جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

تأثير الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في الاختلاجات العصبيّة و بعض المعايير الكيموحيوية المحدثة بـ 4-امينوبايردين في نموذج أفراخ الدجاج

زهير سالم أحمد الجبوري

رسالة ماجستير

الطب البيطري / الأَدوية والسموم البيطرية

بإِشراف

الأُستاذ المساعد الدكتورة

مآب عزمي فاضل

ربيع الأول/ 1446هـ   أيلول/ 2024م

تأثير الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في الاختلاجات العصبيَّة و بعض المعايير الكيموحيوية المحدثة بـ 4-امينوبايردين في نموذج أَفراخ الدجاج

رسالةِ تقدّم بها

زهير سالم أَحمد الجبوري

إلى

مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير

في اختصاص الطب البيطري/ الأَدوية والسموم البيطرية

بإِشراف

الأُستاذ المساعد الدكتورة

مآب عزمي فاضل

ربيع الأول/ 1446هـ **أيلول/ 2024م**

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ يَرۡفَعِ ٱللَّهُ ٱلَّذِينَ ءَامَنُواْ مِنكُمۡ وَٱلَّذِينَ أُوتُواْ ٱلۡعِلۡمَ دَرَجَٰتٖۚ وَٱللَّهُ بِمَا تَعۡمَلُونَ خَبِيرٞ ﴾

صدق الله العظيم

سُورَةُ المُجَادلَةِ (11)

إقرار المشرف

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة " تأثير الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في الاختلاجات العصبيَّة و بعض المعايير الكيموحيوية المحدثة بـ 4-امينوبايردين في نموذج أَفراخ الدجاج" جرى تحت إشرافي في جامعة الموصل/كلية الطب البيطري، وهي جزء من متطلبات شهادة الماجستير في اختصاص الطب البيطري / الأَدوية والسموم البيطرية.

التوقيع:

المشرف: **أ.م.د. مآب عزمي فاضل**

التاريخ: / / 2024

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة " تأثير الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في الاختلاجات العصبيَّة و بعض المعايير الكيموحيوية المحدثة بـ 4-امينوبايردين في نموذج أَفراخ الدجاج " قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الآمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: **م.د محمد علي إبراهيم حسن**

التاريخ: / / 2024

إقرار المقوم الأحصائي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة " تأثير الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في الاختلاجات العصبيَّة و بعض المعايير الكيموحيوية المحدثة بـ 4-امينوبايردين في نموذج أَفراخ الدجاج " قد تمت مراجعتها من الناحية الأحصائية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء احصائية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: **م.د. محمود محمد طاهر يونس**

التاريخ: / / 2024

إقرار رئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأَدوية

بناءا على توصيتي المشرف والمقوم اللغوي و الاحصائي، أرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: **أ.د. يعرب جعفر موسى**

التاريخ: / / 2024

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءا على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي و الاحصائي ورئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأَدوية، أرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: **أ.د. رعد عبد الغني بشير السنجري**

التاريخ: / / 2024

قرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا أعضاء لجنة التقويم والمناقشة قد اطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالب **زهير سالم أَحمد** في محتوياتها وفي ماله علاقة بها / /2024 وأنه جدير بنيل شهادة الماجستير في اختصاص الأَدوية والسموم البيطرية.

التوقيع	**التوقيع**
أ.م.د. احمد صلاح ناصر	**أ.د. سمر محمد منير اليماني**
عضو لجنة المناقشة	**عضو لجنة المناقشة**
التوقيع	**التوقيع**
أ.د. محمد خالد شندالة	**أ.م.د. مآب عزمي فاضل**
رئيس لجنة المناقشة	**عضو لجنة المناقشة (المشرف)**

قرار مجلس الكلية

اجتمع مجلس كلية الطب البيطري بجلسته المنعقدة في / /2024 وقرر منحه شهادة الماجستير في الأَدوية والسموم البيطرية وبتقدير

مقرر مجلس الكلية	**عميد الكلية**
أ.د. رعد عبد الغني بشير السنجري	**أ.د. ظافر محمد عزيز**

شكر وتقدير

الحمد لله حمدًا كثيرًا طيبًا مباركًا فيه ملء السموات وملء الأرض وملء ما بينهما وملء ما شئت من شيء بعد الحمد لله كما ينبغي لجلال وجهه وعظيم سلطانه عدد خلقه ورضا نفسه وزنة عرشه ومداد كلماته والصلاة والسلام على أَفضل الخلق نبينا محمد وعلى اله وصحبه وسلم تسليمًا كثيرًا.

أود أن أعبر عن شكري وامتناني وتقديري لمشرفتي في هذه الدراسة أ.م.د. مآب عزمي فاضل على توجيهها ودعمها وإشرافها المتميز على هذا البحث وعلى الإرشادات التي قدمتها لي جزاها الله خيرا وبارك في جهودها.

ويسرُّني أن اشكر عمادة كلية الطب البيطري والسيد رئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأَدوية المحترمين لكل ما قدموه من تسهيلات اثناء دراستي .

وأتقدَّم بالشكر لجميع اساتذتي في الفرع لجهودهم المشكورة في مساعدتي في أنهاء بحثي.

