس تصحيح الجسم للمجاميع المحقونة بالبروبوفول بجرع ٥ و١٠ و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم هي ٠٪ و ٤٤ ٪ و ١٠٠٪ على التوالي (الجدول ١٠).

التجربة السادسة

إحداث التخدير في الدجاج المعامل بالبروبوفول أو الكتامين أو الزايلازين

سبب حقن الدجاج بالبروبوفول مع الكتامين و البروبوفول مع الزايلازين و البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ١٠ و ١٠ و ٢,٥ملغم/كغم على التوالي و البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ٢٠ و ٢٠ و٥ ملغم/كغم على التوالي إلى نقصان معنوي في فترة بدء النوم وزيادة معنوية في مدة النوم بالمقارنة مع البروبوفول لوحده .

كما أدى حقن الدجاج بالبروبوفول مع الزايلازين و البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ١٠ و ١٠ و ٢,٥ملغم/كغم على التوالي و البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ٢٠ و ٢٠ و٥ ملغم/كغم على التوالي إلى نقصان معنوي في فترة بدء النوم وزيادة معنوية في مدة النوم بالمقارنة مع حقن البروبوفول و الكتامين معاً .

كما أدى حقن البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ١٠ و ١٠ و ٢,٥ملغم/كغم على التوالي إلى زيادة معنوية في وقت بدء النوم و انخفاض معنوي في مدة النوم بالمقارنة مع البروبوفول و الزايلازين معاً . في حين أدى حقن البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ٢٠و ٢٠ و ٥ ملغم/كغم على التوالي إلى انخفاض معنوي في وقت بدء النوم و ارتفاع معنوي في مدة النوم بالمقارنة مع البروبوفول مع الكتامين و الزايلازين بجرعة ٢٠ و ١٠ و ٢,٥ملغم/كغم على التوالي و حدوث هلاكات بنسبة ٦٣٪ (الجدول ١١) .

الجدول (١٠) قياس التأثير المنوم للبروبوفول بجرع مختلفة في أفراخ الدجاج

جرعة البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	وقت بدء النوم (دقيقة)	مدة النوم (بالدقيقة)	النسبة المئوية لفقدان منعكس تصحيح الجسم
٥	٧,١ ± ٠,٣	٨,٤ ± ٠,٤	٠
١٠	٤,٣± ٠,٣ *	٩,٩± ٠,٧*	٤٤
٢٠	٢,٣ ±٠,٢ * أ	٢٥,٠ ±١,٥*	١٠٠

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٩) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة البروبوفول المحقونة بجرعة ٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة البروبوفول المحقونة بجرعة ١٠ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

الجدول (١١) إحداث التخدير في الدجاج المعامل بالبروبوفول أو الكتامين أو الزايلازين

المجاميع	وقت بدء النوم (دقيقة)	مدة النوم (بالدقيقة)	النسبة المئوية لنفوق الطيور المخدرة
البروبوفول ٢٠ملغم/كغم في الخلب	٦,٨ ± ٠,٣	١٣,٨ ± ٠,٧	٠
البروبوفول ٢٠ملغم/كغم في الخلب+الكتامين ٢٠ملغم/كغم في العضل	٢,٥± ٠,٢ *	٣١,٥± ١,٠*	٠
البروبوفول ٢٠ملغم/كغم في الخلب +الزايلازين ٥ملغم/كغم في العضل	٢,٣ ±٠,٢ * أ	٧٩,٦ ±١,٦*أ	٠
البروبوفول ١٠ملغم/كغم في الخلب + الكتامين ١٠ملغم/كغم+الزايلازين ٢,٥ملغم/كغم في العضل	٣,٢± ٠,٢ * أ ب	٥٧,٥ ± ٧,٦ * أ ب	٠
البروبوفول ٢٠ملغم/كغم في الخلب + الكتامين ٢٠ملغم/كغم+الزايلازين ٥ملغم/كغم في العضل	١,٧ ± ٠,١* أ ب ج	٩٥,٠ ± ٢,٩* أب ج	٦٣

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول ٢٠بجرعة ملغم/كغم و الكتامين بجرعة٢٠ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول ٢٠بجرعة ملغم/كغم و الزايلازين بجرعة٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول و الكتامين و الزايلازين بجرعة ٢٠ و ١٠ و ٢,٥ ملغم /كغم على التوالي عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

التجربة السابعة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة

أدى حقن الأفراخ بالبروبوفول وبجرعة ١٠و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى إحداث انخفاض معنوي في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة وكانت النسبة المئوية لتثبيط مرور الحبر في الأمعاء الدقيقة ٨٤,٤ ٪ و٧٩ ٪ على التولي بعد ٣٠ دقيقة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة المحقونة بجرعة ٥ملغم /كغم من وزن الجسم، في الخلب (الجدول ١٢) .

التجربة الثامنة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج

سبب حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، في الخلب انخفاضاً معنوياً في درجة حرارة الجسم بالمقارنة مع معدل درجات الحرارة قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم و معدل الدرجات عند الإفاقة لم يغير البروبوفول من ترداد التنفس عند المقارنة بقيم ما قبل فقدان منعكس تصحيح وضع الجسم (الجدول ١٣).

الجدول (١٢) تأثير جرع مخدرة من البروبوفول في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة

جرعة البروبوفول ملغم / كغم في الخلب	النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة	النسبة المئوية لتثبيط المرور بالأمعاء الدقيقة
السيطرة	٥٤,٤ ± ٢,٨	ـــــ
٥	٤٦,٠ ± ١٠,٦	١٥
١٠	٨,٥ ± ٥,٦* أ	٨٤,٤
٢٠	١١,٤ ± ٧,٦* أ	٧٩,٠

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٥ملغم/كغم في الخلب عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

- تم قتل الأفراخ بعد تجريع الحبر ب٣٠دقيقة

الجدول (١٣) تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في درجة الحرارة و ترداد التنفس في أفراخ الدجاج

جرعة البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم		عند فقدان منعكس تصحيح الجسم		عند الإفاقة	
	درجة الحرارة (م°)	ترداد التنفس/ دقيقة	درجة الحرارة (م°)	ترداد التنفس/ دقيقة	درجة الحرارة (م°)	ترداد التنفس/ دقيقة
٥	٣٩,٨ ± ٠,١	٥٧,١ ±١,٣	٣٩,٧ ± ٠,١	٤٦,١ ± ٠,٧*	٣٩,٧ ± ٠,١	٥٧,٦ ± ١,٥
١٠	٣٩,٩ ± ٠,٢	٥٩,٤ ± ٠,٧	٣٩,٧ ± ٠,٢	٥٩,٤ ± ٠,٦	٣٩,٧ ± ٠,٢	٦٠,٣ ± ٠,٣
٢٠	٣٩,٨ ± ٠,١	٥٦,٥ ± ١,٤	٣٨,٥ ± ٠,٣ Ŧ	٨١,٣ ± ٦,٨	٣٩,١ ± ٠,٢	٦٤,٨ ± ٢,١

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٨) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

Ŧ القيمة تختلف معنويا مقارنة بمعدل القياسات قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم و عند الإفاقة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

التجربة التاسعة

أ-تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ

أدى حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم إلى زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في البلازما و نسيج الدماغ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٥ملغم/كغم و المجموعة المحقونة بجرعة ١٠ملغم/كغم في حين أدى حقن البروبوفول بالجرع أعلاه إلى زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في نسيج الكبد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة(الجدول ١٤) و تم استخدام معدل تركيز الكلوتاثيون في الكبد ضمن المجموعة الواحدة لحساب متغيرات الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون حيث أدى حقن البروبوفول بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم بعد أربع ساعات إلى زيادة في ثابت الحركية و بنسبة ٨٨٢ و ١٠٣١ و ٩٢٠٪ على التوالي و زيادة في معدل الانقلاب الفوقي بنسبة ٨٨٠ و ١٠٢٨ و ٩١٧ ٪ على التوالي و إلى نقصان في زمن الانقلاب الفوقي و بنسبة ٩٠ و ٩١ و ٩٠ ٪ بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة (الجدول ١٥) . في حين استخدمنا معدل تركيز الكلوتاثيون في الدماغ ضمن المجموعة الواحدة لحساب متغيرات الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون حيث أدى حقن البروبوفول بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم بعد أربع ساعات إلى زيادة في ثابت الحركية و بنسبة ٢٦ و ٦٠٠ و ٢٨٦٢٪ على التوالي و زيادة في معدل الانقلاب الفوقي بنسبة ٢٩ و ٦١٦ و ٢٨٩٤ ٪ على التوالي و إلى نقصان في زمن الانقلاب الفوقي و بنسبة ٢١ و ٨٦ و ٩٧ ٪ بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة (الجدول ١٦). و من الجدير بالذكر تم استخدام مجموعة سيطرة بالوقت صفر لغرض حساب متغيرات الانقلاب الفوقي وكان تركيز الكلوتاثيون في الكبد ١,٩ ±٠,١ و تركيز الكلوتاثيون في الدماغ ١,٣٨ ± ٠,٨ .

ب -تأثير البروبوفول في القدرة الكلية المضادة للأكسدة Total anti oxidant capacity

أدى حقن البروبوفول لأفراخ الدجاج بجرعة ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم ، في الخلب إلى زيادة معنوية في إجمالي القدرة المضادة للأكسدة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة بعد ١٨ ساعة من الحقن (الجدول ١٧) .

ج- قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج

قلل البروبوفول بتركيز ٢٥ و ٥٠ و ١٠٠ مايكرومول / لتر من نسبة تحلل كريات الدم الحمر و المحدث ببيروكسيد الهيدروجين (١٠ مايكرومول / لتر) و بشكل معتمد على التركيز بـ ٢٥ و ٤٩ و ٦٤ ٪ على التوالي (الجدول ١٨) .

الجدول (١٤) : تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوتاثيون في البلازما والكبد والدماغ

البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	تركيز الكلوتاثيون في البلازما مايكرو مول /غم	النسبة المئوية لزيادة تركيز الكلوتاثيون	تركيز الكلوتاثيون في الدماغ مايكرو مول/غم	النسبة المئوية لزيادة تركيز الكلوتاثيون	تركيز الكلوتاثيون في الكبد مايكرو مول /غم	النسبة المئوية لزيادة تركيز الكلوتاثيون
السيطرة	١ ± ٠,١	_____	١,٤ ± ٠,١	_____	١,٨ ± ٠,٢	_____
٥	١ ± ٠,١	_____	١,٤ ± ٠,٢	_____	*٠,٧ ± ٣,٨	١١١
١٠	١,٢ ± ٠,٢	٢٠	١,٧ ± ٠,٢	٢١	*٠,٧ ± ٤,١	١٢٨
٢٠	١,٧ ±٠,٢*أب	٧٠	٢,٦ ±٠,٤*أب	٨٦	*٠,٤ ± ٣,٩	١١٧

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٧) أفراخ/مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول بجرعة ٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول بجرعة ١٠ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

الجدول (١٥): تأثير البروبوفول في الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون في كبد أفراخ الدجاج

البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	ثابت حركية تدفق الكلوتاثيون (ساعة $^{-1}$) k Efflux rate constant	النسبة المئوية للزيادة	معدل الانقلاب الفوقي (مايكرومول /غم/ ساعة) Turnover rate	النسبة المئوية للزيادة	زمن الانقلاب الفوقي(ساعة) Turnover time	النسبة المئوية للنقصان
السيطرة	٠,١٠٩	ـــــ	٠,٢١٣	ـــــ	٩,١٧٤	ـــــ
٥	١,٠٧١	٨٨٢	٢,٠٨٨	٨٨٠	٠,٩٣٤	٩٠
١٠	١,٢٣٣	١٠٣١	٢,٤٠٤	١٠٢٨	٠,٨١١	٩١
٢٠	١,١١٢	٩٢٠	٢,١٦٨	٩١٧	٠,٨٩٩	٩٠

الجدول (١٦): تأثير البروبوفول في الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون في دماغ أفراخ الدجاج

البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	ثابت حركية تدفق الكلوتاثيون (ساعة $^{-1}$) k Efflux rate constant	النسبة المئوية للزيادة	معدل الانقلاب الفوقي (مايكرومول /غم/ ساعة) Turnover rate	النسبة المئوية للزيادة	زمن الانقلاب الفوقي (ساعة) Turnover time	النسبة المئوية للنقصان
السيطرة	٠,٠٢٣	ـــ	٠,٠٣١	ـــــ	٤٣,٤٨	ـــــ
٥	٠,٠٢٩	٢٦	٠,٠٤٠	٢٩	٣٤,٤٨	٢١
١٠	٠,١٦١	٦٠٠	٠,٢٢٢	٦١٦	٦,٢١	٨٦
٢٠	٠,٦٧٣	٢٨٢٦	٠,٩٢٨	٢٨٩٤	١,٤٨	٩٧

عدد الأفراخ(٧ – ٨) في كل مجموعة

ثابت حركية تدفق الكلوتاثيون =k

معدل الانقلاب الفوقي = Turnover rate

زمن الانقلاب الفوقي = Turnover time

$Slope = 0.434k$

$-k = Slope / 0.434$

$Turnover\ rate = (GSH)_0 \times k$

$Turnover\ time = 1/ k$

الجدول (١٧) : تأثير البروبوفول على القدرة الكلية المضادة للأكسدة

جرعة البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	القدرة الكلية المضادة للأكسدة مايكرومول/لتر	النسبة المئوية للزيادة
السيطرة	٢,١ ± ٠,٤	ـــــ
١٠	٢,٩ ± ٠,١*	٣٨
٢٠	٣,١ ± ٠,١*	٤٨

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٧) أفراخ/مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

الجدول (١٨): قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج

المجاميع المعاملة بالبروبوفول+بيروكسيد الهيدروجين (مايكرومول/لتر)	النسبة المئوية للتحلل	النسبة المئوية للحماية من التحلل
١٠+٠(السيطرة الموجبة)	٨٤ ±٥	ـــــ
١٠+٢٥	٥٩ ±١١	٢٥
١٠+٥٠	٣٥ ±٨*	٤٩
١٠+١٠٠	٢٠ ±٩*أ	٦٤

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٥) عينة /مجموعة

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبروبوفول و بيروكسيد الهيدروجين ١٠+٢٥ مايكرومول /لتر عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

التجربة العاشرة
تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة امين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت وخميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية في بلازما دم الأفراخ

أدى حقن البروبوفول و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، في الخلب زيادة معنوية في تركيز نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم تؤد جرع البروبوفول ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى أي تغييرات معنوية في تركيز الكلوكوز و نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية(الجدول ١٩) .

الجدول (١٩): تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز و نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت و نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية بعد عشرون ساعة من الحقن بالبروبوفول

جرعة البروبوفول (ملغم/كغم) في الخلب	تركيز الكلوكوز (ملغم/ ١٠٠مل بلازما)	نشاط خميرة ناقلة أمين الالنين (وحدة دولية /لتر بلازما)	نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت (وحدة دولية /لتر بلازما)	نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز (وحدة دولية/ لتر بلازما)	نشاط خميرة الفسفتاز القلوية (وحدة دولية/ لتر بلازما)
السيطرة	٣٢٠,٥ ±٤٠,٤	٤٢,٦± ٤,٠	١٨٨,٠ ± ٢,٣	٢٦٢,٨± ١٨,٩	٥٥٥,٨± ٠,٦
١٠	٢٣٨,١ ±١٨,٤	٣٥,٢ ± ٤,٠	٢١٩,٨±١٠,١*	٢٠٤,٩ ± ١٨.٢	٥١٣,٨± ٢٥,٤
٢٠	٢٢٩,٨ ±٣٤,٣	٣٧,٩ ±٤,٣	١٩٤,٢ ± ١٢,٥	٢٦٦,٩ ± ٢٠,٠	٥٣٦,٣± ٤,٢

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ(٨) أفراخ / مجموعة

* القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

التجربة الحادية عشرة

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز أيونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ

سبب حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب زيادة معنوية في تركيز أيون الصوديوم في بلازما الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٢٠).

الجدول (٢٠) :تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز أيونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ.

جرعة البروبوفول ملغم/كغم في الخلب	تركيز أيون البوتاسيوم (ملي مول/لتر)	تركيز أيون الصوديوم (ملي مول/لتر)
السيطرة	٠,٨ ± ٧	١٢,٤ ± ١٤٣,١
٥	٠,٩ ±٨,٥	٦,٧ ±١٦٢,٤
١٠	٠,٥ ±٨,٥	٨,٤ ±١٦٦,٦
٢٠	٠,٥ ±٨,٤	*٩,٥ ± ١٨٥,٧

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٧) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

التجربة الثانية عشرة

تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis لتأثيرات البروبوفول و الزايلازين و الكتامين

أ- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالزايلازين بالعضل

كانت الجرعة المسدرة الوسطية في أفراخ الدجاج للزايلازين عن طريق الحقن في العضل هي ٠,١٨ ملغم /كغم من وزن الجسم و بانت على الأفراخ المحقونة بالزايلازين علامات التسدير وخلال مدة ٢-٣ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن نفوش الريش و إغماض العينين و الخمول و تدلي الرأس و الوقوف ساكنا (الجدول ٢١).

ب-تحديد الجرعة المنومة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالزايلازين في العضل

كانت الجرعة المنومة الوسطية في أفراخ الدجاج للزايلازين عن طريق الحقن في العضل هي ٣,٨٣ملغم /كغم من وزن الجسم في العضل و بانت على الأفراخ المحقونة بالزايلازين علامات تشبه التخدير وخلال مدة ٢-٣ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن النوم و الرقود على عظم القص و فقدان منعكس تصحيح الجسم (الجدول ٢٢).

الجدول (٢١) : تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضل

لقياسات	النتيجة
الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين	٠,١٨ ملغم /كغم في العضل
مدى الجرعة	٠,٥-٠,١= ٠,٤ ملغم /كغم
الجرعة الأولية	٠,٥ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٠,٢ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	٠,١ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٨ (xxxxoxoo)
مدى وقت ظهور علامات التسدير	٢- ٣ دقيقة
مدى مدة علامات التسدير	٦-٧ دقيقة
علامات التسدير	نفوش الريش وإغماض العينين والخمول وتدلي الرأس و الوقوف ساكنا

X : ظهور علامات التسدير

O : عدم ظهور علامات التسدير

الجدول (٢٢) : تحديد الجرعة المنومة الوسطية للزايلازين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في العضل

القياسات	النتيجة
الجرعة المخدرة الوسطية للزايلازين	٣,٨٣ملغم /كغم في العضل
مدى الجرعة	٥-٣=٢ملغم /كغم
الجرعة الأولية	٥ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٤ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	١ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٦ (xxoxoo)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٢- ٣ دقيقة
مدى مدة التخدير	١٠-١٣ دقيقة
علامات التخدير	الرقود على عظم القص و النوم و فقدان منعكس تصحيح الجسم

X : تخدير الأفراخ .

O : عدم تخدير الأفراخ .