وإِلى أَبي وأُمي، اللذان عملا على راحتي وسعادتي، وهم أَجمل ما في الوجود ووجودهم جنة بالنسبة لي، وامي التي لولا دعائها لما وصلت إِلى ما عليه الان، وأبلغهم كل حبي وتقديري واحترامي لهم، وأنني أود أن أبلغهم أنني افتخر بهم كثيرًا وأَنَّهم كانا سبب نجاحي بعد الله عز وجل.

وإِلى رفيقة روحي زوجتي الغالية أُهدي بحثي هذا، فهي الوحيدة التي احتملت انشغالي وإرهاقي وقلقي طوال مُدَّة دراستي، المرأة التي وقفت إِلى جانبي أُهدي ثمرة هذا الجهد بحثي المتواضع إِلى نصيبي الأَجمل من الدنيا التي اشعلت قناديلًا تنير دروبي بالودّ فقد كنتِ المرأة التي دفعتني دومًا نحو طرائق النجاح والتميز.

وأَخيرًا أُهدي هذا البحث إِلى ابنتي وقرة عيني وأَرجو من الله تعالى أن تبلغ أَشدها لتجد والدها جديرًا بالفخر.

الباحث

الخلاصة

كان الهدف من إجراء هذه الدراسة هوإعطاء 4-امينوبايردين لغرض استحداث الاختلاجات العصبيَّة وملاحظة تداخل 4-امينوبايردين مع ضادات الالتهاب وضادات الاختلاجات العصبيَّة في نموذج أَفراخ الدجاج وذلك لإمكانيَّة استعمال هذه الأَدوية لوحدها أَومع بعض لمنع حصول الاختلاجات العصبيَّة، فضلًا عن ملاحظة السلوك العصبي والفحوصات الكيموحيوية الحاصلة من تداخل هذه الأَدوية.

وكانت الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50) للـ 4-امينوبايردين لوحده في الخلب هي 62.6 ملغم/كغم من وزن الجسم.

وكانت الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف-50) للـ 4-امينوبايردين لوحده في الخلب هي 32.63 ملغم /كغم من وزن الجسم ، وقلل الدايكلوفيناك بجرعة 15 ملغم/كغم في العضل قبل حقن 4-امينوبايردين بجرعة 50 ملغم/كغم في الخلب من علامات التسمم بالـ 4-امينوبايردين، وبين ذلك بالزيادة المعنوية في وقت ظهور الاختلاجات العصبيَّة مقارنة مع مجموعة السيطرة.

وكانت الجرعة الفاعلة الوسطية للفينوباربيتال 9.5 ملغم /كغم ، والجرعة الفاعلة الوسطية للدايكلوفيناك 7.5 ملغم /كغم في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايردين.

وكانت الجرعة الفاعلة الوسطية للدايكلوفيناك والفينوباربيتال عند إعطائهم معًا بنسبة 0.5:0.5

3.03 و4.02 ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي، ويظهر التداخل الدوائي بين الدايكلوفيناك والفينوباربيتال عند إعطائهما معًا بنسبة 0.5:0.5 تداخلا تآزرياً.

وقلل إعطاء الدايكلوفيناك قبل حقن الـ 4-امينوبايردين من حدوث الاختلاجات العصبيَّة بشكل معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة فضلًا عن زيادة معنوية في وقت حدوث الاختلاجات في حين لم يؤثر على النسبة المئوية لحدوث الاختلاجات مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَظهر إعطاء الفينوباربيتال قبل حقن الـ 4-امينوبايردين إلى منع حدوث نوبات الاختلاجات العصبيَّة وبشكل معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، فضلًا عن انخفاض النسبة المئوية لحدوث الاختلاجات العصبيَّة مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة مع الدايكلوفيناك، وأَدَّى حقن الـ 4-امينوبايردين لوحده إلى ظهور علامات تسمم واختلاجات عصبيَّة بنسبة 100% في الأَفراخ.

وسبب حقن الـ4-امينوبايردين لوحده بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من الحقن انخفاض معنوي في النشاط الحركي لأفراخ الدجاج داخل صندوق الميدان المفتوح مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعات الأُخرى.

وأدَّى حقن الفورمالين بتركيز 1% وبحجم حقن 0.05 مل في باطن القدم اليمنى انخفاض معنوي في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى في المجموعة المعاملة بالفورمالين لوحده، والمجموعة المعاملة الـ 4-امينوبايردين لوحده، والمجموعة المعاملة الـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال، والمجموعة المعاملة الـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك، والمجموعة المعاملة مع الـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي، وأَظهرت الأَفراخ في مجموعة ال4-امينوبايردين والدايكلوفيناك ومجموعة الـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال زيادة معنوية في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالين لوحده والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم بنسبة 30% مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي. وأَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم بنسبة 34% و23 % و28 % و24% على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي، وأَوضحت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في تركيز المالوندايالديهايد في الدماغ بنسبة 82 % و25 % و28 % و26 % على التوالي مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي.

وأَظهرت الأَفراخ المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك تثبيط في مستوى نشاط خميرة الكولين استريز في بلازما الدم بنسبة 28 % و19 % بالتوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال زيادة معنوية في مستونشاط خميرة الكولين استريز مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده، وبيَّنت مجموعة الأَفراخ المعاملة مع 4-

امينوبايريدين لوحده تثبيط في مستوى الباها للكولين استريز في الدماغ بنسبة 39 % مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي.

نستنتج من دراستنا هذه ان حقن الـ 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب تسبب بحدوث اختلاجات عصبيَّة بنسبة 100% في الأفراخ، ومنع الفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/كغم من حدوث الاختلاجات العصبيَّة بنسبة 100% في الأفراخ المعاملة، وقلل الدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/كغم من نسبة حدوث الاختلاجات العصبيَّة في الأفراخ، وتسبب حقن الـ 4-امينوبايريدين انخفاضا معنويا في تركيز الكلوتاثيون وزيادة معنوية في في مستوى المالوندايالديهايد وانخفاض معنوي في مستوى إنزيم الكولين استريز في بلازما الدم والدماغ.

ثبت المحتويات

الموضوع	الصفحة
الخلاصة	أ - ج
ثبت المحتويات	د - ز
ثبت الجداول	ز - ح
ثبت الأشكال	ح
ثبت الملاحق	ط
ثبت المصطلحات	ط
الفصل الأول : المقدمة	**2-1**
الفصل الثاني : استعراض المراجع	**22-3**
2-1: الاختلاجات العصبيَّة	3
2-1-1: الأَعراض	4
2-1-2: أَسباب الاختلاجات العصبيَّة	6-4
2-1- 3: آلية عمل الاختلاجات العصبيَّة	6
2-1-4: المواد المسببة للأختلاجات	8-6
2-1-5: آلية عمل الـ 4-امينوبيريدين	8
2-1-6: الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة	9
2-1-7: آلية عمل الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة	12-9
2-2: الأَدوية الضادة للالتهابات غير الستيرويدية	14-12
2-2-1: مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية والاختلاجات العصبيَّة	18-14
2-2-2: الديكلوفيناك	19-18
2-2-3: آلية العمل للدايكلوفيناك	19
2-2-4: الخصائص الدوائية للديكلوفيناك	19
2-2-5: الحركة الدوائية للدايكلوفيناك	20
2-2-6: طرائق إعطاء الدايكلوفيناك	20

2-2-7: التأثيرات الجانبية للدايكلوفيناك	20
2-2-8: العلامات السريرية للتسمم بالدايكلوفيناك	20
2-3: تأثير الاختلاجات العصبيَّة على بعض المعايير الكيموحيوية	22-21
الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل	**38-23**
3-1: الحيوانات المختبرية	23
3-2: المستحضرات الدوائية والمواد الكيميائية المستعملة	24-23
3-3: الأجهزة والمعدات المستعملة	25-24
3-4: تحضير الأَدوية للحقن	25
3-5: جمع عينات الدم	25
3-6: طريقة إستخراج وحفظ الأَعضاء	25
3-7: التجارب	26
3-7-1: التجربة الأولى تحديد الجرعة المميتة الوسطية Median Lethal dose (الجم – 50) لـ 4-امينوبايردين في إحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج	26
3-7-2: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية Median Effective dose (الجف – 50) لـ 4 -امينوبايردين في إحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج	26
3-7-3: التجربة الثالثة: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال phenobarbital عن طريق الحقن في العضل	27-26
3-7-4: التجربة الرابعة: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك Diclofenac عن طريق الحقن في العضل	27
3-7-5: التجربة الخامسة: تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين	28-27
3-7-6: التجربة السادسة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من	29

وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج	
3-7-7: التجربة السابعة: تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين في أَفراخ الدجاج	30-29
3-7-8: التجربة الثامنة: الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	31-30
3-7-9: التجربة التاسعة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي	33-31
3-7-10: التجربة العاشرة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالوندايالديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأَفراخ المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة	38-33
3-8: التحليل الإحصائي	38
الفصل الرابع : النتائج	58-39
4-1: التجربة الأُولى: تحديد الجرعة المميتة الوسطية Median Lethal dose (الجم – 50) للـ 4-امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج	39
4-2: التجربة الثانية: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية Median Effective dose (الجف – 50) للـ 4-امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج	40
4-3: التجربة الثالثة: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال phenobarbital عن طريق الحقن في العضل	41-40
4-4: التجربة الرابعة: تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك Diclofenac عن طريق الحقن في العضل	41
4-5: التجربة الخامسة: التجربة الخامسة: تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايردين (50 ملغ/كلغ من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج	43-42
4-6: التجربة السادسة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج	44
4-7: التجربة السابعة: تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع	45

الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم، في الخلب) في أَفراخ الدجاج	
4-8: التجربة الثامنة: الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالدين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	49-45
4-9: التجربة التاسعة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي	53-50
4-10: التجربة العاشرة: تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالونداياالديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأَفراخ المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة	58-54
الفصل الخامس المناقشة Discussion	69-59
الفصل السادس الاستنتاجات والتوصيات	71-70
6-1: الاستنتاجات	70
6-2: التوصيات	71
المصادر	104-72
الملاحق	106-105
Abstract	A-D

ثبت الجداول

ت	الجدول	الصفحة
1	الجدول (3-2): المستحضرات الدوائية والمواد الكيميائية المستعملة	24-23
2	الجدول (3-3): الأجهزة والمعدات المستعملة	24
3	الجدول(1): تحديد الجرعة المميتة الوسطية للـ 4-امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة	39
4	الجدول(2): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للـ 4-امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة	40
5	الجدول(3): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للفينوباربيتال في العضل	41
6	الجدول(4): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للدايكلوفيناك	42