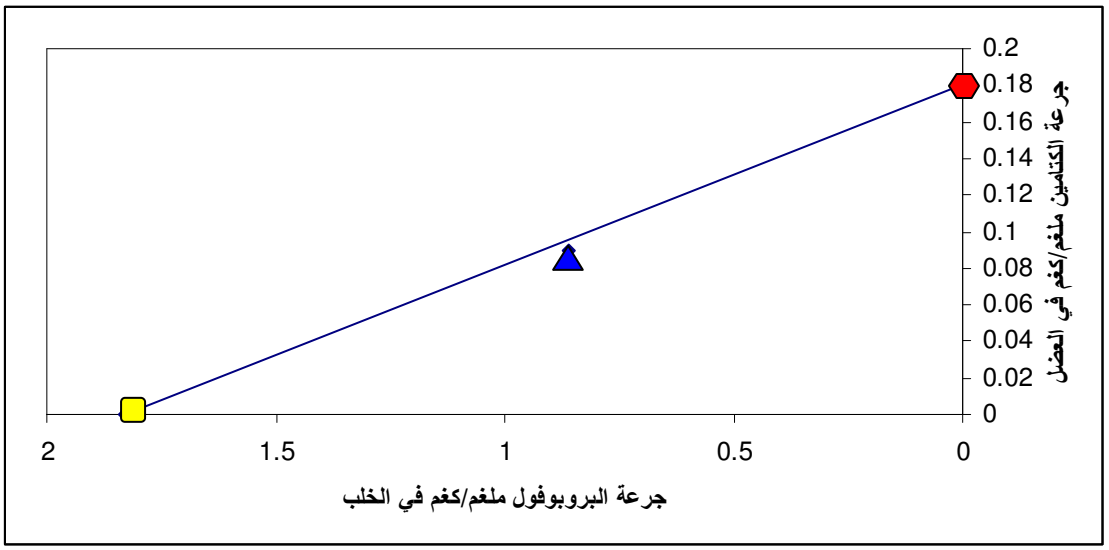
ج-تحديد الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما وباعتماد طريقة الصعود والنزول ومعرفة نوع التداخل الدوائي بينهما باستخدام تحليل الايزوبولوكرافيك ومعادلة مؤشر التداخل الدوائي

١- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج

كانت الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معاً في الأفراخ باستخدام طريقة الصعود والنزول بعد حقن جرع مختلفة من البروبوفول في الخلب والزايلازين في العضل و بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرعة المسدرة الوسطية لكل عقار ولعدد من الأفراخ هي ٠,٨٦ و٠,٠٩ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي (الجدول ٢٣) و كانت النسبة المئوية للانخفاض في مقدار الجرعة المسدرة الوسطية ٥٣ و ٥٠ ٪ على التوالي مقارنة مع إعطاء كل عقار لوحده (الجدول١ و٢١) وعند تمثيل هاتين الجرعتين على الورق البياني وباعتماد التحليل الـ Isobolographic وقعت نقطة التقائهما إلى الداخل (الأسفل) من الخط الواصل بين الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و تلك للزايلازين وعليه يكون التداخل الدوائي بين العقارين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ تداخلا تآزريا Synergism (الشكل ٥) و تأكدت النتيجة عند حساب قيمة (Y) من معادلة مؤشر التداخل وبلغت ٠,٩٧ (أي أن قيمةYاقل من ١) (الجدول ٢٣).

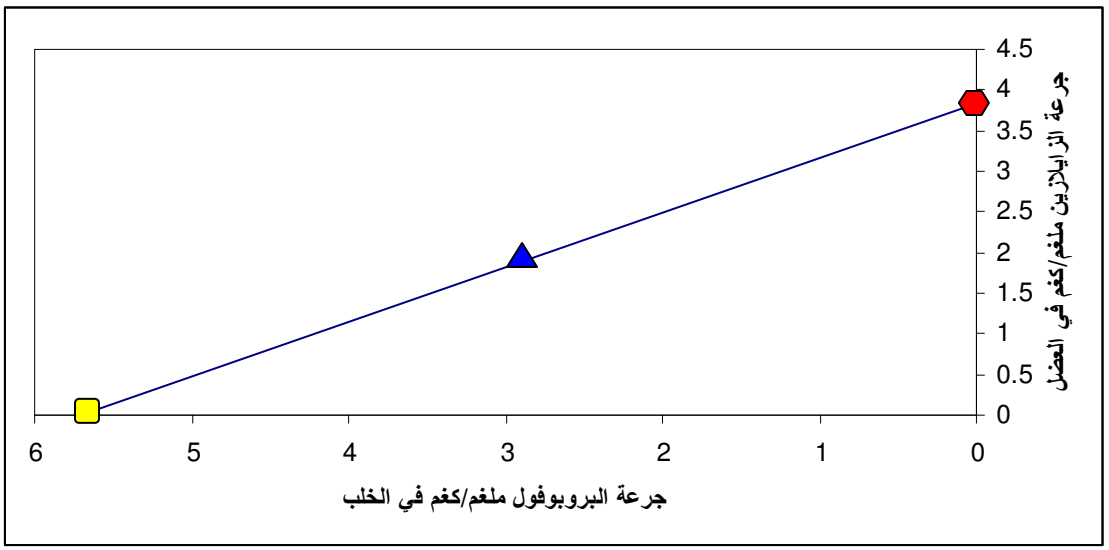
٢- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج

كانت الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا في الأفراخ باستخدام طريقة الصعود والنزول بعد حقن جرع مختلفة من البروبوفول في الخلب والزايلازين في العضل بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرع المخدرة الوسطية لكل عقار ولعدد من الأفراخ هي ٢,٩٢ و١,٩٢ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي (الجدول ٢٤) و كانت النسبة المئوية للانخفاض في مقدار الجرعة المخدرة الوسطية ٤٩ و ٥٠ ٪ على التوالي مقارنة مع إعطاء كل عقار لوحده (الجدول٣ و٢٢) وعند تمثيل هاتين الجرعتين على الورق البياني وباعتماد التحليل الـ Isobolographic وقعت نقطة التقائهما على الخط الواصل بين الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و تلك للزايلازين وعليه يكون التداخل الدوائي بين العقارين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ تداخلا جمعياً Additive (الشكل ٦) و تأكدت النتيجة عند حساب قيمة (Y) من معادلة مؤشر التداخل وبلغت ١ (الجدول ٢٤).



الشكل (٥) تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب و الزايلازين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المسدرة الوسطية لكل عقار

- الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول (١,٨٢ ملغم/كغم ، في الخلب)
- الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين (٠,١٨ملغم/كغم ، في العضل)
- (٠,٥:٠,٥) الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول ٠,٨٦ ملغم/كغم في الخلب و الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين ٠,٠٩ملغم/كغم في العضل عند إعطائهما معاً



الشكل (٦) تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والزايلازين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المخدرة الوسطية لكل عقار

- الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول (٥,٧١ ملغم/كغم ، في الخلب)
- الجرعة المنومة الوسطية للزايلازين (٣,٨٣ملغم/كغم ، في العضل)
- (٠,٥:٠,٥) الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول ٢,٩٢ ملغم/كغم في الخلب و الجرعة المنومة الوسطية للزايلازين ١,٩٢ملغم/كغم في العضل عند إعطائهما معاً

الجدول (٢٣) تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما

القياسات	النتيجة
الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول	٠,٨٦ ملغم/كغم , في الخلب
مدى الجرعة	١-٠,٦ =٠,٤ملغم/كغم
الجرعة الأولية	١ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٠,٦ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٠,٢ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥ (oxxxo)
نسبة الانخفاض في الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول	٥٣ ٪
الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين	٠,٠٩ ملغم/كغم , في العضل
مدى الجرعة	٠,١-٠,٠٦ =٠,٠٤ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٠,١ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٠,٠٦ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٠,٠٢ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥ (oxxxo)
مدى وقت ظهور علامات التسدير	٣- ٥ دقيقة
مدى مدة التسدير	١٠-١٢ دقيقة
نسبة الانخفاض الجرعة المسدرة الوسطية للزايلازين	٥٠ ٪
العلامات	نفوش الريش و إغماض العينين و رقود و تهدل الأجنحة.
قيمة Y	٠,٩٧

X : ظهور علامات التسدير

O : عدم ظهور علامات التسدير

الجدول (٢٤) تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الزايلازين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما

القياسات	النتيجة
الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول	٢,٩٢ ملغم/كغم , في الخلب
مدى الجرعة	٣-٢=١ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٣ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٣ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	١ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥ (xoxoo)
نسبة الانخفاض في الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول	٤٩ ٪
الجرعة المخدرة الوسطية للزايلازين	١,٩٢ ملغم/كغم , في العضل
مدى الجرعة	٢-١=١ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٢ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٢ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	١ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥ (xoxoo)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٤- ٥ دقيقة
مدى مدة التخدير	٢٨-٣٠ دقيقة
نسبة الانخفاض الجرعة المخدرة الوسطية للزايلازين	٥٠ ٪
العلامات	الرقود على عظم القص و النوم و فقدان منعكس تصحيح الجسم
قيمة Y	١

X : تخدير الأفراخ .

O : عدم تخدير الأفراخ .

د- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالكتامين في العضل

كانت الجرعة المسدرة الوسطية في أفراخ الدجاج للكتامين عن طريق الحقن في العضل هي ٥,٣٩ ملغم /كغم من وزن الجسم و ظهرت على الأفراخ المحقونة بالكتامين علامات التسدير وخلال مدة ٢-٣ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن نفوش الريش و إغماض العينين و الخمول و تدلي الرأس و الوقوف ساكنا (الجدول ٢٥).

ز-تحديد الجرعة المخدرة الوسطية في الأفراخ المحقونة بالكتامين في العضل

كانت الجرعة المخدرة الوسطية في أفراخ الدجاج للكتامين عن طريق الحقن في العضل هي ١٢,٢٤ملغم /كغم من وزن الجسم في العضل و ظهرت على الأفراخ المحقونة بالكتامين علامات التخدير وخلال مدة ٤-٥ دقيقة من الحقن وكانت العلامات عبارة عن النوم و الرقود على عظم القص و فقدان منعكس تصحيح الجسم (الجدول ٢٦).

الجدول (٢٥) : تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن بالعضل

القياسات	النتيجة
الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين	٥,٣٩ ملغم /كغم ,في العضل
مدى الجرعة	٨-٦=٢ ملغم /كغم
الجرعة الأولية	٦ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	٦ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	٢ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٥ (xooxx)
مدى وقت ظهور علامات التسدير	٢- ٣ دقيقة
مدى مدة علامات التسدير	٦-٧ دقيقة
علامات التسدير	نفوش الريش وإغماض العينين والخمول وتدلي الرأس و الوقوف ساكنا

X : ظهور علامات التسدير

O : عدم ظهور علامات التسدير

الجدول (٢٦) : تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين في أفراخ الدجاج عن طريق الحقن في العضل

القياسات	النتيجة
الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين	١٢,٢٤ملغم /كغم ,في العضل
مدى الجرعة	١٤-١٠=٤ملغم /كغم
الجرعة الأولية	١٠ ملغم /كغم
الجرعة النهائية	١٤ ملغم /كغم
مقدار الزيادة والنقصان في الجرعة	٢ ملغم /كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	٥ (oxoox)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٤- ٥ دقيقة
مدى مدة التخدير	٩-١٠ دقيقة
علامات التخدير	الرقود على عظم القص و النوم و فقدان منعكس تصحيح الجسم

X : تخدير الأفراخ .

O : عدم تخدير الأفراخ .

س-تحديد الجرعة المسدرة أو المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين وباعتماد طريقة الصعود والنزول ومعرفة نوع التداخل الدوائي بينهما باستخدام التحليل الايزوبولوكرافيك ومعادلة مؤشر التداخل الدوائي

١- تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج

كانت الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا في الأفراخ باستخدام طريقة الصعود والنزول بعد حقن جرع مختلفة من البروبوفول في الخلب و الكتامين في العضل بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرع المسدرة الوسطية لكل عقار ولعدد من الأفراخ هي ٠,٦٣ و٢,٦٣ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي (الجدول ٢٧) إي أنهما انخفضا بنسبة ٦٦ و ٥١ ٪ على التوالي مقارنة مع إعطاء كل عقار لوحده (الجدول١ و٢٥) وعند تمثيل هاتين الجرعتين على الورق البياني وباعتماد التحليل الـ Isobolographic وقعت نقطة التقائهما إلى الداخل (الأسفل) من الخط الواصل بين الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و تلك للكتامين وعليه يكون التداخل الدوائي بين البروبوفول والكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ تداخلا تآزريا Synergism (الشكل ٧). و تأكدت النتيجة عند حساب قيمة (Y) من معادلة مؤشر التداخل وبلغت ٠,٨٣ (أي أن قيمةYاقل من ١) (الجدول ٢٧).

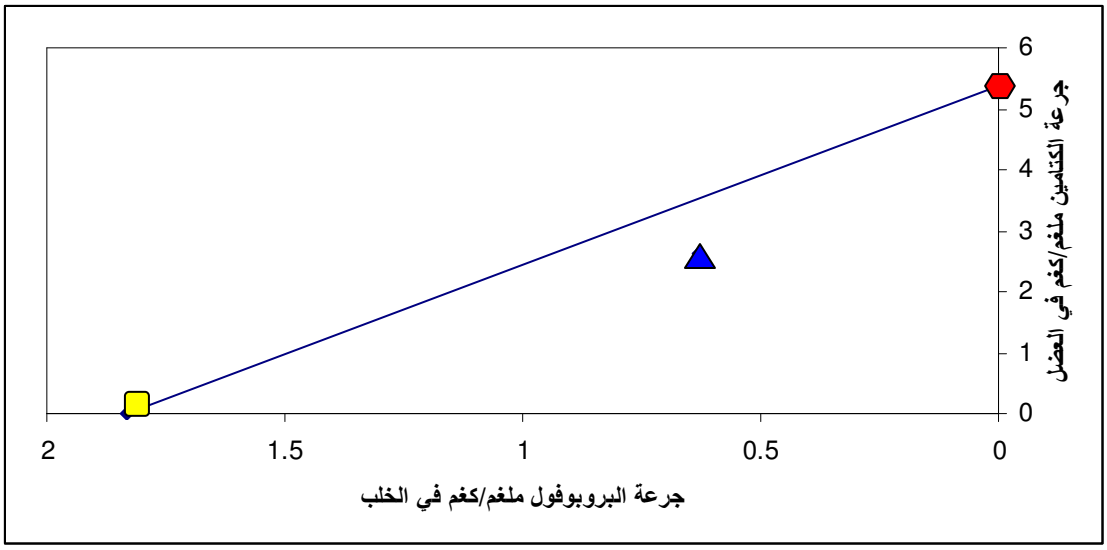
٢- تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معاً بنسبة ٠,٥:٠,٥ في أفراخ الدجاج

كانت الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا في الأفراخ باستخدام طريقة الصعود والنزول بعد حقن جرع مختلفة من البروبوفول في الخلب والكتامين في العضل بنسبة ٠,٥:٠,٥ من الجرع المخدرة الوسطية لكل عقار ولعدد من الأفراخ هي ٤,١٢ و٨,١٢ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي (الجدول ٢٨) إي أنهما انخفضا بنسبة ٢٨ و ٣٤ ٪ على التوالي مقارنة مع إعطاء كل عقار لوحده (الجدول٣ و٢٦) وعند تمثيل هاتين الجرعتين على الورق البياني وباعتماد التحليل الـ Isobolographic وقعت نقطة التقائهما إلى الخارج (الأعلى) من الخط الواصل بين الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و تلك للكتامين وعليه يكون التداخل الدوائي بين البروبوفول والكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ تداخلا تضاديا Antagonism (الشكل ٨) و تأكدت هذه النتيجة عند حساب قيمة (Y) من معادلة مؤشر التداخل وبلغت١,٤ (أي أن Y أكثر من ١) (الجدول ٢٨) .

التجربة الثالثة عشرة

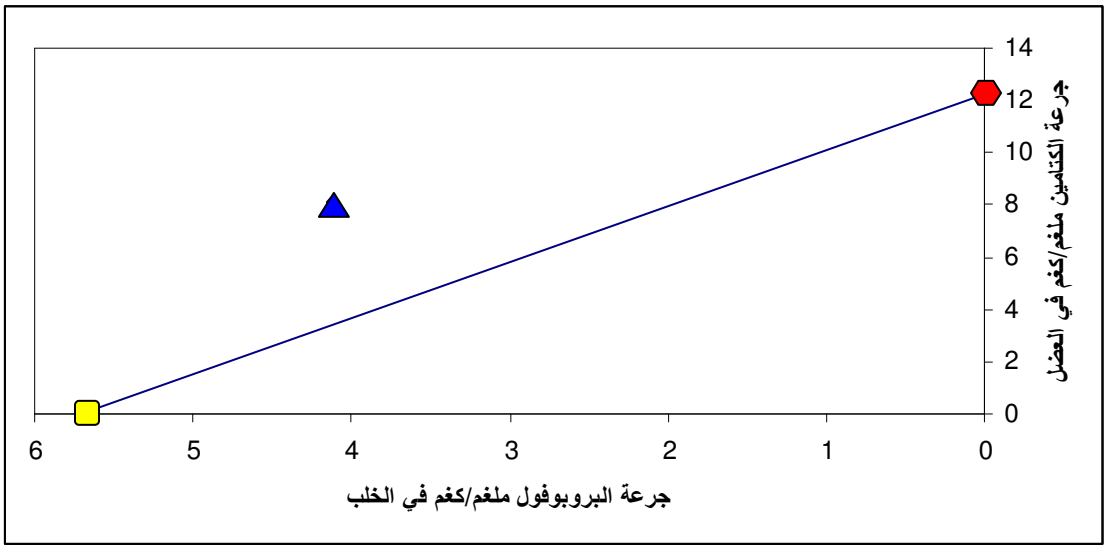
تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين

كان الفايزوستكمين ذو تأثير ضاد للفعل المخدر للبروبوفول عند حقنه بالعضل و بجرع ٠,٠٥ و ٠,١ و٠,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم بعد فقدان منعكس تصحيح الجسم للأفراخ المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب حيث سبب انخفاضا معنويا بمدة النوم و بنسبة ٢٣٪ و٥٦ ٪ و ٨٣ ٪على التوالي و بشكل معتمد على الجرعة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و سبب الفايزوستكمين الموت للأفراخ و بنسبة ٧٨٪ و ١٠٠٪ على التوالي بجرعة ٠,١ و ٠,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل(الجدول ٢٩) .



الشكل (٧) تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والكتامين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المسدرة لكل عقار

- الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول (١,٨٣ ملغم/كغم ,في الخلب)
- الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين (٥,٣٩ملغم/كغم , في العضل)
- (٠,٥:٠,٥) الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول ٠,٦٣ ملغم/كغم في الخلب , الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين ٢,٦٣ملغم/كغم في العضل عند إعطائهما معاً



الشكل (٨) تحديد التداخل الدوائي ونوعه بين البروبوفول المحقون في الخلب والكتامين المحقون في العضل بنسبة (٠,٥:٠,٥) من الجرعة المخدرة لكل عقار

- الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول (٥,٧١ ملغم/كغم ,في الخلب)
- الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين (١٢,٢٤ملغم/كغم , في العضل)
- (٠,٥:٠,٥) الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول ٤,١٢ ملغم/كغم في الخلب , الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين ٨,١٢ ملغم/كغم في العضل عند إعطائهما معاً

الجدول (٢٧) تحديد الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما

القياسات	النتيجة
الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول	٠,٦٣ ملغم/كغم , في الخلب
مدى الجرعة	١-٠,٦=٠,٤ملغم/كغم
الجرعة الأولية	١ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٠,٦ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٠,٢ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥(xoxxx)
نسبة الانخفاض في الجرعة المسدرة الوسطية للبروبوفول	٦٦ ٪
الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين	٢,٦٣ ملغم/كغم ، في العضل
مدى الجرعة	٣-٢,٦=٠,٤ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٣ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٢,٦ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	٠,٢ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥ (xoxxx)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٤- ٥ دقيقة
مدى مدة التخدير	٢٨-٣٠ دقيقة
نسبة الانخفاض الجرعة المسدرة الوسطية للكتامين	٥١ ٪
العلامات	نفوش الريش و إغماض العينين و رقود و تهدل الأجنحة.
قيمة Y	٠,٨٣

X : ظهور علامات التسدير

O : عدم ظهور علامات التسدير

الجدول (٢٨) تحديد الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول و الكتامين عند إعطائهما معا بنسبة ٠,٥:٠,٥ و نوع التداخل بينهما

القياسات	النتيجة
الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول	٤,١٢ ملغم/كغم , في الخلب
مدى الجرعة	٥-٣=٢ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٣ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٥ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	١ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥(oxoox)
نسبة الانخفاض في الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول	٢٨ ٪
الجرعة المخدرة الوسطية للكتامين	٨,١٢ ملغم/كغم , في العضل
مدى الجرعة	٩-٧=٢ ملغم/كغم
الجرعة الأولية	٧ ملغم/كغم
الجرعة النهائية	٩ ملغم/كغم
مقدار الصعود والنزول في الجرعة	١ ملغم/كغم
عدد الأفراخ	٥(oxoox)
مدى وقت ظهور علامات التخدير	٤- ٥ دقيقة
مدى مدة التخدير	١٤-٢٠ دقيقة
نسبة الانخفاض بالجرعة المخدرة الوسطية للكتامين	٣٤ ٪
العلامات	الرقود على عظم القص و النوم و فقدان منعكس تصحيح الجسم.
قيمة Y	١,٤

X : تخدير الأفراخ .

O : عدم تخدير الأفراخ .

الجدول (٢٩) تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين

جرعة الفايزوستكمين ملغم /كغم في العضل عند فقدان منعكس تصحيح الجسم للأفراخ المحقونة بالبروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم في الخلب	مدة النوم (دقيقة)	النسبة المئوية لانخفاض مدة النوم	النسبة المئوية للموت
السيطرة	١٩,٦ ± ٠,٦	ـــــ	٩/٠ ٪٠
٠,٠٥	١٥ ± ٠,٥*	٢٣	٩/٠ ٪٠
٠,١	٨,٦ ± ٠,٤* أ	٥٦	٩/٧ ٪٧٨
٠,٢	٣,٣± ٠,٣* أب	٨٣	٩/٩ ٪١٠٠

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٩) أفراخ/ مجموعة

* القيمة تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة في الوقت نفسه عند مستوى احتمال أقل من ٠,٠٥

أ القيمة تختلف معنويا عن مجموعة المحقونة بالفايزوستكمين و بجرعة ٠,٠٥ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة المحقونة بالفايزوستكمين و بجرعة ٠,١ ملغم/كغم عند مستوى احتمالية (أ < ٠,٠٥)

الفصل الخامس

المناقشة

يعد البروبوفول من أدوية التخدير المستخدمة في الإنسان (Smith *et al* ., 1994; Lundström *et al* ., 2010) وفي الحيوانات (Short and Bufalari, 1999; Papich, 2011) و له تأثيرات مسدرة و منومة (Vasileiou *et al* ., 2009) و يتميز عن باقي المخدرات المعروفة باختلاف تركيبه الكيميائي المشابه لتركيب الالفا _توكوفيرول α- tocopherol (فيتامين هـ Vitamin E) وهذا التركيب المغاير لبقية المخدرات جعله ذا خواص مضادة للأكسدة (Giovanni *et al* ., 2006) .هناك العديد من الدراسات التي أجريت في الطيور حول التأثير المخدر للبروبوفول مثل الديك الرومي (Schumacher *et al* ., 1997) و البوم (Mikaelian, 1991) و البط (Hepp and Manlove, 2001) و الحمام (Fitzgerald and Cooper, 1990) والنعام (Langan *et al* ., 2000) و الببغاء (Langlois *et al* ., 2003) حيث أثبتت هذه الدراسات أن البروبوفول يمتاز بقصر مدة فعله و هو مرخي للعضلات فضلا عن انخفاض التأثير المثبط للجهاز القلبي الوعائي و التنفسي في تلك الأنواع من الطيور .هناك تأثيرات دوائية و سمية للأدوية المخدرة قد لا تكون لها علاقة بعملية التخدير كالتأثير على الذاكرة أو النشاط الحركي أو السلوك وتأثيرات كيميائية حياتية (; Lundstro¨m *et al* ., 2010 ; طاقة ،٢٠٠٦ ;داؤود ، ٢٠٠٢) و من المتوقع أن تكون للبروبوفول هذه الخاصية (Vasileiou *et al* ., 2009) . و نظراً لعدم وجود دراسات عن تأثيرات البروبوفول الدوائية و السمية في أفراخ الدجاج ارتأينا القيام بهذا البحث واعتبار هذا الحيوان ألمختبري نموذجاً لدراسة هذه الخواص للبروبوفول مع ملاحظة ووصف التأثيرات غير المخدرة و بالتالي ارتكزت دراستنا الحالية على محاور مختلفة منها :

تحديد الجرع المؤثرة الوسطية ED_{50} للبروبوفول و التي تؤدي إلى تسدير أو تسكين أو تخدير ٥٠% من الأفراخ و الجرعة المميتة الوسطية LD_{50}

تم في الدراسة و لأول مرة تحديد الجرع المؤثرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج فكانت الجرعة المسدرة الوسطية ١,٨٣ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و كانت اقل من الجرعة المسكنة الوسطية و الجرعة المخدرة الوسطية التي وجدناها و تتفق هذه النتيجة مع خواص أدوية التخدير العامة التي تبدأ بالتسدير و تنتهي بالنوم و فقدان الإحساس (Serrano-Caballero *et al* ., 2013; McKune *et al* ., 2007 ;Alves *et al* ., 2008 داؤود ، ٢٠٠٢) و لوحظ في الدراسة الحالية أن الجرعة المسكنة الوسطية التي تؤدي

إلى تسكين الألم المحدث كهربائياً في الأفراخ هي ٢,٢١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و كانت أعلى من الجرعة التي تسبب التسدير للأفراخ و هذا يتفق مع الدراسات السابقة في الجرذان التي أكدت أن التأثير المسكن للبروبوفول يعتمد على الجرعة المعطاة و لكي نصل إلى مرحلة التسكين من الألم يجب أن تكون الجرعة المحقونة أعلى من الجرعة المسببة للتسدير (Lee *et al* ., 1998 ; Orth *et al* ., 2005) .

و تم استخدام جهاز المحفز الكهربائي لفحص و قياس حدوث التسكين من الألم في أفراخ الدجاج باعتباره طريقة نوعية و كمية لقياس التسكين من الألم و تم تحديد الجرعة المسكنة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج باستخدام جهاز المحفز الكهربائي بتحفيز منطقة الجلد الواقعة تحت الجناح باعتبارها أكثر حساسية من مواقع الجسم الأخرى (داؤود ، ٢٠٠٢) و كانت استجابة الأفراخ للتأثير المسكن للبروبوفول معتمدة على الجرعة و لوحظ أن الجرعة المسكنة كانت أعلى من تلك المسدرة وكانت الجرعة المخدرة الوسطية و التي تؤدي إلى فقدان منعكس تصحيح وضع الجسم في أفراخ الدجاج هي ٥,٧١ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب و هذه الجرعة أقل من تلك التي وجدت في الفئران و الجرذان و كانت الجرعة المخدرة الوسطية هي ٥,٩ و ١٢,٩ ملغم/كغم على التوالي في الخلب (Zhou *et al* ., 2013) و قد يكون سبب الاختلاف في قيمة الجرعة المخدرة الوسطية بين الأفراخ و القوارض هو الاختلاف في نوع الحيوانات المستعملة Species variation و حساسية الأفراخ لهذا المخدر و قد وجد أن الأفراخ قد تكون حساسة أكثر من اللبائن (القوارض) عند حقنها بأدوية التخدير العام (Karen , 2003 ; Imani *et al* ., 2013).

وتم إيجاد الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول عن طريق الحقن في الخلب فكانت قيمتها ٥٧,٢ ملغم /كغم من وزن الجسم و هي مقاربة للجرعة المميتة الوسطية للعقار في الفئران ٥٣ملغم / كغم عن طريق الحقن الوريدي و ٤٢ ملغم /كغم عن طريق الحقن الوريدي للتركيبة المستحلبة للبروبوفول و كانت الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول ثنائي الصوديوم في الكلاب عن طريق الحقن الوريدي هي ٣٠ملغم/كغم من وزن الجسم (Stuart , 1989 Pharmaceuticals) في حين كانت الجرعة المميتة الوسطية في الحمام هي ٢٣ملغم/كغم من وزن الجسم و الجرعة المخدرة الوسطية ١٤,٤ ملغم/كغم من وزن الجسم (Fitzgerald and Cooper , 1990) إن الاختلاف في قيم الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول بين القوارض و الدواجن قد يرجع إلى الاختلاف في النوع و في التركيب التشريحي و الفعاليات الايضية .

وتم تسجيل علامات التسمم التي ظهرت على أفراخ الدجاج المعاملة بالبروبوفول أثناء الجرعة المميتة الوسطية خلال (١-١,٥ دقيقة) بعد الحقن و تميزت بتأثيرات مثبطة للفرخ و

حركته مثل نفش الريش وإغماض العينين والخمول والرنح ثم الرقود والموت وهذه العلامات قد تكون ناتجة عن التأثير المثبط للبروبوفول في أفراخ الدجاج على مستوى الجهاز العصبي المركزي و اعتماداً على قيم الجرعة المميتة الوسطية للبروبوفول وقيم الجرعة المخدرة الوسطية للبروبوفول في أفراخ الدجاج فقد تبين لنا بأن المؤشر العلاجي للبروبوفول كمخدر يساوي ١٠ وهذا يدل على أن البروبوفول امن بالنسبة لأفراخ الدجاج مقارنة مع الفئران و الجرذان فقد كان مؤشره العلاجي ٤,٥ و ٣,١ على التوالي (Zhou *et al* .,2013) .

يعمل البروبوفول كمخدر نتيجة لعدة آليات من ضمنها هو ارتباطه بمستقبلات الكابا GABA Gamma-Amino Butyric Acid حيث يعمل بصورة مباشرة على هذه المستقبلات من خلال إطالة زمن فتح قنوات الكلور كما أن له ألفة للارتباط بقنوات الصوديوم وغلقها (Trevor *et al* ., 2009). يعتبر التسكين والنوم الهدف الأساسي من تداخل البروبوفول في تنشيط عمل الناقل العصبي (GABA) وتداخله مع النواقل العصبية الأخرى (Krasowski *et al* ., 2002; Haeseler and Leuwer, 2003; Haeseler *et al* ., 2008). و يعمل البروبوفول أيضا من خلال تثبيط مستقبلات الأن-ميثيل-دي-اسبارتات (N-methyl-D-aspartate (NMDA و تقليل الكلوتاميت Glutamate خارج الخلية ، كما يعمل على السيطرة على ضخ الكالسيوم من خلال إبطاء فتح قنوات ايونات الصوديوم . (Kotani *et al* .,2008)

النشاط الحركي والسلوك العصبي داخل الميدان المفتوح

إن اختبار الميدان المفتوح ذو صلة وثيقة بنشاط الدماغ وقابليته في السيطرة على النشاط الحركي واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي فضلاً عن السيطرة على يقظة الحيوان ومدى انتباهه للمحيط الخارجي (Hennig *et al* ., 1984; Moser, 1991 and Cory-Slechta, 2007). و إن اختبار النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح من الاختبارات السلوكية والحركية المستخدمة بشكل واسع في قياس سلوك وفعالية النشاط الحركي للحيوانات المختبرية مثل الفئران والجرذان وأفراخ الدجاج ، وذلك لإظهار التأثيرات الكامنة Subtle effects وبالجرع الواطئة للعقارات المختلفة (خاصة الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي) (Prut and Belzung, 2003) و بما أن البروبوفول مخدر يعمل على مستوى الجهاز العصبي المركزي (Finkel *et al* ., 2012 ; Rang *et al* ., 2011) فأنه من المتوقع أن تظهر تأثيراته المثبطة في النشاط الحركي داخل الميدان المفتوح و تفاعل الطير مع محيطه وهذا الاختبار بالرغم من كونه بسيطا فأنه يعتمد أساسا على نشاط الجهاز العصبي المركزي

(Moser , 1991) وفي دراستنا الحالية تبين من تجارب النشاط الحركي داخل صندوق الميدان المفتوح بالجرعتين تحت المسدرة ٠,٥ و ١ ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب بعمر ٧-١٢ يوماً أن البروبوفول يسبب بصورة عامة تأثيراً مثبطاً للنشاط الحركي و السلوك العصبي من خلال الزيادة في المدة اللازمة لحركة الأفراخ من المربع الوسطي وقلة في عدد الخطوط المقطوعة من قبل الأفراخ وقلة في مراتب الصياح و عدد مرات التغوط مقارنة مع مجموعة السيطرة ورافق ذلك زيادة في اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي وهو الوقت اللازم لبقاء الأفراخ ساكنة. إن هذا التأثير المثبط للبروبوفول يعتقد انه بسبب التأثير المثبط للبروبوفول في الدماغ كما اسلفنا سابقاً و هذه التأثيرات توصف لأول مرة في أفراخ الدجاج لكون مثل هذه الدراسات محدودة في الطيور (Langan *et al* ., 2000) .

إن نتائج دراستنا الحالية تتفق مع الدراسات السابقة التي وصفت البروبوفول على أن له تأثيراً مثبطاً في اختبارات الفعالية الحركية في الجرذان (Michael and Michael, 2011 ;Wang *et al* ., 2011; Karen *et al* ., 2013) و في طيور السمان (Kembro *et al* ., 2012) ومن المعروف أن الأدوية التي تسبب تأثيراً مثبطاً للدماغ يتوضح من خلال قلة الفعالية الحركية للأفراخ (إبراهيم، ٢٠١٣) والقوارض (الدباغ ، ٢٠٠٤) في اختبارات النشاط الحركي والسلوك العصبي في صندوق الميدان المفتوح . بينما الأدوية المحفزة تسبب زيادة الفعالية الحركية في الأفراخ والقوارض (Cory-Slechta ,1989;Mohammad and Yakob, 1997; Cory-Slechta and Weiss , 2007; Frankel *et al* ., 2007; Tsueyoshi *et al* ., 2007) .

إن اختبارات النشاط الحركي والسلوك العصبي داخل صندوق الميدان المفتوح واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي تعطي مؤشراً واضحاً وصحيحاً لحالة الجهاز العصبي المركزي و تعد من الاختبارات الواجب إجرائها بشكل أولي للكشف عن هذه التأثيرات سواء كانت مثبطة أو محفزة للدماغ (Tilson, 1987; Wendy *et al* ., 1994; Gudev *et al* ., 2011) .

وقد تم وصف وتحديد النشاط الحركي والسلوك العصبي لأفراخ الدجاج داخل صندوق الميدان المفتوح واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي في العديد من البحوث التي تناولت تأثيرات المخدرات و المسدرات المثبطة للجهاز العصبي المركزي عند إعطائها بجرع تحت المسدرة في أفراخ الدجاج (Hennig *et al* ., 1984; Marín *et al* ., 1997; Mohammad *et al* ., 2005; 2012a,b).

إحداث التحمل للنوم في أفراخ الدجاج المحقونة بالبروبوفول

تم فحص فيما إذا كان العلاج المتكرر للبروبوفول ينتج عنه التحمل أي قلة الاستجابة في تأثيره المنوم لأفراخ الدجاج و ذلك لأهمية و تزايد استخدام البروبوفول كمخدر بيطري معرض لإساءة الاستعمال و عليه فقد تمكنا في هذه الدراسة الحالية من الكشف عن التحمل للتأثير المنوم للجرعة المخدرة المتكررة و عند حقن الأفراخ بالبربوفول لمدة ٨ أيام متتالية أدى إلى التحمل للفعل المنوم للبروبوفول و هذا الظاهرة تسجل لأول مرة في أفراخ الدجاج و تتفق نتائجنا في هذه التجربة مع دراسة أجريت في الجرذان (Fassoulaki *et al* ., 1994) .

التحدي الدوائي

يعمل التحدي الدوائي على إظهار الخلل الوظيفي من خلال إحداث جهد إضافي غير متوقع على الجهاز العصبي و يعد التحدي الدوائي في حيوانات التجارب إحدى وسائل الكشف عن حساسيتها أو عدم استجابتها للأدوية و هي طريقة متبعة تكشف حساسية الطيور للأدوية المخدرة كالزايلازين والكيتامين والثايوبنتال (Osman and Mohammad, 2001 ; Mohammad and Faris , 2006) في دراستنا الحالية وجدنا نتائجنا متفقة مع الدراسات السابقة التي أثبتت إن البروبوفول من خلال تثبيطه للجهاز العصبي المركزي يعمل على زيادة التأثير المخدر للزايلازين والكيتامين من خلال زيادة مدة التسكين وطول مدة النوم في الحيوانات (Hajighahramani and Vesal , 2007; Alkattan and Helal , 2013).

كما أشارت الدراسة الحالية إلى حدوث التعود Habituation للإعطاء المتكرر للبروبوفول حيث لوحظ في هذه الدراسة إن الأفراخ قد تعودت على اختبار الميدان المفتوح و كان ذلك باختفاء التأثير الدوائي في اليومين الرابع و الخامس من الاختبار و قد يعزى السبب في ظهور التعود إلى التغييرات الحاصلة في حساسية مستقبلات الكابا و التي تنشا نتيجة لحدوث تغييرات التكييف و التهيؤ كاستجابة للتعرض و الاحتلال المستمر و لفترة طويلة لهذه المستقبلات بالأدوية المنومة أو المخدرة ., Ihmsen *et al* ., 2002; Ypsilantis *et al* (2006 و قد تكون هذه الآلية نفسها التي تسبب التحمل للفعل المخدر للبروبوفول في التجربة السابقة .

قياس الفاعلية المسكنة للألم للبروبوفول باستخدام جهاز المحفز الكهربائي

استخدم البروبوفول في هذه الدراسة في التسكين من الألم الناتج عن استخدام جهاز المحفز الكهربائي وكذلك من الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج وقد تكون آلية عمل البروبوفول على مستقبلات الكابا و الكلايسين الموجودة في الحبل الشوكي و التي تلعب دوراً مهماً في نقل الألم (Hales and Lambert, 1991; Millan, 1999; Xu , 1999) وتداخله مع هذه المستقبلات هو السبب وراء التأثير المسكن للألم فضلاً عن آليته في غلق قنوات الصوديوم (Dong and Xu , 2002) . لوحظ في هذه الدراسة أن البروبوفول بجرعة ١ و ٢ و ٤ ملغم/كغم في الخلب عمل على تسكين الألم في أفراخ الدجاج الناتج من التحفيز الكهربائي باستخدام جهاز المحفز الكهربائي إذ زادت قيم الفولتية المحفزة للألم بعد حقن البروبوفول في أفراخ الدجاج عند مقارنتها مع قيمها قبل حقن البروبوفول و هذه النتيجة تسجل لأول مرة في أفراخ الدجاج.

الفاعلية المسكنة و المضادة للالتهاب للبروبوفول ضد الألم و الالتهاب المحدث عن حقن الفورمالديهايد في قدم الأفراخ المحقونة بالبروبوفول

جرى في هذه الدراسة تسكين الألم في القدم اليمنى والتقليل من سُمكْ القدم لأفراخ الدجاج نتيجة حقن الفورمالديهايد تاكيداً للمعلومات حول التأثير المسكن للألم للبروبوفول ، يستخدم اختبار الفورمالديهايد لمعرفة وتقييم الاستجابة للألم و الالتهاب في الحيوانات المختبرية التي عادة ما تكون الفئران والجرذان نتيجة حدوث تخريش أو جروح للأنسجة ; Abbott , 1990) (Abbott *et al* ., 1994 . استخدمنا في دراستنا الحالية أفراخ الدجاج كنموذج لعرض وتوضيح تأثير الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد . سجل الفورمالديهايد تأثيرا مؤلما من خلال الزيادة في المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى وزيادة في عدد مرات رفع القدم اليمنى مع زيادة في المدة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى. وجاءت هذه النتائج متفقة مع الدراسات السابقة في الفئران والجرذان (Wang *et al* ., 2004; Nishiyama *et al* ., 2004; Ji *et al* ., 2013) إن الفورمالديهايد يسبب الألم بمرحلتين المرحلة الأولى وهي مرحلة التأثير المباشر للمحفز المؤلم وتحدث مباشرة بعد الحقن أما المرحلة الثانية تحدث بعد فترة الإحساس بالألم التي يحدث فيها الالتهاب (Dubisson and Dennis , 1997; Jourdan *et al* ., 1997) . كما سبب الفورمالديهايد زيادة في حجم الوذمة الناتجة عن التأثير الالتهابي للفورمالديهايد وهذا يتفق مع الدراسات السابقة التي بينت أن حقن مادة Carageenan في باطن القدم الخلفية للجرذان سبب زيادة في حجم الوذمة (Collin *et al* ., 2001 ; Zhi-Qiang *et al* ., 2004) ويمكن قياس فعالية الأدوية المضادة للالتهاب من خلال قياس تثبيط حجم الوذمة .