7	الجدول(5): تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5:0.5)في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايردين في أَفراخ الدجاج	43
8	الجدول(6): تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين في أَفراخ الدجاج	44
9	الجدول(7): تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين في أَفراخ الدجاج	47
10	الجدول(8): الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	48
11	الجدول(9): التأثير الضاد للالتهاب للفينوباربيتال والدايكلوفيناك في الأَفراخ المعاملة مع الـ 4-امينوبايردين	49
12	الجدول(10): تأثيرالفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي لأَفراخ الدجاج المعاملة مع 4-امينوبايريدين بعد ساعة واحدة من الحقن واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي	52
13	الجدول(11): تأثيرالفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي لأَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من الحقن واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي	53
14	الجدول(12): تأثيرالفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ لأَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايريدين بعد ثلاث ساعات من المعاملة	56
15	الجدول(13): تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم والدماغ لأَفراخ الدجاج المعاملة بال 4-امينوبايريدين بعد ثلاث ساعات من المعاملة	57
16	الجدول(14): قياس مستوى الكولين استريز في الدماغ وبلازما الدم لأَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايريدين	58

ثبت الاشكال

ت	عنوان الشكل	الصفحة
1	التركيب الكيميائي للـ 4-امينوبايريدين	8
2	التركيب الكيميائي للفينوباربيتال	11
3	التركيب الكيميائي للدايكلوفيناك صوديوم	18
4	تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايردين في أَفراخ الدجاج	43

ثبت الملاحق

ت	عنوان الملحق	الصفحة
1	حساب الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50)	105
2	المنحنى القياسي لتركيز الكلوتاثيون	106

ثبت المصطلحات

المصطلح بالعربية	المصطلح بالإنكليزية
نوبة	seizures
نوبات الصرع	Epileptic seizures
سلس البول	Urinary incontinence
وذمة وعائية	angioedema
الجذور الحرة	Free radicals
الخلايا الدبقية	glial cells
غيبوبة	Coma

ثبت المختصرات

المصطلح	المختصر
Acetylcholinesterase	AChE
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	AMPA
4- Aminopyridine	4-AP
blood brain barrier	BBB
Cyclooxygenase	COX
High mobility group box 1 protein	HMGB1
Gamma Aminobutyric Acid	GABA
Reactive oxygen species	ROS
N-methyl-D-aspartate	NMDA
Pentylenetetrazol	PTZ
prostaglandins	PGs
Thromboxane	TxA2

الفصل الأول

المقدمـــــــة

Introduction

الفصل الأوَّل

المقدمة

Introduction

النوبة Seizures هي تغير في الوظيفة العصبيَّة ناجم عن التفريغ المفرط واضطراب الإشارات الكهربائية للخلايا العصبيَّة في الدماغ، وتُستُعمِل نوبة الصرع Epileptic Seizures للتمييز بين النوبة الناجمة عن إطلاق الخلايا العصبيَّة للإشارات العصبية الغير طبيعية وبين حدث غير الصرع (Shorvon *et al.*, 2011). وهناك عدة طرائق لتحفيز وتوليد الاختلاجات العصبيَّة في الحيوانات المختبرية منها الطرائق الكهروفيزيائية وكذلك تلك التي تتحفز عن طريق المواد الكيميائية (Zalkhani, 2020)، ويُستعمل ال4-امينوبايردين 4-Aminopyridine لتحفيز الاختلاجات العصبيَّة في الحيوانات المختبرية المختلفة (Yamaguchi and Rogawski, 1992)، يغلق 4-أمينوبايريدين قنوات البوتاسيوم في الدماغ الَّذي بدوره يسبب اختلاجات عصبيَّة وتشنجات قوية في الحيوانات المختبرية، وكذلك يؤدي إلى تحفيز تيارات قناة الكالسيوم Ca_2+ ذات الجهد الكهربي Voltage Gated Calcium Channels بشكل مستقل عن التأثيرات التي حدثت على قنوات البوتاسيوم K^+ المنشطة بالجهد (Wu *et al.*, 2009).هناك العديد من الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة منها أَدوية benzodiazepines, , valproic acid, Lamotrigine, Carbamazepine, Gabapentin, phenobarbital، الَّتي تعد من العلاجات الوقائية فتُستُعمِل بشكل يومي لمنع حدوث النوبات التشنجية (Bhandari, 2022)، تُستُعمِل الأَدوية المضادة للالتهاب الغير ستيرويدية لتخفيف الأَلم وتقليل الالتهاب وخفض درجة الحرارة المرتفعة في الإنسان والحيوانات (Phillips and Currier, 2004) ان آلية عمل هذه الأَدوية يعتمد إلى تثبيط إنزيم سيكلوأوكسجينيز2 cyclooxygenase (COX-2) الَّذي بدوره يؤدي إلى توقف إنتاج البروستانويدات prostanoids [البروستاكلاندين prostaglandins (PGs) والثرومبوكسان Thromboxane (TxA2)] المسؤولين عن الأَلم والالتهاب (Szczuko *et al.*, 2021). ان وصف عمل البروستاكلاندين كان له دور في اكتشاف هذه الأَدوية الضادة للالتهاب من الثمانينيات وأواخرالتسعينيات الَّتي طُوِّرت بشكل تجريبي بعد فحص الأنشطة الضادة للالتهابات والمسكنات وخافضات الحرارة في النماذج الحيوانية المختبرية (Rainsford, 2007).