لوحظ إن البروبوفول بجرعة ٢ و ٤ ملغم/كغم سبب زيادة في المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى وقلل من عدد مرات رفع القدم اليمنى نتيجة تقليل الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد وتتفق نتائجنا مع الدراسة السابقة التي أثبتت للبروبوفول تأثير مسكن للألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في الجرذان (Wang *et al* ., 2004; Nishiyama *et al* ., 2004) .

سبب البروبوفول بجرعة٤,٢ ملغم /كغم نقصان في حجم الوذمة بنسب ٨٩ ٪ و ٨٩ ٪ على التوالي ويمكن أن يكون للبروبوفول دور في الفاعلية المضادة للالتهاب و هذه النتيجة تستحق زيادة البحث في نموذج القوارض . و تشير الدراسات إلى سبب التأثير المضاد للالتهاب للبروبوفول هو تثبيط البروبوفول للتصنيع الحيوي في الجسم لعامل النخر ألفا و الانترلوكين الأول بيتا و الانترلوكين السادس و تثبيط إنتاج اوكسيد النتريك Nitric oxide في البلعميات Macrophages المحفزة بواسطة متعدد السكريد الشحمي Lipopolysacchride . (Chen *et al* ., 2005)

التأثيرات المنومة للبروبوفول في أفراخ الدجاج

بينت التجربة الخامسة في الدراسة الحالية التأثيرات المخدرة للجرعة العالية من البربوفول ١٠ و ٢٠ ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب و التي أدت إلى نوم الأفراخ بشكل معتمد على الجرعة و الذي ترافق بفقدان سريع و سلس لمنعكس تصحيح وضع الجسم و دخول الأفراخ في نوم عميق و كانت نسبة فقدان منعكس تصحيح الجسم ٤٤ ٪ و ١٠٠ ٪ على التوالي و هذا يتفق مع دراسات أخرى استخدم فيها البروبوفول لإحداث النوم بطريقة معتمدة على الجرعة في الجرذان (Tung *et al* ., 2001) و الفئران ((1999 ., Irifune *et al* و في الكلاب (Morey *et al* ., 2006).

التخدير في الدجاج المعامل بالبروبوفول و الكتامين و الزايلازين

بعد أن تبين الفعل المسدر و المخدر للبروبوفول في أفراخ الدجاج و بشكل فاعل في التجارب السابقة و لقلة المعلومات عن تأثير البروبوفول المخدر في الدجاج البالغ (Lukasik *et al* ,. 1997) فقد تم استخدام دجاج بعمر شهرين و حقن بالبروبوفول بجرعة ٢٠ملغم/كغم في الخلب و كان وقت بدء النوم ٦,٧ دقيقة و مدة النوم ١٣,٨ دقيقة و هذه النتائج تتفق مع دراسة أجريت في الببغاء حقنت بالبروبوفول بجرعة ٥ملغم/كغم كان وقت بدء النوم ٥٠ ثانية و مدة النوم ١٥ دقيقة (Langlois *et al* ., 2003) و استخدمنا في هذه التجربة مزيج

البروبوفول و الكتامين و مزيج البروبوفول و الزايلازين و تبين لنا أن وقت بدء النوم بمزيج البروبوفول و الزايلازين هو اقصر عليه مقارنة مع مزيج البروبوفول و الكتامين و مدة النوم هي أطول بالمقارنة مع مزيج البروبوفول و الكتامين . و قد يعزى السبب إلى التأثير التازري لشادات الالفا ٢ مع البروبوفول و التي تمت دراستها في الجرذان (Alves *et al* ., 2010) و الفئران (Alves *et al* ., 2009) و الأغنام (Cullen and Reynoldson , 1993).

هناك العديد من الدراسات التي أكدت على أهمية استخدام أكثر من مخدر في التطبيقات السريرية للحصول على تخدير سلس الإحداث و الإفاقة و التقليل من التأثيرات الجانبية المصاحبة لبعض الأدوية (Lin *et al* .,1997; Wu *et al* ., 2014) .

حيث أدى مزيج البروبوفول و الزايلازين و الكيتامين عند إعطائه بنسبة ٠,٥ : ٠,٥ : ٠,٥ من قيمة الجرعة المخدرة لكل عقار إلى زيادة معنوية في فترة بدء النوم و نقصان معنوية في فترة التخدير بالمقارنة مع مزيج البروبوفول و الزايلازين و الكتامين عن إعطائه بنسبة ١:١:١ من قيمة الجرعة المخدرة لكل عقار و سبب هذا المزيج الهلاكات و بنسبة ٦٣٪ نتيجة لحصول حالة التسمم و هذه النتيجة تسجل لأول مرة في النشريات العلمية و هناك دراسة تشير إلى إمكانية استخدام مزيج البروبوفول و الكتامين و الزايلازين في الخيول (Posner *et al* .,2013) .

تأثير البروبوفول في المرور في الأمعاء الدقيقة لأفراخ الدجاج

سبب البروبوفول وبجرعة ١٠و ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب إلى إحداث انخفاض معنوي في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة فكانت النسبة المئوية لتثبيط المرور بالأمعاء الدقيقة ٨٤,٤ ٪ و٧٩ ٪ على التولي بعد ٣٠ دقيقة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة و المجموعة المحقونة بجرعة ٥ملغم /كغم من وزن الجسم في الخلب وهذا مماثل لما أشارت عليه الدراسات السابقة حول فعالية البروبوفول في التقليل من المرور في الأمعاء الدقيقة في الخنازير(Schnoor *et al* ., 2005) و في الفئران (Inada *et al* ., 2004) و في الإنسان (Lee *et al* ., 1999) و يعتقد أن آلية عمل البروبوفول كمثبط لحركة الأمعاء ناتجة من تثبيط فعل الاستيايل كولين على العضلات الملساء للأمعاء الدقيقة حيث إن آلية عمل الاسيتايل كولين تتلخص بارتباطه بالمستقبلات المسكرينية الموجودة في الأمعاء الدقيقة (Lee *et al* ., 1999) في دراسات أخرى تظهر أن البروبوفول بالجرع تحت المسدرة لايثبط حركة الأمعاء في الإنسان (Chassard *et al* ., 2002) و بالجرع تحت المسدرة في الفئران ليس لها التأثير المثبط على حركة الأمعاء (Inada *et al* ., 2004) و يزداد الفعل المثبط

لحركة الأمعاء عند خلط البروبوفول مع الافيونات أثناء التخدير Kurz and Sessler , (2003).

تأثير البروبوفول في درجة حرارة الجسم و ترداد التنفس

أدى حقن البروبوفول بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم انخفاضاً في درجة حرارة الجسم مقارنة مع قيم ما قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم و عند الإفاقة و هذا يتفق مع دراسات أجريت على الكلاب (Bayan *et al* ., 2002) و الأغنام (Zama *et al* ., 2003) و الماعز(Carroll *et al* .,1998) و الحمير (Amin and Mohammed , 2012) وعجول الجاموس (Kumar *et al* ., 2011) و لم يغير البروبوفول من ترداد التنفس عند المقارنة بقيم ما قبل فقدان منعكس تصحيح الجسم و هذه النتيجة تتفق مع دراسة أجريت في الخيول الصغيرة بإعطائها الديتوميدين و البروبوفول و الكيتامين فلم يحدث أي تغيير في ترداد التنفس و لم تتفق نتائجنا مع دراسة أجريت في الحمير(Amin and Mohammed , 2012) و الفئران (Sudo *et al* ., 2010) و عجول الجاموس (Kumar *et al* ., 2011) حيث أدى حقن البروبوفول في تلك الحيوانات إلى انخفاض في ترداد التنفس عند الشروع بالتخدير و عليه يمكن عد التأثير في درجة حرارة الجسم أحد التأثيرات الجانبية للبروبوفول و لايمكن إهمال التأثير في ترداد التنفس لأهميته الفسلجية أثناء التخدير و العمليات الجراحية و لكون العديد من البحوث تشير إلى هذا التأثير كما ذكرناه أعلاه .

قياس تركيز الكلوتاثيون

يعد الكلوتاثيون احد الدفاعات المهمة ضد الإجهاد التأكسدي (Erikson *et al* ., 2004) وفي التجربة التاسعة أثبتنا إن البروبوفول زاد من تركيز الكلوتاثيون في بلازما دم ودماغ و كبد الأفراخ بعد ٤ ساعات من حقنه وتتفق نتائجنا مع الدراسات السابقة التي أثبتت أن البروبوفول سبب زيادة في تركيز الكلوتاثيون في الكبد و الكلية للجرذان المعاملة بالبروبوفول بجرعة ٢ و ٤ ملغم من وزن الجسم (Adaramoye *et al* ., 2013) ويعزى ذلك لكون البروبوفول من ضمن المواد المضادة للأكسدة إذ يثبط التحطم ألتأكسدي للجزيئات أوقد يكون السبب أن البروبوفول قد اثر في تنشيط أنزيمات صناعة الكلوتاثيون في الجسم وهي Glutamate-cysteine ligase و GSH Synthase والتي تعمل تنظيم الصعود UP-regulation مما يسهم في زيادة قابلية صنع الكلوتاثايون من قبل الخلايا.

تشير مضادات الأكسدة الكلية إلى كل الجزيئات المضادة للأكسدة الدائرة بالدم (Ramalingam and Kim , 2012) وقد تبين في تجاربنا أن المعاملة البروبوفول بالجرع ١٠ و ٢٠ ملغم/كغم يزيد من مستوى مضادات الأكسدة بعد ١٨ساعة من الحقن بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و اتفقت نتائجنا مع دراسة أجريت في الإنسان حيث أدى التخدير بالبروبوفول إلى زيادة تركيز مضادات الأكسدة الكلية (Özkan *et al* ., 2013 ;Salih, 2009) و نظرا لكون البروبوفول أدى إلى زيادة تركيز الكلوتاثيون في الكبد و الدماغ فقد تم الاستفادة من هذه الخاصية لحساب متغيرات الانقلاب الفوقي مع استغلال المعادلات الخاصة بالحركية من قبل (Brodie *et al* ., 1966) في قياس كل من ثابت الحركية K و معدل الانقلاب الفوقي Turnover rate و زمن الانقلاب الفوقي Turnover time و عند تطبيقنا لهذه الطريقة وجدنا إن البروبوفول بجرع ٥ و ١٠ و ٢٠ ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب بعد أربع ساعات أدى إلى زيادة في ثابت الحركية و زيادة في معدل الانقلاب الفوقي و نقصان في زمن الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون في كل من الكبد و الدماغ بالمقارنة مع قيم مجموعة السيطرة و تعد مؤشراً لزيادة الانقلاب الفوقي للكلوتاثيون و هذه النتائج تسجل لأول مرة في النشريات العلمية و لتأكيد الفعل المضاد للأكسدة للبروبوفول تم إجراء تجربة قياس تأثير البروبوفول المضاد للأكسدة في الزجاج في دم أفراخ الدجاج حيث أدى البروبوفول إلى التقليل من نسبة تحلل كريات الدم الحمر المحدث ببيروكسيد الهيدروجين بطريقة معتمدة على التركيز و هذه النتيجة تتفق مع دراسة أجراها (Gülçin *et al* ., 2005) حيث وجد أن للبروبوفول خواص مضادة للأكسدة في الزجاج حيث اتضح له إن البروبوفول قام بحماية كريات الدم الحمر من الأكسدة المحدثة ببيروكسيد الهيدروجين . ولم تتفق دراستنا مع دراسة أخرى أجراها Şekeroğlu و جماعته ٢٠١٢ إذ تبين له إن البروبوفول لايمتلك خاصية اكتساح الجذور الحرة في الزجاج (Şekeroğlu *et al* ., 2012) و السبب قد يعود للتركيز الواطئ المستخدم في التجربة و مما يعزز نتائجنا هو الكشف عن مثل هذا التأثير باستخدام AAPH (2,2'-azobis(2- amidinopropane) dihydocholride كمادة تنتج الجذور الحرة و من ثم إضافة تراكيز من البروبوفول لمنع الأكسدة الفوقية لكريات الدم الحمر للإنسان في الزجاج (Salih , 2009).

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول تركيز الكلوكوز ونشاط خميرة ناقلة امين الالنين و نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت وخميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية في بلازما دم الأفراخ

تبين من دراستنا الحالية إن الجرع المخدرة للبروبوفول لم تغير من تركيز الكلوكوز في بلازما دم الأفراخ و هذا يتفق مع دراسة سابقة أجريت على الجرذان و لم تؤثر الجرع المخدرة من البروبوفول في تركيز الكلوكوز في بلازما الدم (Kitamura *et al* ., 2009) و هذا لا يتفق مع دراسات أخرى أكدت زيادة تركيز الكلوكوز في بلازما دم الكلاب المخدرة بمزيج البروبوفول و الدايازيبام و مزيج البروبوفول و ترايفلوبرومازين (Suresha *et al* ., 2012) و قد يكون سبب عدم تأثر مستوى الكلوكوز إلى كون البروبوفول لا يمتلك الآلية التي يؤثر بها على البنكرياس و مستقبلات الفا –٢ في جزر لنكرهانز في غدة البنكرياس (Tanaka *et al* ., 2011) مما يؤدي إلى تثبيط تحرير الأنسولين من هذه الغدة ويرفع مستوى الكلوكوز في الدم (Hsu and Hummel , 1981; Osman and Nicholson, 1991; Restitutti *et al* ., 2012) وأوضحت هذه الدراسات إن الارتفاع في مستوى الكلوكوز ناتج عن تحفيز شادات الالفا ٢ في جزر لانكرهانز في غدة البنكرياس و التي بدورها تؤدي إلى تثبيط تحرر الأنسولين وقد يرجع السبب في الاختلاف بين الثدييات (ارتفاع السكر بالدم) وبين الدجاج (انخفاض السكر بالدم) إلى الاختلاف في نوع الحيوان (Al-Baggou *et al* ., 1999a) Species Variation أو يرجع السبب لكون مستقبلات الفا-٢ الادرينالية غير متماثلة ما بين الأنسجة المختلفة ضمن النوع الواحد وما بين الأنواع المختلفة من الحيوانات (Vizi *et al* ., 1992) والسبب الأخر الذي قد يعزى له عدم تأثر مستوى الكلوكوز في الدم عند استخدام البروبوفول في الدجاج هو إن ليس لهرمون الأنسولين دور مهم يؤديه في تنظيم مستوى الكلوكوز في الدجاج مقارنة بالكلوكاكون Glucagon وهذا عكس اللبائن (Hazelwood , 1978; 2000)

تعد كل من خميرة ناقلة امين الالنين و خميرة ناقلة امين اسبارتيت من المؤشرات التي تدل على وجود أذى في الكبد و عضلة القلب و تمت دراسة الأذى المحتمل على العضلات من خلال دراسة نشاط خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز CPK و تمت دراسة الأذى المحتمل على الأمعاء من خلال دراسة نشاط خميرة الالكالاين فوسفاتيز . سبب البروبوفول و بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب زيادة معنوية في تركيز نشاط خميرة ناقلة أمين اسبارتيت بالمقارنة مع مجموعة السيطرة و قد يعزى السبب في زيادته إلى الأذى الكبدي الناتج عن معدل الايض العالي للبروبوفول في الكبد (Paço *et al* .,2013) و لايوجد سبب واضح لهذه الظاهرة حيث لم يظهر التأثير المعتمد على الجرعة و لم يغير البروبوفول بالجرع ٥ و ١٠ و

٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم من نشاط خميرة ناقلة امين الالنين و خميرة الكرياتين فوسفوكاينيز و خميرة الفسفتاز القلوية و نتائجنا اتفقت مع دراسة اجريت في نموذج الأرانب و لم يكن هناك تأثير للبروبوفول في نشاطات هذه الخمائر (Mavadati *et al* ., 2011) .

تأثير جرع مختلفة من البروبوفول في تركيز ايونات الصوديوم و البوتاسيوم في بلازما دم الأفراخ

في دراساتنا الحالية لاحظنا إن إعطاء البروبوفول لم يغير في تركيز ايوني الصوديوم و البوتاسيوم سوى ارتفاع تركيز ايون الصوديوم بجرعة ٢٠ملغم/كغم بعد ١٨ ساعة من الحقن و اتفقت هذه النتيجة مع دراسة أجريت على عجول الجاموس حيث أدى حقن البروبوفول بالجرع المخدرة إلى زيادة تركيز ايون الصوديوم في بلازما دم عجول الجاموس (Kumar *et al* ., 2011) و في عجول الأبقار (Genccelep *et al* ., 2005). و قد يعزى السبب في زيادة تركيز ايون الصوديوم إلى آلية عمل البروبوفول في تثبيط هرمون الالدوستيرون المسؤول عن إعادة امتصاص الصوديوم (Mizutani *et al* .,1998) أو آلية عمل البروبوفول في غلق قنوات الصوديوم (Ratnakumari and Hemmings, 1997) و التي تؤدي إلى التخدير و التسكين من الألم فضلا عن زيادة تركيز ايون الصوديوم في بلازما الدم مسبباً فرط الصوديوم Hypernatermia (Musslimani, 2010) .

التحليل البياني لتأثيرات البروبوفول و الزايلازين و الكيتامين

يعد البروبوفول و الزايلازين و الكيتامين من الأدوية المستخدمة في التخدير العام في مجال الطب البيطري و بالرغم من امتلاك هذه الأدوية لآلية عمل مختلفة في إحداثها التخدير مقارنة مع البروبوفول غير أنها تشترك معه في خاصية أنها جميعا تمتلك الفعل المسدر و المنوم و أكدت دراسات سابقة على أهمية استخدام أكثر من مخدر في التطبيقات السريرية للحصول على تخدير سلس الإحداث و الإفاقة و التقليل من التأثيرات الجانبية المصاحبة لبعض الأدوية (Lin *et al* .,1997; Wu *et al* ., 2014) .

و تم في هذه الدراسة الحالية و لأول مرة و باستخدام نموذج أفراخ الدجاج فحص التداخل الدوائي بين هذه الأدوية على مستوى الجرع المسدرة الوسطية و المخدرة الوسطية بنسبة ثابتة من قيمة الجرعة المؤثرة الوسطية و هي ٠,٥:٠,٥ و تم الحكم على نوع التداخل بين هذه الأدوية باستخدام طريقة إحصائية نوعية تسمى طريقة Isobolographic analysis

و التي تشرح بطريقة الرسم على الورق البياني نوع التداخل الدوائي بين الأدوية المستخدمة معا من دون الإشارة إلى نوع الآلية التي يعمل بها كل دواء (Puig *et al* ., 1996;2000) .

و في الدراسة الحالية لوحظ أن إعطاء البروبوفول مع الزايلازين بنسبة ٠,٥ :٠,٥ من الجرعة المسدرة الوسطية لكل منهما كان تداخلا تازرياً و هذه النتيجة اتفقت مع دراسات أجريت في الكلاب (Kuusela *et al* ., 2001 ; Cullen and Reynoldson ,1993) في حين لوحظ أن إعطاء البروبوفول مع الزايلازين بنسبة ٠,٥ :٠,٥من الجرعة المخدرة الوسطية لكل منهما كان تداخلا جمعياً و هذه النتيجة اتفقت مع دراسة أجريت في الخيول (Aguiar *et al* ., 1993; Branson and Gross, 1994) وقد يعزي سبب التداخل التأزري للبروبوفول و الزايلازين على مستوى الجرعة المسدرة الوسطية لكل منهما إلى الآلية المختلفة التي يعمل كل منهما على تثبيط الجهاز العصبي المركزي في حين قد يعزى التداخل الجمعي بين البروبوفول و الزايلازين على مستوى الجرعة المخدرة الوسطية لكل منهما إلى الآلية المختلفة التي يعمل كل عقار بها حيث أن البروبوفول يعمل على مستقبلات الكابا في حين يعمل الزايلازين على تحفيز مستقبلات الفا-٢ الادرينالية ما قبل الاشتباك العصبي مؤديا إلى قلة إفراز النورابنفرين والدوبامين في الجهاز العصبي المركزي والطرفي (Gross, 2001; Papich, 2007) و هناك بعض الدراسات التي تثبت أن تداخل الأدوية ذات الآلية المختلفة يكون جمعياً (Hendrickx *et al* ., 2008 ; Puig *et al* ., 2000) .