أَظهرت العديد من الدراسات أن للالتهاب عامل مميَّز في ظهور واستمرارية النوبات العصبيَّة؛ إِذ تؤدي المسببات الالتهابية إِلى حدوث وتفاقم الاختلاجات في الحيوانات المختبرية الَّتي عادة ما تكون على الفئران والجرذان (Dubé *et al.*, 2007)، وبسبب قلة الدراسات والأَبحاث على أَفراخ الدجاج، فإِنَّ ذلك مهد لنا الطريق لعمل دراسة عن تأثيرالدايكلوفيناك وهو أَحد الأَدوية الضادة للالتهاب الغير ستيرويدية مع الفينوباربيتال وهواحد الأَدوية الضادة للاختلاجات مع ال4-امينوبايردين المحفز للاختلاجات العصبيَّة في نموذج أَفراخ الدجاج؛ إِذ أُجريت تجارب عدة لغرض الوصول للهدف المنشود من البحث الَّتي تضمنت ما يأتي:

1- تحديد الجرعة المميتة الوسطية Median Lethal dose (الجم–50) لل4-امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول up and down method.

2- تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية Median Effective dose (الجف – 50) لل4 - امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول.

3- تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال Phenobarbital لمنع حدوث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في العضل.

4- تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك Diclofenac لمنع حدوث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في العضل.

5- تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن ال4-امينوبايردين (50 ملغ/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج واستخدام تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic.

6- تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم، في الخلب) في أَفراخ الدجاج.

7- تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم، في الخلب) في أَفراخ الدجاج.

8- الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بال4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك.

9- تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بال4 - امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي.

10- تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالوندايالديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأَفراخ المعاملة بال4 -امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Review of Literatures

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Review of Literatures

1-2: الاختلاجات العصبيَّة:

الصرع Epilepsy هو اضطراب عصبي بسبب اضطراب في الاشارات الكهربائية بشكل غير طبيعي، ونوبات الصرع Epileptic seizures هي حركات متشنجة أَومرتجفة غير طبيعية في الجسم تحدث بسبب نشاط عصبي غير طبيعي ويمكن أَن تؤدي إِلى تلف الدماغ أَو أجزاء أُخرى من الجسم (Stafstrom and Carmant, 2015)، و لعقود من الزمن كان هناك جدل فيما اذا كانت النوبات تؤثر على حياة الخلايا العصبية و بالاخص تلك التي تكون قصيرة و غير متكررة و المحدثة بشكل تجريبي و لكن تبين فيما بعد انه من الممكن أن تؤدي النوبات الشديدة و المتكررة الى تلف و موت الخلايا العصبية (Dingledine *et al.*, 2014).

ويمكن أَن تعرف حالة الصرع بأَنَّها مجموعة من الاضطرابات العصبيَّة التي تنتج عن اضطراب الإشارات الكهربائية في خلايا المخ وتتميز بحدوث نوبات متكررة، وحدوث الأَعراض بسبب نشاط عصبي ينتج عنه نوبات الصرع واضطرابات سلوكية وعصبيَّة لدى المرضى.(Huff and Murr, 2023) يمكن أن تحدث النوبات في مناطق مختلفة من الدماغ وتعتمد درجة فعاليَّة الاختلاجات العصبيَّة وأنواع النوبات على التأثير على مناطق معينة في الدماغ الَّتي يحدث فيها نشاط عصبي غير طبيعي (Giourou *et al.*, 2015)، ويمكن أَن تتراوح شدة النوبات من قلة في الانتباه أَونفضات عضلية لمدة قصيرة إِلى تشنجات شديدة تمتد مدة طويلة؛ لأَنَّ نوبات الصرع Epileptic seizures عادة ما تشمل الاختلاجات العصبيَّة Convulsions ، فإِنَّ مصطلح الاختلاج العصبي غالبًا ما يُستعمل كمرادف للنوبةSeizures (Brigo *et al.*, 2015)

هناك فئتان أَو مجموعتان رئيستان من النوبات: النوبات البؤرية Focal Seizures والنوبات العامة Generalized Seizures ، تبدأ النوبات البؤرية في منطقة واحدة ويمكن أَن تنتشر عبر الدماغ وتسبب أَعراضا خفيفة أَو شديدة، اعتمادًا على كيفية انتشار الشحنات الكهربائية (Berkovic and Scheffer, 1997).

2-1-1: الأَعراض:

تختلف أَعراض الاختلاجات العصبيَّة حسب نوع النوبة، ولأن نوبات الاختلاجات ناتجة عن نشاط معين بالدماغ، فمن الممكن أن تؤثر هذه النوبات على أي عملية تحدث داخل الدماغ.

تؤثر النوبات العامة على الحركة العضلية، حيث يكون هناك حركات تشنجية في العضلات تليها تصلبات و من ثم حركات ارتجاجية في العضلات، قد يكون هناك صراخ في بداية النوبة تسمى بالهالة Aura ما قبل النوبة.