ولوحظ أن إعطاء البروبوفول مع الكتامين بنسبة ٠,٥ :٠,٥ من الجرعة المسدرة الوسطية لكل منهما كان تداخل تازرياً و هذه النتيجة اتفقت مع دراسة أجريت في الإنسان (Pavičić Šarić *et al* ., 2012) و كان إعطاء البروبوفول مع الكيتامين بنسبة ٠,٥ :٠,٥ من الجرعة المخدرة الوسطية لكل منهما تداخلا تضادياً و هذه النتيجة اتفقت مع دراسة أجريت في الفئران (Bojak *et al* .,2013) و لم تذكر هذه المصادر السبب الرئيسي للتداخل ألتضادي ما بين البروبوفول و الكتامين و بينت نتائجنا إن الخلط ما بين البروبوفول و الزايلازين أو الكتامين بنسب ٠,٥:٠,٥ من قيمة الجرعة المؤثرة الوسطية أدى إلى حدوث التسدير و التخدير و هذه النتيجة ممكن الاستفادة منها سريرياً في أنواع الطيور أو إجراء المزيد من الدراسات حول هذه التداخلات في اللبائن .

تضاد الفعل المخدر للبروبوفول بالفايزوستكمين

هناك مؤشرات على تضاد الفايزوستكمين للتأثير المثبط للجهاز العصبي المركزي للبروبوفول (Fassoulaki *et al* ., 1997; Murasaki *et al* ., 2003) حيث يؤدي حقن

الفايزوستكمين إلى الافاقة من التخدير المحدث بالبروبوفول في الإنسان (Meuret *et al* ., 2000). و أن حقن الفايزوستكمين قبل الشروع بالتخدير باستخدام البروبوفول يزيد من كمية الجرعة اللازمة لضمان فقدان الوعي في الإنسان (Fassoulaki *et al* ., 1997) و قد لاحظنا في دراستنا الحالية إن الفايزوستكمين ذو تأثير ضاد للفعل المخدر للبروبوفول و بشكل معتمد على الجرعة و قد يعزى السبب إلى تأثير الفايزوستكمين المحفز للجهاز العصبي المركزي عن طريق تثبيط خميرة الاسيتايل كولين في الخيول المخدرة بالايزوفلوران (Wiese *et al* ., 2014) و في دراسة أخرى أدى حقن الفايزوستكمين أثناء التخدير بالبروبوفول إلى زيادة تيار الكابا في المهاد مؤديا إلى ظهور أعراض اليقظة في الجرذان المخدرة و مما يرجح هذا الاستنتاج هو إن الخلل في وظيفة المهاد يؤدي إلى فقدان الوعي (Reed *et al* ., 2013) و يمكن تلخيص الفائدة السريرية لهذا المضاد بأن له القابلية على عكس الفعل المخدر للبروبوفول عند إعطائه بجرع عالية أو عند استخدامه في الحيوانات الحساسة للتخدير بالبروبوفول و يعمل على إيقاظ الحيوان المخدر بالبروبوفول.

الاستنتاجات

١- إن البروبوفول آمن بالنسبة لأفراخ الدجاج إذ كان مؤشره العلاجي ١٠ .
٢- سبَب البروبوفول بالجرع تحت المسدرة تأثيرا مثبطاً في مستوى الجهاز العصبي المركزي كما ظهر ذلك في اختبارات السلوك العصبي .
٣- قد يسبب البروبوفول التعود Habituation في الأفراخ المحقونة به بجرع يومية .
٤- إن الحقن اليومي للبروبوفول يزيد من حساسية الأفراخ للتأثير المخدر لخليط الزايلازين و الكتامين .
٥- يمتلك البروبوفول خاصية التسكين من الألم بجرع تحت المخدرة بالنسبة لنموذج أفراخ الدجاج في نوعين من نموذج إحداث الألم .
٦- يسبب البروبوفول تحملاً Tolerance للنوم بالحقن المتكرر .
٧- قلل البروبوفول بالجرع المخدرة من حركة الأمعاء الدقيقة في الأفراخ ويجب الانتباه لهذه الخاصية التي قد تظهر أثناء التخدير والعمليات الجراحية في الحيوانات.
٨- عدم تجاوز جرعة خليط الزايلازين و الكتامين لاحتمال حدوث التسمم و الهلاك .
٩- يعمل البروبوفول مضاداً للأكسدة في الزجاج وفي الجسم الحي وهذا يدل على أن للبروبوفول دوراً في الحماية من الإجهاد ألتأكسدي في أفراخ الدجاج .
١٠- كان التداخل بين البروبوفول و الزايلازين تآزرياً على مستوى الجرع المسدرة و المخدرة وكان التداخل بين البروبوفول و الكتامين تضادياً على مستوى الجرع المخدرة .
١١- للفايزوستكمين تأثير درياقي Antidote للفعل المخدر للبروبوفول للأفراخ المحقونة به .
١٢- لم يؤد البروبوفول بالجرع المخدرة إلى تثبيط معنوي لترداد التنفس و هذه الخاصية ستجعله امن عند استخدامه في أفراخ الدجاج مقارنة مع باقي المخدرات .

التوصيات

١- دراسة الحركية الدوائية للبروبوفول في أفراخ الدجاج .
٢- دراسة التأثيرات المضادة للاختلاجات العصبية للبروبوفول في أفراخ الدجاج .
٣- دراسة تأثير البروبوفول على الصفيحات الدموية في حيوانات المزرعة .
٤- دراسة التداخل الدوائي ما بين البروبوفول و الكتامين في الكلاب .
٥- دراسة التأثيرات المضادة للأكسدة الفوقية للبروبوفول في الدجاج البالغ.

الملحق (١): جدول قياس الجرعة المؤثرة الوسطية ED_{50} (Dixon,1980) .

الخطأ القياسي ED_{50}		K تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي				الجزء الثاني من السلسلة
		OOOO	OOO	OO	O	
٠.٦١σ	OXXX	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٤ -	٠,١٥٧ -	XOOO
	OXXO	٠,٨٦٠ -	٠,٨٦٠ -	٠,٨٦١ -	٠,٨٧٨ -	XOOX
	OXOX	٠,٧٤١	٠,٧٤١	٠,٧٣٧	٠,٧٠١	XOXO
	OXOO	٠,١٨٢	٠,١٨١	٠,١٦٩	٠,٠٨٤	XOXX
	OOXX	٠,٣٨١	٠,٣٨٠	٠,٣٧٢	٠,٣٠٥	XXOO
	OOXO	٠,١٤٢ -	٠,١٤٤ -	٠,١٦٩ -	٠,٣٠٥ -	XXOX
	OOOX	١,٥٤٩	١,٥٤٤	١,٥٠٠	١,٢٨٨	XXXO
	OOOO	+١ ١,٠٠٠	٠,٩٨٥	٠,٨٩٧	٠,٥٥٥	XXXX
	الجزء الثاني من السلسلة	XXXX	XXX	XX	X	
		K- تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي				

$ED_{50} = xf+Kd$

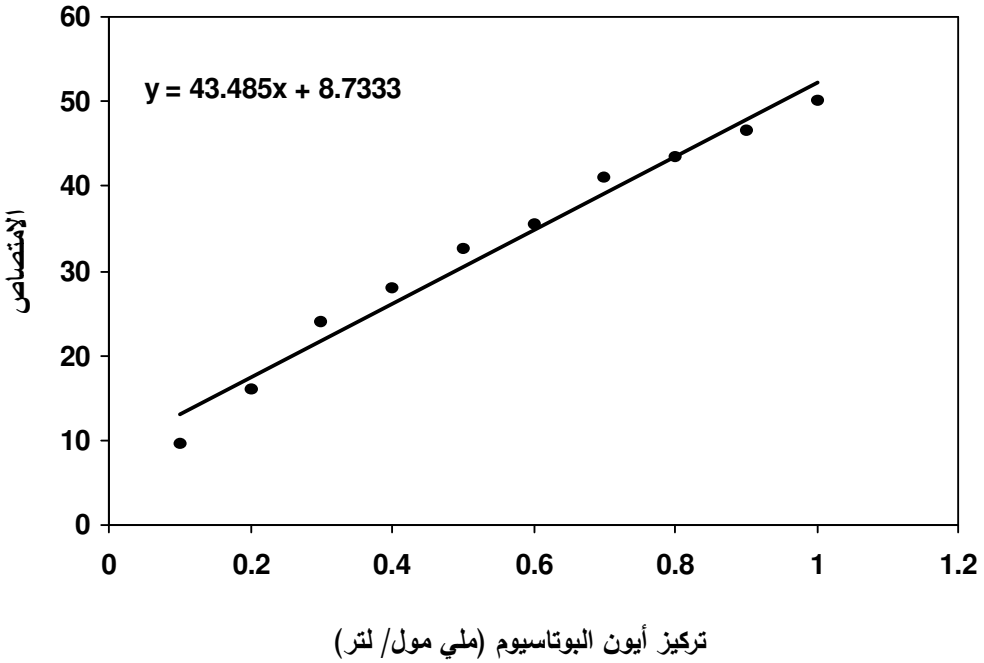
إذ إن :

ED_{50} : الجرعة المؤثرة الوسطية

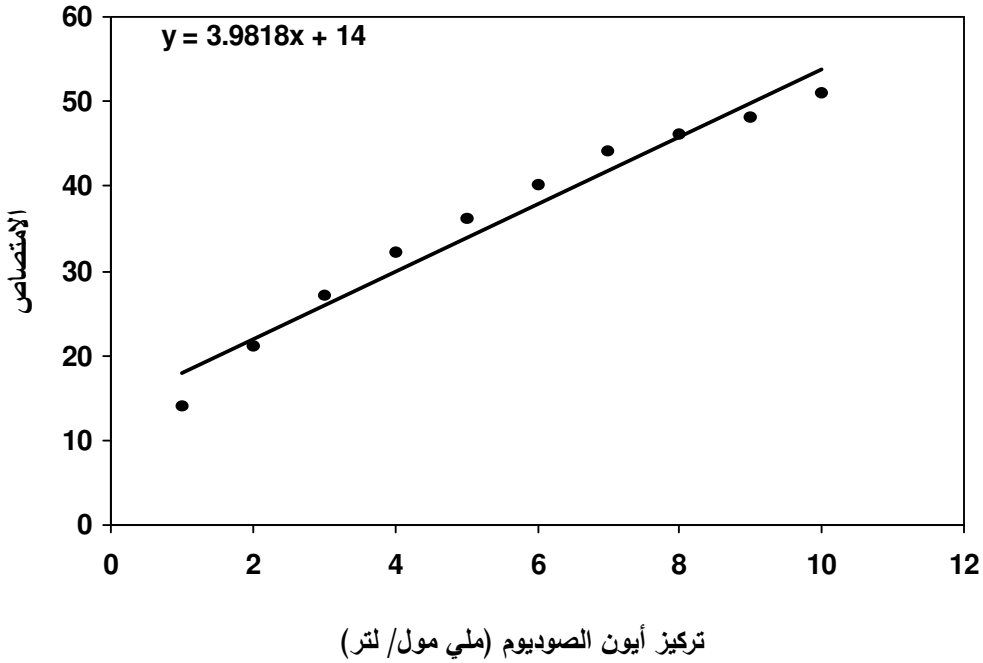
xf : أخر جرعة مستعملة في التجربة

K : القيمة الجدولية

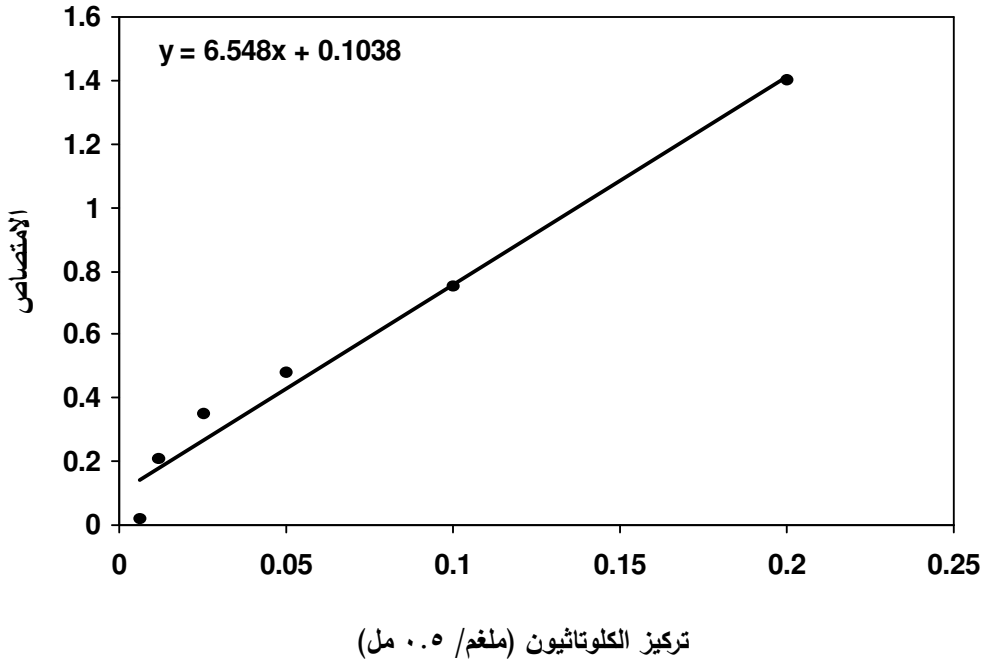
d : مقدار الزيادة أو النقصان الثابتين في الجرعة المعطاة



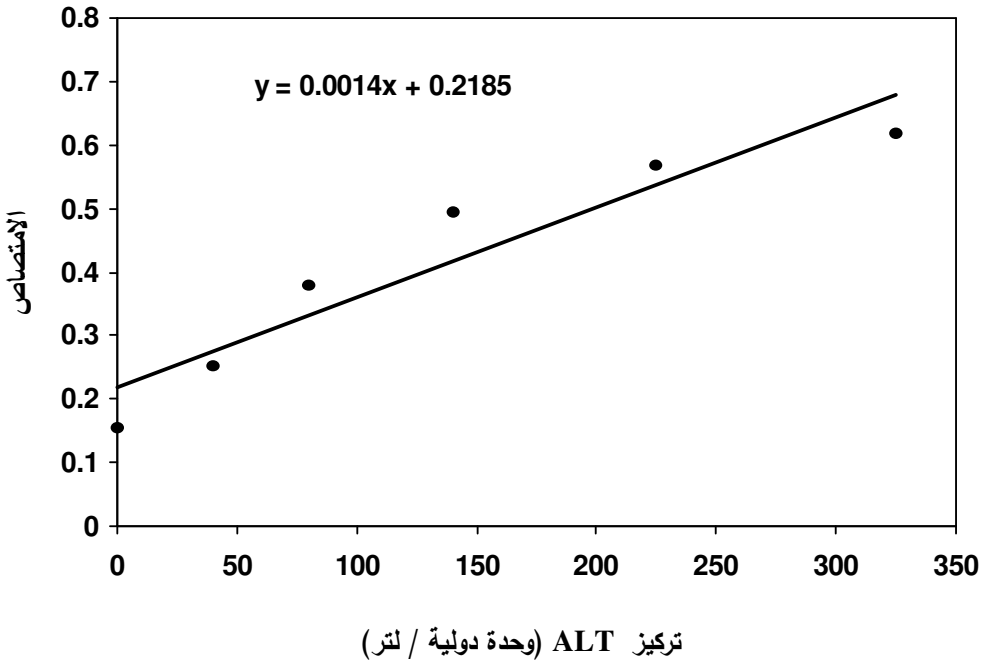
الملحق (٢) المنحنى القياسي لأيون البوتاسيوم



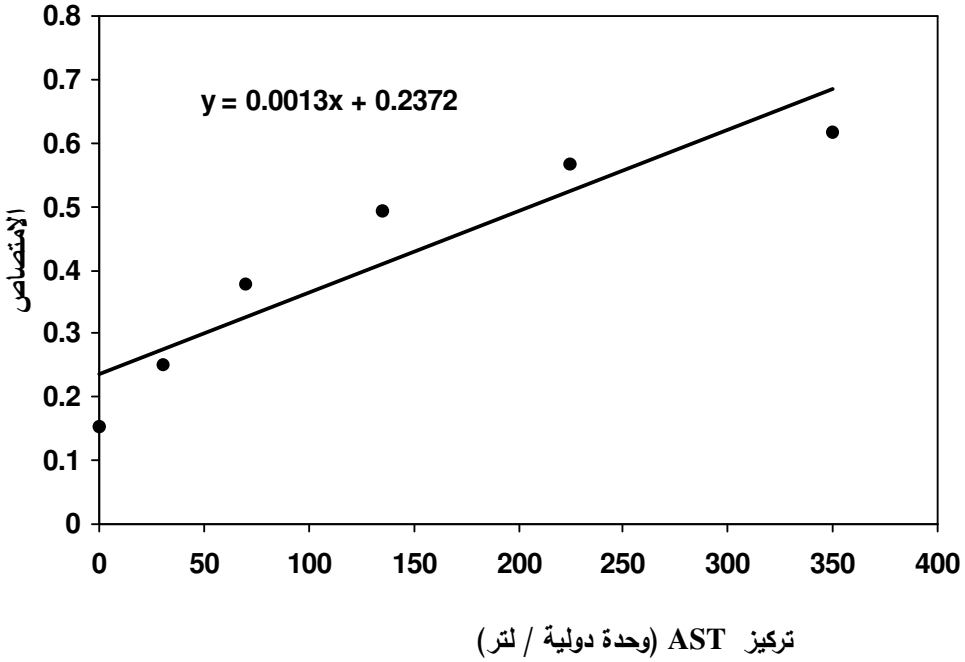
الملحق (٣) المنحنى القياسي لأيون الصوديوم



الملحق (٤) المنحنى القياسي للكلوتاثيون



الملحق (٥) المنحنى القياسي لحساب مستوى خميرة ناقلة امين الالنين ALT



الملحق (٦) المنحنى القياسي لحساب مستوى خميرة ناقلة امين الاسبارتيتAST

المصـادر

المصـادر العربيـة

إبراهيم ، خالد احمد شعبان (٢٠١٣). التأثيرات المسكنة و السلوكية العصبية للدايبيرون أو الترامادول و تداخلهما مع الزايلازين في نموذج أفراخ الدجاج . رسالة ماجستير ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق .

البعلبكي، منير (٢٠٠٦). قاموس المورد ، دار العلم للملايين ، بيروت ، لبنان .

الدباغ ، عماد إبراهيم (٢٠٠٤). تقييم المترونيدازول و تداخلاته الدوائية في الفئران . أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق .

الزبيدي ، منى حازم إبراهيم (٢٠١٢). إحداث وتوصيف السمية العصبية لكلوريد المنغنيز في نموذج أفراخ الدجاج . أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق .

حتي ،يوسف والخطيب ،أحمد (٢٠٠٩). قاموس حتي الطبي للجيب، الطبعة الثانية، مكتبة لبنان ناشرون ، بيروت، لبنان .

داؤود ، غادة عبد المنعم فارس (٢٠٠٢). التأثيرات الدوائية لشادات الفا٢ الأدرينالية وتداخلاتها مع الأدوية المسكنة الأخرى في الدجاج. أطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق.

طاقة ، غادة عبد الرحمن عبد اللطيف (٢٠٠٦). تداخل شاد الفا–٢ الزيلازين ومثبط السايكلواوكسجينيز–٢ الرفيكوكسب مع بعض المعادن في أفراخ الدجاج .اطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق .

موسى ، يعرب جعفر (٢٠١٢). الاستجابة الدوائية لبعض المسدرات والمسكنات في أفراخ الدجاج المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين . اطروحة دكتوراه ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق .

المصادر الأجنبية

Abbott, F.V. (1990). B–Funaltrexamine antagonizes the analgesic effect of mμ and kappa agonists in the formalin test . Pharma. Biochem. and behavior., 37(4) : 712–716.

Abbott, F.V., Franklin, K.B.J. and Westbrook, R.F. (1994). The formalin test scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. Pain., 60(1) : 91–102.

Acquaviva, R., Campisi, A., Murabito, P., Raciti, G., Avola, R., Mangiameli, S., Musumeci, I., Barcellona, M.L., Vanella, A. and Li Volti, G. (2004). Propofol attenuates peroxynitritemediated DNA damage and apoptosis in cultured astrocytes: an alternative protective mechanism. Anaesthesia., 101: 1363–1371.

Adaramoye, O.A., Akinwonmi ,O. and Akanni, O. (2013) . Effects of propofol, a sedative–hypnotic drug, on the lipid profile, antioxidant indices, and cardiovascular marker enzymes in wistar rats. ISRN Pharmacol., 2013:230261.

Aguiar, A. J., Hussni, C. A. and Luna, S. P. (1993). Propofol compared with propofol/ guaiphenesin after detomidine premedication for equine surgery. J.Vet. Anaest., 20: 26–28.

Ahuja, S. and Germano, I.M. (1998) . Anticonvulsant and neuronal protective effects of propofol on experimental status epilepticus. J. Epilepsy., 11:168–76.

Al–Baggou', B.Kh., Al–Dewachi, O.S., Said, M.O.M. and Mohammad, F.K. (1999a). Behavioral performance, serum glucose level and differential leukocyte count in local domestic chicks treated with xylazine. Iraqi J. Vet. Sci., 12: 223–232.

AL–Hader, A. F., Hasan , M. and Hasan , Z. (1992). The comparative

effects of propofol , thiopental and diazepam , administered intravenously , on pentylenetetrazol seizure threshold in the rabbit . J. Life Sci., 51:779– 786.

Alkattan, L.M. and Helal, M.M. (2013) .Effects of ketamine–xylazine and propofol–halothane anesthetic protocols on blood gases and some anesthetic parameters in dogs, Vet. World., 6(2): 95–99.

Alves, H.C., Valentim, A.M., Olsson, I.A. and Antunes, L.M. (2007) . Intraperitoneal propofol and propofol, fentanyl, sufentanil, and remifentanil combinations for mouse anaesthesia. Lab. Anim., 41(3):329–36.

Alves, H.C., Valentim, A.M., Olsson, I.A. and Antunes, L.M. (2009). Intraperitonealc anaesthesia with propofol, medetomidine, and fentanyl in mice. Lab. Anim., 43:27–33.

Alves, H.N., da Silva, A.L., Olsson, I.A., Orden, J.M. and Antunes, L.M.(2010) . Anesthesia with intraperitoneal propofol, medetomidine, and fentanyl in rats. J. Am. Assoc. Lab. Anim Sci., 49(4):454–9.

Amarpal, P., Kinjavdekar, P., Aithal, H. , Pathak, R., Pratap, K. and Singh, V. (2002). Effect of xylazine and medetomidine premedication of propofol anaesthesia in goats. Indian J. Anim. Sci., 72 : 565–566.

Amin, A.A. and Mohammed, M. S.(2012). Cardiopulmonary effects of Detomidine–Propofol and Ketamine administration in the Donkeys. Al–Anbar J. Vet. Sci., 5 : 1 .

Andrews, D.T., Leslie, K., Sessler, D.I. and Bjorksten, A.R. (1997). The arterial blood propofol concentration preventing movement in 50% of healthy women after skin incision. Anesth. Analg., 85 :414–419.

Anker–Moller, E., Spangsberg, N., Arendt–Nielsen, L., Schultz, P., Kristensen, M.S. and Bjerring, P.(1991). Subhypnotic doses of

thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. Br. J. Anaesth., 66: 185–188.

Ansley, D.M., Lee, J., Godin, D.V., Garnett, M.E. and Qayumi, A.K.(1998). Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. Can. J. Anaesth., 45: 233–239.

Anwar, M.M. and Abdel–Rahman, M.S. (1998). Effect of propofol on perception of pain in mice: mechanisms of action. Comp. Biochem. Physiol. Part A .,120:249–253.

Aoki, H., Mizobe, T., Nozuchi, S. and Hiramatsu, N.(1998). In vivo and in vitro studies of the inhibitory effect of propofol on human platelet aggregation. Anesthesiology., 88:362–370.

Appadu, B.L., Strange, P.G. and Lambert, D.G.(1994). Does propofol interact with D2 dopamine receptors? Anaesth. Analg .,79: 1191–1192.

AstraZeneca, (2005) : Diprivan ® (propofol) injectable emulsion for IV administration prescribing information. Wilmington, DE .

Bader, O. A. and AL–Kattan, L. M. (2010). Study of propofol– thiopental mixture for induction of general anesthesia in xylazine premedicated Donkeys. AL–Qadisiya Journal of Veterinary Medicine Science., 9:31–36.

Bagdy, G., Graf, M., Anheuer, Z.E., Modos, E.A. and Kantor, S.(2001) . Anxiety–like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m–CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5–HT2C receptor antagonist SB–242084 but not the 5–HT1A receptor antagonist WAY–100635. Int. J. Neuropsychopharmacol., 4: 399–408.

Baker, M .T.(2011) . The Anticonvulsant Effects of Propofol and a Propofol Analog, 2,6–Diisopropyl–4–(1–Hydroxy–2,2,2 Trifluoroethyl)

Phenol, in a 6 Hz Partial Seizure Model. Vet. Anaesth. and Analg., 112: 340–344.

Bansinath, M., Shukla, V.K. and Turndorf, H. (1995) . Propofol modulates the effects of chemoconvulsants actings at GABAergic , glycinergic and glutamate receptor subtypes. Anaesth., 83:809.

Barann, M., Gothert, M., Fink, K. and Bonisch, H. (1993) . Inhibition by anaesthetics of 14Cguanidinium flux through the voltage–gated sodium channel and the cation channel of the 5–HT3 receptor of N1E–115 neuroblastoma cells. Naunyn–Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 347: 125–132.

Barann, M., Dilger, J.P., Bonisch, H., Gothert, M., Dybek, A. and Urban, B.W. (2000). Inhibition of 5–HT3 receptors by propofol: equilibrium and kinetic measurements. Neuropharmacology., 39: 1064–1074.

Barann, M., Linden, I., Witten, S. and Urban, B.W. (2008). Molecular actions of propofol on human 5–HT3A receptors: enhancement as well as inhibition by closely related phenol derivatives. Anesth. Analg., 106: 846–857.

Bayan, H., Sama, K.K. and Chakravarty, P.(2002). Biochemical and hematological changes during propofol anesthesia in canine .India. J. Vet. Surgery., 23:95–96.

Bercker, S., Bert, B., Bittigau, P., Felderhoff–Müser, U., Bührer, C., et al., (2009). Neurodegeneration in newborn rats following propofol and sevoflurane anesthesia . Neurotox. Res., 16: 140–147.

Bettschart, R., M. Bowen, S.L., Freeman, R., Feller, A., Nolan. and Clarke, K.W. (2001a). Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol–medetomidine infusion in ponies. Am. J. Vet. Res., 62: 1428–1435.

Bettschart, R., Freeman, S.L., Schmucker, J. and Clarke, K.W. (2001b). Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long–term anesthesia in ponies. Am. J. Vet. Res., 62: 500–507.

Boer, F., Ros, P., Bovill, J., Van Brummelen, P. and Van Der Krogt, J. (1991). Effect of propofol on peripheral vascular resistaance during cardiopulmonary by pass. Br. Ja. anesthesia., 66:416–417.

Bojak, I., Daym, H.C. and Liley, D.T. (2013) . Ketamine, Propofol, and the EEG: A Neural Field Analysis of HCN1–Mediated Interactions. Front. Comput. Neurosci., 5;7: 22.

Boland, A., Delapierre, D., Mossay, D., Hans, P. and Dresse, A.(2000). Propofol protects cultured brain cells from iron ion–induced death: comparison with trolox. Eur. J. Pharmacol., 404(1–2):21–7.

Borgeat, A., Dessibourg, C., Popovic, V., Meier, D., Blanchard, M. and Schwander, D. (1991). Propofol and spontaneous movements: an EEG study. Anaesth., 74: 24–27.

Borgeat, A., Wilder–Smith, O.H., Saiah, M., et al. (1992). Sub–hypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. Anaesth.,76 (4): 510–512.

Borgeat, A. (1997) . Subhypnotic doses of propofol do not possess antidopaminergic properties. Anaesth. Analg., 84: 196–198.

Borgeat, A. and Stirnemann, H.R. (1998). Antiemetic effect of propofol. Anaesthesist., 47: 918–924.

Borgeat, A., Wilder–Smith, O.H. and Suter, P.M.(1994). The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. Anesthesiology., 80: 642–656.

Branson, K. R. and Gross, M. E. (1994). Propofol in veterinary medicine. JAVMA., 204:1888–1890.

Briggs, L.P., Dundee, J.W., Bahar, M. and Clarke, R.S.(1982). Comparison of the effect of diisopropyl phenol (ICI 35, 868) and thiopentone on response to somatic pain. Br. J. Anaesth., 54: 307–311.

Brodie, B.B., Costa, E., Dlabac, A., Neff, N.H. and Smookler , H.H.. (1966). Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamines. J. Pharmacol. Exp. Ther., 154:493–498.

Brzeski W., Depta, A., Jalynksi, M. and Chyczewski, M. (1994). General anaesthesia in sheep with the use of diprivan–propofol. Medycyna Weterynaryjna., 50 : 215–217.

Carroll, G.L., Hooper, R.N., Slater, M.R., Hartsfield, S.M. and Matthews, N.S. (1998). Detomidine–butorphanol–propofol for carotid artery translocation and castration or ovariectomy in goats. Vet. Surg., 27:75–82.

Cassu, R.N., Matsubara, L.M., Stevanin, H., Barros–GPR–de and de–Barros–GPR. (2003). The quality of endotracheal intubation in cats with thiopentone, propofol or thiopentone / propofol. Revista–Brasileira–de–Ciencia–Veterinaria., 10 :108–111.

Cavazzuti, M., Porro, C.A., Barbieri, A. and Galetti, A. (1991). Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. Br. J. Anaesth., 66: 490–495.

Chassard, D., Lansiaux, S., Duflo, F., Mion, F., Bleyzac, N., Debon, R. and Allaouchiche, B. (2002) . Effects of subhypnotic doses of propofol on gastric emptying in volunteers. Anaesth., 97(1):96–101.

Chawla, A., Girda, E., Walker, G., Benedict, F. T., Tempel, M. and Morganstern, J. (2013) . Effect of Propofol on Acid Reflux Measured with the Bravo pH Monitoring System. ISRN

Gastroenterol., 2013:4 .

Chen, R.M., Chen, T.G., Chen, T.L., Lin, L.L., Chang, C.C., Chang, H.C. and Wu, C.H. (2005) . Anti–Inflammatory and Antioxidative Effects of Propofol on Lipopolysaccharide–Activated Macrophages. Ann. N. Y. Acad. Sci.,1042:262–271:262–271.

Chilvers, C.R. and Laurie, P.S. (1990). Successful use of propofol in status epilepticus . Anaesthesia., 45(11):995–6.

Claeys, M.A., Gepts, E. and Camu, F. (1988). Haemodynamicchanges during anaesthesia induced and maintained with propofol. Br. J. Anaesth., 60: 3 – 9.

Cockshott, I.D., Douglas, E.J., Plumer, G.F. and Simons, P.J. (1992). The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. Xenobiotics.,22: 369–375.

Collin, X., Robert, J.M., Duflos, M., Wielgosz, G., Lebant, G., Robin–Dubigeon, C., Grimand, N., Lang, F. and Petit, Y. (2001).Synthesis of N–pyridinyl(methyl) –1,2–dihydroxy –2–oxoquinoline –3–carboxamides and analogues and their anti–inflammatory activity in mice and rats. J.P.P., 53:417–423.

Colse, E.H. (1986).Veterinary Clinical Pathology. Saunders, Philadelphia , pp.12–27.

Concas, A., Santoro, G., Serra, M., Sanna, E. and Biggio, G.(1991). Neurochemical action of the general anaesthetic propofol on the chloride ion channel coupled with GABAA receptors. Brain Res., 542: 225–232.

Cory–Slechta, D.A. and Weiss, B. (2007). Assessment of behavioral toxicity. In: Hayes AW, editor. Principles and methods of toxicology. 5th ed. Boca Raton, FL: CRC Press.pp. 1797–864.

Cory–Slechta, D.A.(1989). Behavioral measures of neurotoxicity. Neurotoxicology .,10:271–96.

Costall, B. and Naylor, R.J.(2004). 5–HT3 receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord., 3: 27–37.

Cullen, L.K. and Reynoldson, J.A. (1997). Effects of tiletamine / zolazepam premedication on propofol anaesthesia in dogs. Vet. Rec., 140 :363–366.

Cullen, L.K. and Reynoldson, J.A. (1993) . Xylazine or medetomidine premedication before propofol anaesthesia. Vet. Rec., 132:378–383.

Dam. M, Ori, C., Pizzolato, G., Ricchieri, G.L., Pellegrini, A., Giron, G.P. and Battistin, L. (1990). The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. Anesthesiology., 73:499–505.

Dandoy, M., Poisson, F., Lampl, E., Reynaud, S., Rondet, S., Proust, M.N., Mallet, A. and Maurin, J.P. (1990). Anaesthesia using propofol during surgery of strabismus in children. A comparison of two different protocols of induction and maintenance . Cah. Anesthésiol., 38: 241–245.

Deeprose, C., Andrade, J., Varma, S. and Edwards, N.(2004). Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. Br. J. Anaesth., 92: 171–177.

D'Esposito, M., Postle, B.R. and Rypma, B.(2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event–related fMRI studies. Experimental brain research. Exp. Hirnforschung., 133: 3–11.

Dixon, W.J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 20 : 441 – 462.

Dong, X.P. and Xu, T.L.(2002). The actions of propofol on gamma–aminobutyric acid–A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. Anaesth. Analg., 95: 907–914 table of contents.

Dubisson, D. and Dennis, S.G. (1997). The formalin test :Aquantitative study of the analgesic effects of morphine, merperidine and brain stem stimulation in rats and cats. Pain., 4: 161–174.

Duke, T., Egger, C.M., Ferguson, J.G. and Frketic, M.M. (1997). Cardiopulmonary effects of propofol infusion in llamas. Am. J. Vet. Res., 58 :153–156.

Dulbecco, R. and Vogt, M . (1954): Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. In: J. Exp. Med. vol., 99 (2):167–182.

Dzikiti, T.B., Stegmann, G.F., Cromarty, D., Dzikiti, N.L. and Hellebrekers, J.L. (2011). Effects of propofol on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats. Vet. Anaesth. and Analg., 38:44–53.

Ellman, G.L. (1959). Tissue sulfhydral groups. Arch. Biochem. Biophys., 82 (1): 70–77.

Endo, T., Nakagawa, T. and Iguchi, F. (2005). Elevation of superoxide dismutase increase accotic truma from noise exposure. Bio. Med., 38 :492–8.

Engelhard, K., Werner, C., Eberspacher, E., Pape, M., Stegemann, U., Kellermann, K., Hollweck, R., Hutzler, P. and Kochs, E. (2004). Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long–term observation. Anesthesiology., 101:912–917.

Epstein, A., White, R., Horowtiz, I.H., Kass, P.H. and Ofri, R. (2002). Effects of propofol as an anaesthetic agent in adult lions (Panthera leo) : a comparison with two established protocols. Res. Vet. Sci., 72:137–140.

Ergun, R., Akdemir, G., Sen, S., Tasci, A. and Ergungor, F. (2002). Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. Neurosurg. Rev., 25:95–98.

Erikson, K.M., Dobson, A.W., Dorman, D.C and Aschner, M. (2004). Manganese exposure and induced oxidative stress in the rat brain. Sci Total Environ., 334–335:409–16.

Fassoulaki, A., Constantine Sarantopoulos, C. and Derveniotis, C. (1997) . Physostigmine increases the dose of propofol required to induce anaesthesia . Can. J. Anaesth., 44: 1148–1151.

Fassoulaki, A., Farinotti, R., Mantz, J. and Desmonts, J. M. (1994) Does tolerance develop to the anesthetic effects of propofol in rats?. Br. J. Anaesth. 72(1): 127–128 .

Finkel, R., Clark, M. A. and Cubeddu, L.X. (2012). Anesthesia .In: : Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition,Lippincott Williams & Wilkins, pp. 139.

Fitzgerald, G. and Cooper, J.E. (1990). Preliminary studies on the use of propofol in the domestic pigeon (Columba livia). Res. Vet. Sci., 49(3):334–8.

Flaherty, D., Reid, J., Welsh, E., Monteiro, A.M., Lerche, P. and Nolan, A. (1997). A pharmacodynamic study of propofol or propofol and ketamine infusions in ponies undergoing surgery. Res. Vet. Sci., 62:179–184.

Fourcade, O., Simon, M.F., Litt, L., Samii, K. and Chap, H.(2004). Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. Anesth. Analg., 99:393–398 table of contents.

Fowler, C.J. (2004). Possible involvement of the endocannabinoid system in the actions of three clinically used drugs . Trends Pharmacol. Sci., 25:59.

Frankel, P.S., Hoonakker, A.J., Danaceau, J.P and Hanson, G.R. (2007). Mechanism of an exaggerated locomotor response to a low dose challenge of methamphetamine. Pharmacol. Biochem. Behav., 86:511–15.

Freye, E., Sundermann, S. and Wilder–Smith ,O.H.(1998) . No inhibition of gastrointestinal propulsion after propofol– or propofol/ketamine–N2O/O_2 anaesthesia. A comparison of gastro–caecal transit after isoflurane anaesthesia. Acta. Anaesthesiol. Scand., 42:664–669.

Gao, J., Peng, S., Xiang, S., Huang, J. and Chen, P. (2014) . Repeated exposure to propofol impairs spatial learning, inhibits LTP and reduces CaMKIIα in young rats. Neurosci. Lett., 560 (7) :62–6.

Galley, H.F., Dubbels, A.M. and Webster, N.R. (1998) . The effect of midazolam and propofol on interleukin–8 from human polymorphonuclear leukocytes. Anesth. Analg., 86(6):1289–93

Gamu, F., Lawers, M. and Vanlersberghe, C. (1997). Total intravenous anesthesia Williams and Willinks Co London., 344–346.

Gan, T.J. , Habib, E.M. and Ray, J.(1996). Patient – controlled Antiemsis: A Randomized, Double–blind Comparison of Two Doses of propofol versus Placebo. Anesthesiology., 90(60): 1564–1570.

Gehrcke, M. I., da Rosa, A. C., Tamanho, R. B., de Moraes , A. and Oleskovicz, N. (2012) . Determination of lethal doses 50 and 100 of propofol in lipid emulsion nor nanoemulsion intraperitoneally in mice Semina: Ciências Agrárias, Londrina., 33 (5):1911–1918.

Gelb, A.W., Bayona, N.A., Wilson, J.X. and Cechetto, D.F.(2002). Propofol anaesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. Anesthesiology., 96:1183–1190.

Genccelep, A., L. Aslan, A. Sahin, A. and Sindak, N. (2005). Effect of propofol anaesthesia in calves. Indian Vet. J., 82 : 516–518.

Giovanni, L. V. , Paolo, M. , Giuseppa, A., Luigi, F., Rodella , M.A., Claudia, D. G. and Antonino, G.(2006). Antioxidant Properties Of Propofol : When Oxidative Stress Sleeps with patients . EXCLI Journal ., 5:25–32.

Godambe, S.A., Elliot, V., Matheny, D. and Pershad, J. (2003) .Comparison of propofol/fentanyl versus ketamine/ midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. Pediatrics., 112:116– 123.

Grouzmann, E., Borgeat, A., Fathi, M., Gaillard, R.C. and Ravussin, P.(2000). Plasma and cerebrospinal fluid concentration of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anaesthesia. Can. J. Physiol. Pharm., 78: 100–107.

Gross, M.E. (2001). Tranquilizers,α2–Adrenergic agonists and theraputics. 8th ed., Lowa State University Press,Ames, pp . 299–324 .

Gudev, D., Moneva, P., Popova–Ralchva, S. and Sredkova, V. (2011). Tonic immobility and adrenal response in chickens fed supplemental tryptophan. Bulg. J. Agric. Sci., 17: 560–566.