يعتبر سلس البول Urinary incontinence من الأعراض المسجلة كذلك خلال النوبات العصبية، قد يكون هناك سلوك مؤقت غير طبيعي في الوعي بعد النوبة.

تكون أعراض النوبات البؤرية على اماكن معينة من الدماغ و تتمثل الأعراض بحركات تشنجية في الاطراف، او فقدان القدرة على الرؤية و السمع، بعد النوبات البؤرية قد يعاني المرضى من شلل مؤقت ووظيفي وموضعي للعضلات المصابة، والمعروف باسم شلل تود Todd paralysis (Ighodaro *et al.*, 2023).

2-1-2: أَسباب الاختلاجات العصبيَّة:

يمكن أن تحدث الاختلاجات العصبيَّة بسبب مواد كيميائية معينة في الدم، أومن الالتهابات مثل التهاب السحايا أَو التهاب الدماغ(Abou-Khalil *et al.*, 2022).
السبب الشائع عند الأطفال هو النوبات الحموية، صدمات الرأس أَوالسكتة الدماغية أَونقص الأوكسجين في الدماغ(Habtamu *et al.*, 2023; Chungath and Shorvon, 2008). في بعض الأحيان يمكن أن يكون سبب الاختلاجات هي عيوب وراثية أَو أورام في المخ، يمكن أن تحدث الاختلاجات العصبيَّة أيضًا عندما يكون مستوى السكر في الدم منخفضًا جدًا ونقص فيتامين ب 6 (البيريدوكسين)، تُعَدُّ الملاريا في نيجيريا سببًا مُميَّزًا جدًا لحدوث الصرع أَوالاختلاجلات العصبيَّة (Thierry *et al.*, 2020; Richard *et al.*, 2005; Carter *et al.*, 2005) ، وقد تنشأ الاختلاجات العصبيَّة أَيضًا من أَسباب عديدة منها قد يكون من الصدمات الدماغية والورم الدماغي والعدوى الدماغية والاضطرابات الوعائية الدماغية والاضطرابات المناعية الدماغية وأَسباب التي تحدث في اثناء مُدَّة الطفولة مثل نقص الأُوكسجين أَو صدمات في الرأس أَو الحمى (Valton *et al.*, 2020). وبعض أَسباب الاختلاجات العصبيَّة المرافقة للصرع تكون ناجمة عن جراحة الدماغ، والتهاب السحايا

الفيروسي Viral Meningitis والورم السحائي Meningioma والورم الوعائي الكهفي في الدماغ Cavernous hemangioma in the brain واحتشاء الدماغ Cerebral infarction .(Fisher *et al.*, 2017)

تؤدِّي العديد من النواقل العصبيَّة دورًا مُميَّزًا في آلية الاختلاجات العصبيَّة المرافقة للصرع، ومن أهم النواقل العصبيَّة هي السيروتونين Serotonin ، الدوبامين Dopamine ، حمض كاما أمينوبوتيريك Gamma aminobutyric acid (GABA)، الكلوتاميت Glutamate، والنورادرينالين Noradrenaline (Raluca *et al.*, 2022; Satarker *et al.*, 2022).

في الاختلاجات العصبيَّة، ترجع فرط استثارة الخلايا العصبيَّة إلى الاختلاف في تثبيط GABA وكذلك في التحفيز بوساطة الكلوتاميت(Kim *et al.*,2021). ويمكن للكلوتاميت إزلة استقطاب الخلايا العصبيَّة، مِمَّا يولد استثارة ما بعد التشابك العصبي، أثناء بدء وتفاقم الاختلاجات العصبيَّة المرافقة للصرع تحدث آليات جزيئية محددة للكلوتاميت و تشمل زيادة في تركيز الكلوتاميت خارج الخلية وزيادة تنظيم مستقبلات الكلوتاميت و وجود بعض التشوهات في ناقلات الكلوتاميت، تسبب هذه الآليات فرط الاستثارة بسبب نشاط الكلوتاميت (Satarker *et al.*, 2022; Murley And Rowe, 2018).

حامض الكابا Gamma Aminobutyric Acid (GABA) وهو من أهم النواقل العصبيَّة في الجهاز العصبي، ويعرف بكونه ناقل عصبي مثبط؛ إذ يقوم بتثبيط عمل الأعصاب والخلايا العصبيَّة التي تمت تحفيزها، وهو أساسي للموازنة بين تحفيز الخلايا العصبيَّة وتثبيطها ، يُستعمل الدماغ الناقل العصبي كابا (GABA) بوصفه الناقل العصبي المثبط الأساسي للتحكم في تحفيز الخلايا العصبيَّة وكبح النشاط المستمر للخلايا العصبيَّة (Allen *et al.*,2023). ويتحكم الكابا في توليد الموجات الكهربائية في سطح الخلايا العصبيَّة وتوليد النشاط العصبي في الدماغ، وتتطلب هذه التأثيرات تحكمًا دقيقًا في تنشيط مستقبلات GABAA (تعرف أيضًا باسم مستقبلات مضادة للأيونات) ionotropic و GABAB metabotropic (هي مستقبلات مقترنة بالبروتين G), وتشارك هذه المستقبلات في عملية تكوين الاختلاجات العصبيَّة (Benarroch, 2021; Hui *et al.*, 2013) .