Gülçin, I., Alici, H.A. and Cesur, M. (2005) . Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. Chem. Pharm. Bull., 53(3):281–5.

Haeseler, G. and Leuwer, M. (2003). High affinity block of voltage operated rat IIA neuronal sodium channels By 2,6 ditert butylphenol, a propofol analogue. Europ. J. of Anaesthes., 20(3):2204.

Haeseler, G., Karst, M., Foadi, N., Gudehus, S., Roeder, A., Hecker, H., Dengler, R. and Leuwer, M. (2008). High Affinity blockade of voltage operated skeletal muscle and neuronal sodium channels by halogenated. Br. J. of Pharmacology., 155(2):265–275.

Hajighahramani, S. and Vesal, N. (2007). Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anesthesia in adult male rats. Iranian J.Vet. Research., 8 (2): 106–115.

Hales, T.G. and Lambert, J.J.(1991). The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. Br. J. Pharmacol., 104: 619–628.

Handley, S.L.(1995). 5–Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. Pharmacol. Ther., 66: 103–148.

Hans, P., Deby–Dupont, G., Deby, C., Pieron, F., Verbesselt, R., Franssen, C. and Lamy, M.(1997). Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anaesthesia. J. Neurosurg. Anesthesiol., 9: 234–236.

Hara, M., Kai, Y. and Ikemoto, Y.(1993). Propofol activates GABAA receptor–chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. Anesthesiology., 79: 781–788.

Hasan, Z. (1997) . Pentylenetetrazol seizure threshold in the rat during recovery phase from propofol and thiopentone induced anesthesia. Acta .Anaesthesiol. Belg., 48:239–44.

Hayashi, K., Tsuda, N., Sawa, T. and Hagihira, S.(2007) . Ketamine, an NMDA–antagonist, increases the oscillatory frequencies of alpha–peaks on the electroencephalographic power spectrum. Acta. Anaesthesiol. Scand ., 51:472–81.

Hazelwood, R.L. and Langslow, D.R. (1978). Intrapancreatic regulation of hormone secretion in the domestic fowl, Gallus domesticus. J. Endocr. ,76:449–459.

Hazelwood, R.L. (2000). Pancreas. in Sturkie's Avian Physiology. G.C. Whittow, ed. Academic Press, San Diego, USA , pp: 539–555.

Helmy, S.A. and Al–Attiyah, R.J. (2001). The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. Anaesthesia., 56: 4–8.

Hennig, C.W., Fazio, J.K., Hughes, C.A., Castaldi, W.R. and Spencer, B.D. (1984). Duration of tonic immobility in chickens as a function of alpha adrenergic receptor stimulation and blockade. Pharmacol. Biochem. Behav., 20: 731–738.

Hepp, G. R. and Manlove, C. A. (2001). A comparison of methoxyflurane and propofol to reduce nest abandonment by wood ducks. Wildlife Soc. Bull., 29:546-550.

Hendrickx, J.F.A., Eger, E.I., Sonner, J.M. and Shafer, S.L. (2008) . Is synergy the rule? a review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth. Analg., 107:494–506.

Hirakata, H., Nakamura, K., Yokubol, B., Toda, H., Hatano, Y., Urabe, N. and Mori, K.(1999). Propofol has both enhancing and suppressing effects on human platelet aggregation in vitro. Anesthesiology., 91:1361–1369.

Hokey, D.A., Larregina, A.T., Erdos, G.,Watkins, S.C. and Falo Jr, L.D.

(2005). Tumor cell loaded type–1 polarized dendritic cells induce Th1–mediated tumor immunity. Cancer Res., 65: 10059–10067.

Hovatta, I., Tennant, R.S., Helton, R., Marr, R.A. and Singer, O. (2005). Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. Natur., 438:662–666.

Hsu, W.H. and Hummel, S.K., (1981). Xylazine–induced hyperglycemia in cattle: Apossible involvement of alpha 2–adrenergic receptors regulating insulin release. Endocrinology., 109: 825–829.

Hsu , W.H. (1982). Xylazine–induced delay of small intestinal transit in mice. Eur. J. Pharmacol., 83: 55–60.

Ihmsen, H., Tzabazis, A., Schywalsky, M. and Schwilden, H.(2002) . Propofol in rats: testing for nonlinear pharmacokinetics and modelling acute tolerance to EEG effects. Eur. J. Anaesthesiol., 19(3):177–88.

Ilkiw, J.E. and Pascoe, P.J. (2003). Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in healthy cats. Vet. Anaesth. and Analg., 30: 102–103.

Imani, H., Vesal, N. and Mohammadi–Samani, S. (2013) .Evaluation of Intravenous Lidocaine Overdosein Chickens (Gallus domesticus) Iranian J. Vet. Research., 8(1)

Inada, T., Asai, T., Yamada, M. and Shingu, K. (2004) . Propofol and midazolam inhibit gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. Anesth. Analg., 99(4):1102–6.

Ishii, H., Arai, T., Segawa, H., Morikawa, S., Inubushi, T. and Fukuda, K. (2002). Effects of propofol on lactate accumulation and oedema formation in focal cerebral ischaemia in hyperglycaemic rats. Br. J. Anaesth., 88: 412–417.

Irifune, M., Sugimura, M., Takarada, T., Maeoka, K., Shimizu, Y., Dohi, T., Nishikawa, T. and Kawahara, M. (1999). Propofol anaesthesia in mice is potentiated by muscimol and reversed by bicuculline. Br. J. Anaesth., 83(4):665–7.

James, R.C., Goodman, D.R. and Harbison, R.D. (1982). Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. J. Pharmacol. Exp. Therap., 221 (3): 708–714.

JI, W., Cui, C., Zhang, Z. and Liang, J. (2013) . Paradoxic effects of propofol on visceral pain induced by various TRPV1 agonists. Exp. Ther. med., 5: 1259–1263.

John, C. K., Virginia, S. and Jeanne, B.R.N. (2001). Intravenous Propofol: Unique Effectiveness in Treating Intractable Migraine. The Journal of Head and Face Pain., 40 (3):224 – 230.

Jost, U., Dorsing, C., Jahr, C. and Hirschauer, M. (1997). Propofol and postoperative nauseaand/or vomiting . Anaesthesist., 46: 776–782.

Jourdan, D., Ardid, D., Bardin, L., Bardin, M., Neuzeret, D. and lanphouthacoul, L. (1997). Anew method of pain scoring in the formalin test in rats. Pain., 71: 265–270.

Kanai, M., Arai, K., Sudo, M., Nishikawa, K., Yoshikawa, D. and Goto, F. (1999) . The effect of propofol as an anticonvulsant. Masui., 48:430–3.

Karen, T., Schlager, G.W., Bendix, I., Sifringer, M., Herrmann, R., et al., (2013) . Effect of Propofol in the Immature Rat Brain on Short– and Long–Term . Psychiatry Res.,185(1–2):248–53.

Katz, M.H. (2006). Bivariate statistics. In: Katz, M.H. (editor), Study design and statistical analysis. Cambridge University Press, New York, USA, pp. 66–119.

Kawaguchi, M., Furuya, H. and Patel, P.M. (2005). Neuroprotective effects of anesthetic agents. J. Anesth., 19:150–156.

Kelawala, N.H., Parsania, R.R. and Patil, D.B. (1991). Haemotological and biochemical studies on ketamine, propofol and propofol–ketamine as general anaesthesia in diazepam premedicated goats (Capra hircus). Indian J. Vet. Surg., 12 : 17–20.

Kembro, J.M., Guzman, D.A., Perillo, M.A. and Marin, R.H.(2012) . Temporal pattern of locomotor activity recuperation after administration of propofol in Japanese quail (Coturnix coturnix japonica). Res. Vet. Sci., 93(1):156-62.

Kim, J.W and Jang, I.H. (1999). The effect of xylazine premedication on propofol anaesthesia in the dog. Kor. J. Vet. Clin. Med., 16:86–94.

Kitamura, T., Ogawa, M., Kawamura, G., Sato, K. and Yamada, Y.(2009) . The effects of sevoflurane and propofol on glucose metabolism under aerobic conditions in fed rats. Anesth. Analg., 109(5):1479–85.

Knibbe, C.A., Melenhorst–de Jong, G. et al.*(*2002). Pharmacokinetics and effects of propofol 6% for short–term sedation in paediatric patients following cardiac surgery.Br. J. Clin. Pharmacol., 54: 415–22711.

Kochs, E., Hoffman, W.E., Werner, C., Thomas, C., Albrecht, R.F. and Schulte am Esch, J.(1992). The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. Anesthesiology., 76: 245–252.

Komar, E. J. (1994). Propofol anaesthesia in dogs. Proceedings of 5th International Congress of Veterinary anaesthesia, Guelph, Canada. J. Vet. Anaesth.Special supplement : 205.

Kotani, Y., Shimazawa, M., Yoshimura, S., Iwama, T. and Hara, H. (2008) .

The Experimental and Clinical Pharmacology of Propofol, CNS Neurosci. Ther.,14: 95–106.

Krasowski , Hong, X., Hopfinger, A.J. and Harrison, N.L. (2002). Analysis of a set of propofol analogues:mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA(A) receptor. J. of Med. Chemistry., 45(15):321–323.

Kuusela, E., Raeckallio, M., Va¨lsa¨nen, M., Mykka¨nen, K., Ropponen, H. and Vainio, O. (2001). Comparison of medetomidine and dexmedetomidineas premedicants in dogs undergoing propofol–isoflurane anesthesia. Am. J. Vet. Res., 62: 1073–1080.

Kumar, V., Singh, S. Kumar, A., Singh, J. and Peshin, P.K. (2011). Evaluation of propofol as an anesthetic in buffalo calves (Bubalus Bubalis) . Hryana. Vet., 50: 15–18.

Kumar, P. (2012) . Propofol Anaesthesiology & Critical Care, UCMS, Delhi. Available at : http://anaesthesia.co.in/wpcontent/uploads/2012/05/Propofol.pdf

Kurt, M., Bilge, S.S., Kukula, O., Celik, S. and Kesim, Y.(2003). Anxiolytic–like profile of propofol, a general anaesthetic, in the plus–maze test in mice. Pol. J. Pharmacol., 55: 973–977.

Kurz, A. and Sessler, D.I. (2003) . Opioid–induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. Drugs., 63(7):649–71.

Kusano, C. and Ferrari, B. (2008) .Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. J.Cell and Molecular Biology., 7(1): 1–15,

Kwon, Y.S., Jang, K.H., Kim, J.E., Chae, H.G., Lim, J.H., Lee, K.W. and Jang, I.H. (1999). Effects of continuous administration of propofol in dogs. Kor. J. Vet. Clin. Med., 16: 363–368.

Lambert, D.G., Appadu, B.L. (1995) . Muscarinic receptor subtypes: do they have a place in clinical anaesthesia? Br. J. Anaesth., 74: 497–499.

Langan, J.N., Ramsay, E,C. and Blackford, J.T. (2000) . Cardiopulmonary and sedative effects of intramuscular medetomidine–ketamine intravenous propofol in ostriches *(Struthio Camelus).* J. Avian. Med. Surg., 14:2–7.

Langlois, I., Harvey, R. C., Jones, M. P. and Schumacher, J. (2003). Cardiopulmonary and anesthetic effects of isoflurane and propofol in hispaniolan amazon parrots *(Amazona ventralis)* J. Avian. Med. Surg., 17:4–10.

Lee, T.L., Ang, S.B., Dambisya, Y.M., Adaikan, G.P. and Lau, L.C. (1999) . The effect of propofol on human gastric and colonic muscle contractions. Anesth. Analg., 89(5):1246–9.

Lee, V.C., Moscicki, J.C. and DiFazio, C.A. (1998) . Propofol sedation produces dose– dependent suppression of lidocaine –induced seizures in rats. Anesth. Analg., 86: 652– 657.

Liljeroth, E. (2007). Pain induced by propofol – clinical studies on drug composition and administration, PhD Dissertation, University of lund , lund , Sweden.

Lin, H.C., Purohit, R.C. and Powe, T.A .(1997) . Anesthesia in sheep with propofol or with xylazine–ketamine followed by halothane. Vet. Surg., 26(3):247–52.

Lisman, J.E. and Idiart, M.A.(1995). Storage of 7+/−2 short–term memories in oscillatory subcycles. Science (New York, N.Y) ., 267: 1512–1515.

Lowson, S., Gent, G.P. and Goodchild, C.S. (1990). Anticonvulsant properties of propofol and thiopentone: comparison using two tests in laboratory mice. Br. J. Anaesthesia., 64:59–63.

Lumb, H. and Jones, M. (2007). Veterinary Anesthesia. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, p p. 293.

Lukasik, V. M., Gentz, E. J., Erb, H. N., Ludders, J. W. and Scarlett, J. M. (1997) . Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens *Gallus gallus* domesticus. J. Avian Med. Surg., 11: 93–97.

Lundstro¨m, S., Twycross, R., Mihalyo, M. and Andrew Wilcock, A. (2010) . Propofol. J. Pain Symptom. Manage., 40:3.

Mackenzie, N. and Grant, I.S.(1987). Propofol for intravenous sedation. Anaesthesia ., 42:3–6.

Mama, K. (2013) . Propofol Clinical brief , Colorado State University. Available at : http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/Propofol.pdf

Manataki, A.D., Tselepis, A.D., Glantzounis, G.K., Arnaoutoglou, H.M., Tsimoyiannis, E.C. and Stavropoulos, N.E.(2001). Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. Surg. Endosc.,15: 950–953.

Marik, P.E.(2004) . Propofol: therapeutic indications and side–effects. Curr. Pharm. Des., 10:3639–49.

Martin, S. (2003). Propofol In: Martin S. Susan Smith. Drugs in Anaesthesia & Intensive Care. 3rd. ed. United Kingdom: Oxford Medical Publication , pp: 327.

Massaro, M., Basta, G., Lazzerini, G., Carluccio, M.A. and Bosetti, F. (2002). Quenching of intracellular ROS generation as a mechanism for oleate–induced reduction of endothelial activation in early atherogenesis. Thromb. Haemost., 88: 335–344.

Mathy–Hartert, M., Mouithys–Mickalad, A., Kohnen, S., Deby–Dupont, G., Lamy, M. and Hans, P.(2000). Effects of propofol on endothelial cells subjected to a peroxynitrite donor (SIN–1). Anaesthesia., 55: 1066– 1071.

Matsuo, M., Ayuse, T., Oi, K. and Kataoka, Y.(1997). Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5–HT release in rat dorsal hippocampus. Neuroreport., 8: 3087–3090.

Matthews, N.S., Hartsfield, S.M., Hague, B., Carroll, G.L. and Short, C.E. (1999). Detomidine–propofol anaesthesia for abdominal surgery in horses. Vet. Surg., 28 :196–201.

Marín, R. H., Martijena, I. D. and Arce, A. (1997). Effect of diazepam and A beta-carboline on open-field and T-maze behaviors in 2-day-old chicks. Pharmacol. Biochem. Behav., 58:915-921.

Mavadati, A.H., Habibian, R. and Dehghani, S.N.(2011). Comparison of the effects of different anaesthetics on rabbit plasma biochemical parameters. Roavs., 1(6): 339–343.

Mazoit, J.X. and Samii, K.(1999). Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. Br. J. Clin. Pharmacol., 47:35–42.

McCollum, J.S.C., Milligan J, K. R. and Dundee J. W. (1988). The antiemetic action of propofol. Anaesthesia ., 43(3): 239 –240.

Mckelvey, D. and Hollingshead, K.W. (2003). Veterinary Anesthesia and Analgesia. 3rd. ed. Chap 3. Mosby, an Affiliate of Elsevier Science. Inc. Usa, pp: 128–140.

McKune, C.M., Brosnan, R.J., Dark, M.J. and Haldorson ,G.J. (2008). Safety and efficacy of intramuscular propofol administration in rats. Vet. Anaesth. Analg., 35:495–500.

Mendes, G.M. and Selmi, A.L. (2003). Use of combination of propofol and fentanyl, Alfentanil, or Sufentanil for total intravenous anaesthesia in cats. J. Am. Vet. Med. Assoc., 223 :1608–1613.

Mikawa, K., Akamatsu. H., Nishina. K., et al. (1998). Propofol inhibits human neutrophil functions. Anesth. Analg., 87:695–700.

Mikaelian, J. (1991). Intravenously administered propofol for anesthesia of the common buzzard *(Buteo buteo)*, the tawny owl *(Strix aluco),* and the barn owl *(Tyto alba).* Proc. Europ. Chap. Assoc. Avian Vet., 97–101.

Michael, B.G. and Michael, J.F. (2011) . Behavioral and toxicological effects of propofol. Behav. Pharmacol., 22(7): 718–722.

Millan, M.J.(1999). The induction of pain: an integrative review. Prog. Neurobiol., 57: 1–164.

Mimura, M., Namiki, A., Kishi, R., Ikeda, T. and Miyake, H. (1990) . Antagonistic effect of physostigmine on ketamine-induced anesthesia. Psychopharmacology (Berl)., 102(3):399-403.

Minami, M., Endo, T., Hirafuji, M., Hamaue, N., Liu, Y., Hiroshige, T., Nemoto, M., Saito, H. and Yoshioka, M.(2003). Pharmacological aspects of anticancer drug–induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. Pharmacol. Ther., 99: 149–165.

Mirski, M.A., Muffelman, B., Ulatowski, J.A. and Hanley, D.F.(1995). Sedation for the critically ill neurologic patient. Crit. Care. Med ., 23:2038–20.

Mizutani, A., Hattori, S., Yoshitake, S., Kitano, T. and Noguchi, T.(1998) . Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia. Acta. Anaesthesiol. Belg., 49(2):133–9.

Mohammad, F.K and Yakoub, L.K. (1997). Neurobehavioral effects of medetomidine in mice. Ind. J. Anim. Sci ., 97:33–4.

Mohammad, F.K. (2000). Laboratory Guide in Toxicology. 1st ed., College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq, pp: 1–3.

Mohammad, F.K. and Faris, G.A.–M. (2006). Behavioral effects of acute manganese chloride administration in chickens. Bio. Trace. Elem. Res., 110: 265–275.

Mohammad, F. K., Faris G. A-M. and Al-Baggou, B. Kh. (2005). Some neurobehavioral effects of ketamine in chicks. Iraqi J. Vet. Sci ., 19:13–19.

Mohammad, F. K., Mousa, Y. J., Hasan, M. M. (2012a) . Acute toxicity and neurobehavioral effects of diphenhydramine in chicks. J. Poultry Science., 49:51–56.

Mohammad, F. K., Faris, G.A. and Al-Zubeady, A.Z. (2012b) Developmental and behavioral effects of medetomidine following in ovo injection in chicks. Neurotoxicol. Teratol., 34(1):214-8.

Moser, V.C. (1991). Application of a neurobehavioral screening battery. J.Ame. Coll. Toxicol., 10: 661– 669.

MSDS. (2012). Propofol Injectable Emulsion – Hospira. Available at : http://www.hospira.com/Images/MSDS_Propofol_Injectable_Emulsion_101912_32–90771_1.pdf

Morey, T.E., Modell, J.H., Shekhawat, D., Shah, D.O., Klatt, B., Thomas, G.P., Kero, F.A., Booth, M.M. and Dennis, D.M. (2006) . Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. Anesth. Analg., 103(4):882–7.

Musslimani, T.(2010) . Overview of Types of Hypernatremia. Available at : http://www.livinghealthy360.com/index.php/overview–of–types–of–hypernatremia–72285/.

Murasaki, O., Kaibara, M., Nagase, Y., Mitarai, S., Doi, Y., Sumikawa, K. and Taniyama, K. (2003) . Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor–mediated signal transduction. J. Pharmacol. Exp0 Ther., 307(3):995–1000.

Nadeson, R. and Goodchild, C.S.(1997). Antinociceptive properties of propofol: involvement of spinal cord gamma–aminobutyric acid(A) receptors. J. Pharmacol. Exp. Ther., 282: 1181–1186.

Nakamori, M., Iwahashi, M., Nakamura, M., Ueda, K., Zhang, X. and Yamaue, H.(2003). Intensification of antitumor effect by T helper 1–dominant adoptive immunogene therapy for advanced orthotopic colon cancer. Clin. Cancer Res., 9: 2357–2365.

Nishimura, T., Iwakabe, K., Sekimoto, M., Ohmi, Y., Yahata, T., Nakui, M., Sato, T., Habu, S., Tashiro, H., Sato, M. and Ohta, A.(1999). Distinct role of antigen–specific T helper type 1 (Th1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. J. Exp. Med., 190: 617–627.

Nishiyama, T., Matsukawa, T. and Hanaoka, K. (2004) . Intrathecal propofol has analgesic effects on inflammation–induced pain in rats. Can. J. Anaesth., 51(9):899–904.

Nolan, A., Reid, J., Welsh, E., et al., (1996). Simultaneous infusions of propofol and ketamine in ponies premedicated with detomidine: a pharmacokinetic study. Res. Vet. Sci., 60: 262–266.

Nordstrom, O. and Sandin, R.(1996). Recall during intermittent propofol anaesthesia. Br. J. Anaesth., 76: 699–701.

Orth, M.L., Barter, C., Dominguez, R., Atherley, E., Carstens, J. and Antognini, F. (2005) : Halothane and propofol differentially affect electroencephalographic responses to noxious stimulation. Br. J. Anaesth., 95: 477–484.

Osman, I. M. and Mohammad, F. K.(2001). Pharmacological and toxicological challenges reveal the depressant action of cadmium in rat. Iraqi. J. Pharm., 80:88.

Osman, T.E. and Nicholson, T. (1991). Alpha–2 adrenoreceptors mediate clonidine–induced hypoinsulinaemia in sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther., 14(3):293–9.

Özkan, D., Akkaya, T., Yalcindag, A., Hanci, T., Gönen, E., Gümüs. H. and Delibas, N. (2013) . Propofol sedation in total knee replacement : effects on oxidative stress and ischemia–reperfusion damage. Anaesthesist., 62(7):537–42.

Paço, C.D., Vane, F.M., Rafael Bicarato de Andrade, R.B. Domingues , M.A., et al., (2013) . Effects of propofol in lipid–based emulsion and in microemulsion on the incidence of endothelial lesion in rabbits .Acta. Cirúrgica. Brasileira., 28 (12) – 833.

Papich, M.G. (2011). Saunders handbook of veterinary drugs. 3rd Edition Elsevier-Saunders, St. Louis, MO, USA , pp. 658–660.

Pavičić Šarić, J., Matasić, H., Zenko, J. and Ivanov, N.(2012) . Comparison of propofol versus propofol and ketamine for deep sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients: 2AP1. European Journal of Anaesthesio., 29: 31 .

Pain, L., Oberling, P., Launoy, A. and Di Scala, G.(1999). Effect of nonsedative doses of propofol on an innate anxiogenic situation in rats. Anesthesiology., 90: 191–196.

Pan, J.B., Yao, B.B., Miller, T.R., Kroeger, P.E., Bennani, Y.L., Komater, V.A., Esbenshade, T.A., Hancock, A.A., Decker, M.W. and Fox, G.B. (2006) . Evidence for tolerance following repeated dosing in rats with ciproxifan, but not with A–304121. Life Sci., 79(14):1366–79.

Papich, M.G. (2007). Saunders Handbook of Veterinary Drugs: 2nd ed., Elsevier-Saunders, St. Louis, MO, USA, pp: 698–699.

Petrie, A. and Watson, P. (1999). Statistics for Veterinary and Animal Sciences. Blackwell Science, Oxford, pp: 90–140.

Pittman, J.E., Sheng, H., Pearlstein, R., Brinkhous, A., Dexter, F. and Warner, D.S.(1997). Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. Anesthesiology., 87:1139–1144.

Plumb, D. C.(2008). Plumb.s Veterinary drug handbook . 6th ed .Ames: Blackwell Publishing, pp: 778–779.

Posner, L. P., Kasten, J. I. and Kata, C. (2013) . Propofol with ketamine following sedation with xylazine for routine induction of general anaesthesia in horses . Veterinary Record., 173:550.

Prasad, A., Worrall, B.B., Bertram, E.H. and Bleck, T.P. (2001) .Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia., 42:380–6.

Prut, L. and Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety–like behaviors: A review. Europ. J. Pharmacol., 463: 3–33.

Puig, M.M., Pol, O. and Warner, W. (1996). Interaction of morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. Anesthesiology., 85(6): 1403–1412.

Puig, M.M., Warner, W. and Pol, O. (2000). Intestinal inflammation and morphine tolerance after the interaction between morphine and clonidine on gastrointetinal transit in mice. Anesthesiology., 93(1): 219–230.

Ramalingam, M. and Kim, S. J. (2012). Reactive oxygen/nitrogen species and their functional correlations in neurodegenerative diseases. J. Neur. Transm., 119: 10–23.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J. and Henderson,G . (2011): Pharmacology .7th ed., Elsevier Ltd., London, United Kingdom, pp. 411–418,161–163.

Ratnakumari, L., and Hemmings, H.C. (1997) . Effects of propofol on sodium channel–dependent sodium influx and glutamate release in rat cerebrocortical synaptosomes. Anesthesiology., 86(2):428–39.

Reed, S.J., Plourde, G., Tobin, S. and Chapman, C.A. (2013) . Partial antagonism of propofol anaesthesia by physostigmine in rats is associated with potentiation of fast (80–200 Hz) oscillations in the thalamus. Br. J. Anaesth., 110(4):646–53 .

Reid, J., Nolan, A.M. and Welsh, E. (1993) . Propofol as an induction agent in the goat :a pharmacokinetics study ., J. Vet. Pharm. and Thera., 16: 488–493.

Restitutti, F., Raekallio, M. Vainionpää, M. Kuusela, E. and Vainio, O. (2012) . Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrationsin dexmedetomidine–sedated dogs with or without MK–467: A peripherala–2 adrenoceptor antagonist . The Veterinary Journal., 193 : 481–485

Ridenour, .TR., Warner, D.S., Todd, M.M. and Gionet, T.X. (1992) . Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cerebral artery occlusion in the rat. Anesthesiology., 76:807–812.

Rie, K. and Pierre, F. (2002) Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia–reperfusion injury: an update for anesthesiologists. Can. J. Anesthesia., 49:777–791.

Rossetti, A.O., Reichhart, M.D., Schaller, M.D., Despland, P.A. and. Bogousslavsky, J. (2005) Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. Epilepsia., 45:757–63.

Rouby, J., Andreev, A. and Leger, P. (1991). peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial heart. Anesthesia., 75:32–42.

Saddi, G. and Abbott, F.V. (2000). The formalin test in the mouse : aparametric analysis of scoring properties. Pain., 89(1) : 53– 63.

Salem, M.L.(2005). Systemic treatment with n−6 polyunsaturated fatty acids attenuates EL4 thymoma growth and metastasis through

enhancing specific and non–specific anti–tumor cytolytic activities and production of TH1 cytokines. Int. Immunopharmacol., 5:947–960.

Salem, M.L., Kishihara, K., Abe, K., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.(2000). N–3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages. Anticancer Res., 20: 3195–3203.

Salih , H. M. (2009). General anesthesia and oxidative stress status :Interaction with cholinesterase inhibitors , PhD Dissertation, University of Duhok , Duhok , Iraq.

Salo, M., Pirttikangas, C.O. and Pulkki, K.(1997). Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type–1/type–2 balance in vitro. Anaesthesia., 52: 341–344.

Sagara, Y., Hendler, S., Khoh–Reiter, S., Gillenwater, G., Carlo, D., Schubert, D. and Chang, J. (1999). Propofol hemisuccinate protects neuronal cells from oxidative injury. J. Neurochem., 73:2524–2530.

Sayin, M.M., Ozatamer, O., Tasoz, R., Kilinc, K. and Unal, N. (2002) . Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. Br. J. Anaesth., 89:242–246.

Schnoor, J., Kuepper, T,. Bode, B., Hofeditz, A., Silny, J. and Rossaint, R.(2005) .Effects of propofol and fentanyl on duodenal motility activity in pigsEffects of propofol and fentanyl on duodenal motility activity in pigs. Can. Vet. J., 46(11): 995–1001.

Schumacher, J., Citino, S. B., Hernandez, K., Hutt, J. and Dixon, B. (1997). Cardiopulmonary and anesthetic effects of propofol in wild turkeys. Am. J. Vet. Res., 58:1014–1017.

Şekeroğlu , M.R., Huyut, Z. and Him, A. (2012) . The susceptibility of erythrocytes to oxidation during storage of blood: effects of melatonin and propofol. Clin. Biochem., 45(4–5):315–9.

Serrano–Caballero, J.M., Molina, A.M., Lora, A.J., Serrano–Rodriguez, . J.M. Pena, F. and Moyano, M.R. (2013) . Evaluation of different central nervous system depressors combined with ketamine for anaesthesia in mice Veterinarni. Medicina., 58 (7): 364–372.

Shafer, S.L. (1993). Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics . J. Clin. Anesth ., 5(6 Suppl 1):14S–21S.

Sharma, J.N., Samud, A.M. and Asmawi, M. (2004). Comparison between plethysmometer and micrometer methods to measure acute paw oedema for screening anti–infammatory activity in mice. Infammopharmacology., 12 (1): 89–94.

Short, C. E. and Bufalari, A. (1999). Propofol anesthesia. Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract., 29:747–778.

Simpson, K.H., Halsall P.J., and Carr, C.M.E., et al. (1988). Propofol reduces seizure duration in patients having anaesthesia for electroconvulsive therapy. Br. J. Anaesthesia ., 68:343–344.

Simoni, R.F., de Paula, G., Miziara, L.E., Esteves, L.O., Ribeiro D'Castro, J.G., Morales, C.A., Esqueapatti, S. C.E., Contente, T.C. and Oliveira–Silva, D.(2013). Pharmacodynamic evaluation and physical/chemical analysis of two formulations of propofol used in target–controlled infusion. Rev. Bras. Anestesiol., 63(1):59–65.

Smith, I., White, P. F. and Nathanson, M. (1994) . Propofol: an update on its clinical use. Anesthesiology., 81:1005–1043.

Singh, L.P., Shivprakash, B.V., Usturge, S.M. and Kumar, D. (2003). Ketamine or propofol anaesthesia with haloperidol and pentazocine premedication for caesarian section in goats. Indian J. Vet. Surg., 24:121–141.

Sneyd, J.R., Carr, A., Byrom, W.D. and Bilski, A.J. (1998). A meta–analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. Eur. J. Anaesthesiol., 15: 433–445.

Sondhi, S.M., Dinodia, M., Rani, R., Shukla, R. and Raghubir, R.C. (2009).Synthesis anti– inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives. Indian J. chem., 49B:273–281.

Stratford, N. and Murphy, P.(1998). Antioxidant activity of propofol in blood from anaesthetized patients. Eur. J. Anaesthesiol., 15:158–160.

Stuart Pharmaceutical,(1989) : Technical brochure on Diprivan R _ Propofol. Wilmington, DE .

Stanbach, A. and Dershwitz, M. (1998). Intravenous and inhalation anesthetics . In: Hurford, W.E. , Bailin, M.T., Davison,J.K., Haspel, K.L., Rosow,C. eds. Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital . Philadelphia , PA: Lippincott–Raven. Pp. 164–165.

Sudo, R.T., Bonfá, L., Trachez, M.M., Debom, R., Rizzi, M.D.R. and Zapata–Sudo, G.(2010) . Anesthetic Profile of a Non–lipid Propofol Nanoemulsion. Rev. Bras. Anestesiol., 60(5): 475–483.

Sufka, K.J., Chambliss, Jr., W.G., Broom, S.L., Feltenstein, M.L., Wyandt, C. M. and Zeng, L. (2001). Anxiolytic properties of botanical extracts in the chick social separation – stress procedure. Psycopharmacol., 153:219– 224.

Suresha , L., Ranganath, B.N., Vasanth , M.S. and Ranganath, L.(2012) Haemato–biochemical studies on triflupromazine HCL and diazepam premedication for propofol anaesthesia in dogs. Vet. World., 5(11): 672–675.

Tanaka, K., Kawano, T., Tsutsumi, M.Y., Kinoshita, M., Kakuta, N., Hirose, K., Kimura, M. and Oshita, S. (2011) . Differential effects of propofol and isoflurane on glucose utilization and insulin secretion. Life Sci., (88): 96–103.

Tilson, H.A. (1987). Behavioral indices of neurotoxicity: what can be measured?. Neurotoxicol. Teratol., 9:427–43.

Tramer, M.R., Reynolds, D.J., Stoner, N.S., Moore, R.A. and McQuay, H.J. (1998). Efficacy of 5–HT3 receptor antagonists in radiotherapy–induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. Eur. J. Cancer., 34: 1836–1844.

Trevor, A.J. and White, P. F. (2009). General Anesthetics . In: Katzung, B. G . Basic and clinical pharmacology.11th ed. New York. McGraw Hill Companies, USA ,pp. 424–436.

Tsueyoshi, Y., Tomonaga, S., Asechi, M., Morishita, K., Denbow, D.M. and Fursue, M. (2007). Central administration of dipeptides, ß–alanyl–BCAAs induces hyperactivity in chicks. MBC Neurosci., 8:37.

Tulving, E.(2001). Episodic memory and common sense: how far apart? Philos. Trans. R. Soc. Lond., 356: 1505–1515.

Tung, A., Bluhm, B. and Mendelson, W.B. (2001) . The hypnotic effect of propofol in the medial preoptic area of the rat. Life Sci., 69(7):855–62.

Turkan, H., Suer, A.H., Beyan, C. and Yalcin, A.(1996). Propofol does not affect platelet aggregation. Eur. J. Anaesthesiol., 13: 408–409.

Umar, M.A., Yamashita, K., Kushiro, T. and Muir, W.W. (2005) . Total intravenous anesthesia with ketamine–medetomidine–propofol in horses. Vet. Anaesth. Analg., 30: 18–19.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., Mazur, M. and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Inter. J. Bio., 39 (1): 44–84.

Vanlersberghe, C. and Camu, F. (2008) . Propofol, Handb. Exp. Pharmacol., 182:227–252.

Vasileiou, I., Xanthos, T., Koudouna, E., Perrea, D., Klonaris, C., Katsargyris, A. and Papadimitriou, L. (2009). Propofol: a review of its non–anaesthetic effects. Eur. J. Pharmacol., 605: 1–8.

Velly, L.J., Guillet, B.A. and Masmejean, F.M.(2003). Neuroprotective Effects of Propofol in a Model of Ischemic Cortical Cell Cultures. Anesthesiology ., 99:368–75.

Veselis, R.A., Pryor, K.O., Reinsel, R.A., Mehta, M., Pan, H. and Johnson Jr, R.(2008). Low–dose propofol–induced amnesia is not due to a failure of encoding: left inferior prefrontal cortex is still active. Anesthesiology., 109: 213–224.

Veselis, R.A., Reinsel, R.A., Feshchenko, V.A. and Johnson Jr, R.(2004). Information loss over time defines the memory defect of propofol: a comparative response with thiopental and dexmedetomidine. Anesthesiology., 101: 831–841.

Vincenti, E., Michielan. F., Feltracco, P. and Volpin, S.M. (1991). Pharmacological properties of propofol: therapeutic implications. In: Focus on infusion: intravenous anesthesia Prys–Roberts C, editor. London: Medical Literature Ltd., 177–178.

Vizi, E. S., Sperlagh, B. and Baranyi, M. (1992). Evidence that ATP

released from the postsynaptic site by noradrenaline, is involved in mechanical responses of guinea–pig vas deferens: cascade transmission. Neuroscience., 50: 455—465.

Wang, Q.Y., Cao, J.L., Zeng, Y.M. and Dai, T.J.(2004) . GABAA receptor partially mediated propofol–induced hyperalgesia at superspinal level and analgesia at spinal cord level in rats. Acta. Pharmacol. Sin., 25(12):1619–25.

Wang, J., Yang, X., Camporesi, C.V., Yang, Z., Bosco, G., Chen, C. and Camporesi, E.M.(2002). Propofol reduces infarct size and striatal dopamine accumulation following transient middle cerebral artery occlusion: a microdialysis study. Eur. J. Pharmacol., 452: 303–308.

Wang, X., Yang, Y., Zhou, X., Wu, J., Li, J., Jiang, X., Qu, Q., Ou, C, Liu, L. and Zhou, S.(2011) . Propofol pretreatment increases antidepressant–like effects induced by acute administration of ketamine in rats receiving forced swimming test .Psychiatry., 185:1–2.

Weaver, B.M.Q. and Raptopoulos, D. (1990). Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. Vet. Rec., 126 :617–620.

Wendy, L. H. Tara, M. Fleming, E. and Shrier, M. (1994). Tonic immobility and high–intensity calls in a precocial chick as a function of age, diet, and time of day. Developmental Psychobiology., 27(6): 331–342.

Wilder–Smith, O.H., Kolletzki, M. and Wilder–Smith, C.H.(1995). Sedation with intravenous infusions of propofol or thiopentone. Effects on pain perception. Anaesthesia., 50: 218–222.

Wiese, A.J., Brosnan, R.J. and Barter L.S. (2014). Effects of acetylcholinesterase inhibition on quality of recovery from isoflurane-induced anesthesia in horses. Am. J. Vet. Res., 75:223–230.

Witzum, J.L., Evers, A.S. and Crowder, C.M. (2008). General Anesthetics . Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics . 11th ed. New York, pp . 226.

Wu, Y., Jia, N. Zhao, C. Li, Y. Shi, X., Li, Y. Wang,C. Rui–Li Li, R., Wang, J. and Wen, A. (2014). Synergistic antinociception of propofol–alfentanil combination in mice .Pharmacol. Biochem. Behav., 116 : 25– 29.

Xu, T.L.(1999). Gamma–aminobutyric acid–induced responses in acutely dissociated neurons from the rat sacral dorsal commissural nucleus. J. Auton. Nerv. Syst., 75: 156–163.

Yamasaki, T., Nakakimura, K., Matsumoto, M., Xiong, L., Ishikawa, T. and Sakabe, T.(1999). Effects of graded suppression of the EEG with propofol on the neurological outcome following incomplete cerebral ischaemia in rats. Eur. J. Anaesthesiol., 16: 320–329.

Yano, T., Nakayama, R. and Ushijima, K. (2000) .Intracerebroventricular propofol is neuroprotective against transient global ischemia in rats: extracellular glutamate level is not a major determinant. Brain Res., 883:69–76.

Ypsilantis, P., Mikroulis, D., Politou, M., Tsoukali, H., Pitiakoudis, M., Didilis, V., Theodoridis, G., Bougioukas, G. and Simopoulos, C.(2006) . Tolerance to propofol's sedative effect in mechanically ventilated Rabbits. Anesth. Analg.,103(2):359–65, table of contents.

Yuan, X., Wang, J., Yao, H. and Chen, F. (2005). Free radical– scavenging Capacity and inhibitory activity on rat erythrocyte hemolysis of feruloyl oligosaccharides from wheat bran insoluble dietary fiber . Lebensmittel Wissenschafth and Technologie., 38: 877– 883.

Zama, M.M.S., Harbans, L., Gupta, A.K. and Bhadwal, M.S. (2005). Blood gas and electrolyte changes during propofolanaesthesia in buffalo calves. 29th Annual Congress of Ind. Nov.,IVRI,Izatnagar,U.P.Soc. Vet. Surg., 46: 9–11.

Zama, M.M.S., Singh, N.K., Gupta, A.K., Kumar, S. and Kalita, A. (2003b). Propofol anaesthesia in adult sheep: Clinical, Haematological and Biochemical studies. 27th Annual Congress of Indian GBPUA & T. Pantnagar., Soc. Vet. Surg., 67:20–22.

Zhi–Qiang, W., porreca, F., Cuzzocrea, S., Galen, k., Lightfoot, R., Masini, E., Muscoli, C., Mollace, V., Ndengele, M., Ischiropoulos, H. and Salvemini, D. (2004). Anewly identified role for superoxide in inflammatory pain. JPET., 309(3): 869–878.

Zhou, Y., Yang, J., Liu, J., Wang, Y. and Zhang ,W.S.(2013) . Efficacy comparison of the novel water–soluble propofol prodrug HX0969w and fospropofol in mice and rats.Br. J. Anaesth., 111(5):825–32.