تُسمى الاختلاجات العصبيَّة الناتجة عن الحمى اسم النوبات الحموية، وتحدث النوبات الحموية عادة عند الرضع والأطفال الذين لديهم ارتفاع مفاجئ في درجة حرارة الجسم. (Pavone *et*

(*al*., 2022 يمكن أن يكون التغير في درجة الحرارة سريعًا جدًا لدرجة أن المريض لا يشعر بالحمى حتى يحدث الاختلاج العصبي (Graves *et al*., 2012).

2-1-3: آلية عمل الاختلاجات العصبيَّة

يمكن أن تحدث الاختلاجات العصبيَّة بسبب عدم التوازن بين الإشارات المهيجة والمثبطة في الدماغ، وفي الحالة الطبيعية تكون الإشارات المهيجة والمثبطة متوازنة، مع الحفاظ على النشاط الكهربائي تحت مستوى العتبة (Lasoń *et al*., 2013) .

الكلوتاميت هوناقل عصبي، وهو أَحد الإشارات الكيميائية المهيجة في الدماغ، ويعمل عن طريق الارتباط بمستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA) و(AMPA) -α amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid و يسمح بدخول أيونات الصوديوم وأيونات الكالسيوم إلى الخلايا العصبيَّة مِمَّا يؤدي إلى تغير في النشاط الكهربائي ويؤدي إلى حدوث الاختلاجات العصبيَّة (Dhinakaran and Devendra, 2019 ;Lerma and Marques, 2013; Contractor *et al*., 2000).

2-1-4: المواد المسببة للأختلاجات

هناك طرائق مختلفة لتحفيز الاختلاجات في الحيوانات المختبرية مثل الأَفراخ والفئران والجرذان، ويمكن أَن تنتج الاختلاجات بالطرائق الكهروفيزيائية (Zalkhani, 2020).

توجد العديد من المواد المسببة للاختلاجات العصبيَّة:

1. بيكروتوكسين Picrotoxin :

البيكروتوكسين (PTX) هوضاد لمستقبلات GABA، و يتسبب في إحداث الاختلاجات العصبيَّة، إذ إِنَّه يمنع تدفق الأيونات عبر قناة الكلوريد التي ينشطها الكابا GABA في مستقبلات الـGABA (Macdonald and Haas, 2000).

2. الصدمة الكهربائية القوية:

اختبار الصدمات الكهربائية الذي أنشأه تومان وآخرون الَّذي يمثل أَختبار مثالي لتقييم تأثير الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة التي تغلق قنوات الصوديوم، ويحدد المركبات التي تمنع انتشار النوبات و بالتالي الكشف عن المركبات التي تساعد في علاج نوبات الصرع (Heuzeroth *et al*., 2019; Toman *et al*., 1964).

3. بنتلينيترازول (PTZ) Pentylenetetrazol:

يُستعمل البنتلينتيترازول (PTZ) كمحفز للدورة الدموية والجهاز التنفسي بجرعات قليلة ، بينما الجرع العالية تؤدي الى حدوث الاختلاج وقد أُستُعمِلت في دراسة الأَدوية المضادة

للصرع، لا يُستعمل الدواء في هذا الوقت بسبب صعوبة التحكم في آثاره الجانبية, اعطاء PTZ بجرعة واحدة أَو بجرعات متعددة يؤدي إلى حدوث اختلاجات عصبيَّة (Miller *et al*., 1987).

يُستعمل البنتيلينتيترازول لدراسة الظواهر التشنجية وتقييم تأثيرات الأَدوية المضادة للاختلاج الَّتي تنطوي على منع الاختلاجات ويسبب PTZ الاختلاجات في الخلايا العصبيَّة عن طريق تثبيط عمل GABA وذلك عن طريق تثبيط قناة أيون الكلور (Velíšek, 2006).

4. بيلوكاربين Pilocarpine :

بيلوكاربين هو منشط لمستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية. إن الحقن الجهازي للبيلوكاربين عن طريق فرط تنشيط هذه المستقبلات يؤدي إلى حدوث نوبات seizure (Scorza *et al*., 2009).

5. حمض كينيك Kainic Acid:

حمض الكينيك هو مشابه للكلوتاميت (Levesque And Avoli, 2013).

6. المضادات الحيوية Antibiotics:

تستطيع المضادات الحيوية إحداث الاختلاجات العصبيَّة في العديد من الأنواع بما في ذلك القرود والبشر والجرذان والقطط، مثل: السلفانومايد والبنسلين (Wanleenuwat *et al*., 2020; Velíšek, 2006) البنسلين هومضاد حيوي قد يُستعمل لدراسة الصرع في حيوانات التجارب (Sivarajan and Ramachandran, 2023; Velíšek, 2006). من الممكن للبنسلين أَن يسبب اختلاجات عصبيَّة بتثبيط عمل الكابا GABA (Bauquier *et al*., 2016).

7. المعادن Metals:

تمتلك المعادن كالنيكل والكوبالت والحديد بفاعليتها على إحداث الصرع ودراسة تأثيرات الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة والفعالة ضد نوبات الصرع في الحيوانات (Sande et al., 2023).

8. مركبات الفوسفور العضوية:

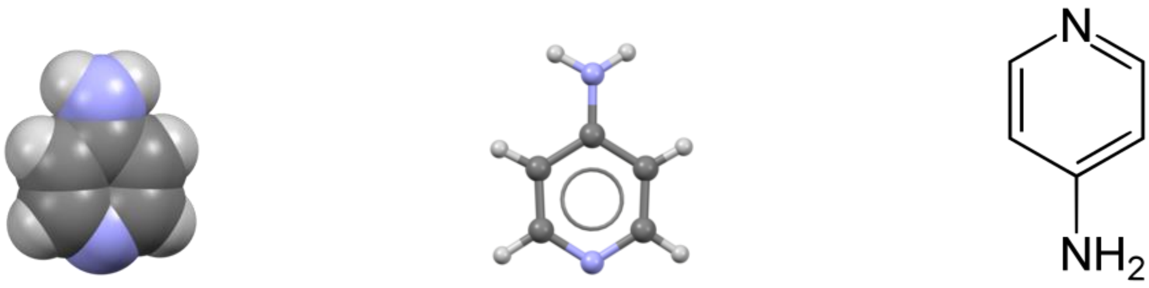
تعد مركبات الفوسفور العضوية مثل التابون والسيكلوسارين والسارين شديدة السمية وخطيرة على الإنسان ولها القدرة على إحداث نوبات الصرع (Pereira *et al*., 2014).

فهي قوية في تثبيط عمل انزيم الأسيتيل كولين أستريز acetylcholine esterase الَّتي يمكنها تنشيط جميع الأنواع الفرعية لمستقبلات الأسيتيل كولين (Lorke and Petroianu, 2019).

9. الستركنين Strychnine :

يعمل الستركنين كمضاد تنافسي انتقائي لمنع التأثيرات المثبطة للكلايسين على مستقبلات الكلايسين، فضلًا عن زيادة مستويات حمض الكلوتاميت في المخ، وهو حمض أميني يعمل كناقل عصبي للنبضات العصبيَّة المهيجة التي تثير تقلص العضلات، ونتيجة لهذه التأثيرات فإِنَّ العضلات الهيكلية تصبح شديدة التهيج أَوالتقلص (Ramesh and Dejan, 2014).

10. 4-امينوبايريدين (4-AP) 4- Aminopyridine:



الشكل (1): التركيب الكيميائي لل4-امينوبيريدين

(Yi *et al.*, 2013)

4-امينوبايريدين (4-AP) هومركب عضوي له الصيغة الكيميائية $C_{11}H_{13}N_3O$ (Yi *et al.*, 2013) ، وهذه الجزيئة أحد الأمينات الأيزوميرية الثلاثة للبيريدين، وأَنَّ الرقم الهيدروجيني pH في الحالة الطبيعية يكون (pKa = 9.4) وأُستُعمِل (4-AP) كأَداة بحث في توصيف الأنواع الفرعية لقناة البوتاسيوم (Yi *et al.*, 2013).

4-أمينوبيريدين مادة كيميائية تسبب اختلاجات قوية ويُستعمل لتوليد نوبات الصرع في النماذج الحيوانية لتقييم مضادات الاختلاج (Yamaguchi and Rogawski, 1992).

2-1-5: آلية عمل الـ 4-امينوبايريدين :

يغلق 4-امينوبايريدين قنوات البوتاسيوم في الخلايا العصبيَّة في الدماغ وهذا يسبب نشاطًا صرعيًا في التجارب المختبرية ويؤدي إِلى تشنجات قوية مرافقة للصرع في حيوانات التجارب في المختبر، يعد (4-AP) أَداة دوائية مفيدة في دراسة موصلات البوتاسيوم المختلفة في علم وظائف الأَعضاء والفيزياء الحيوية، ومع ذلك، فقد تبيَّن أَنَّ (4-AP) يعمل على تحفيز تيارات

قناة Ca_2^+ ذات الجهد الكهربي بشكل مستقل عن التـأثيرات علـى قنـوات K^+ المنشـطة بالجهـد (Wu *et al.*, 2009).

2-1-6: الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة:

ضادات الاختلاج Antiepileptic drugs من الأَدوية التي أُستُعمِلت في علاج مرض الصرع تعرف الأَدوية المُضادة للاختلاجات بأَنَّها العلاجات الدوائية المستخدمة في أغلب الحالات للسيطرة على النوبات التشنجية، إلّا أنّها قد تُستُعمِل في بعض الحالات للمشاكل العصبيَّة الأُخرى مثل الصداع النصفي، أَو الأَلم العصبي وغيرها من الحالات، ويعمل كل منها بآلية عمل مختلفة بالتأثير في الجهاز العصبي المركزي.(Johannessen e*t al*., 2009; Johannessen, 2008)، ترتكز جميعها على التقليل من النشاط الكهربائي في الدماغ الذي يتسبب بالنوبات وأنّ هذه الأَدوية تُعدُّ من العلاجات الوقائية فتُستُعمِل بشكل يومي لمنع حدوث النوبات التشنجية (Bhandari, 2022). ومن الأمثلة على هذه الأَدوية البنزودايزبين ، الفينوباربيتال ، الفالبوريك أسيد ، اللاموترجين ، كاربامازبين ، الفينيتوين ، الكابابنتين ، الاوكسكاربزبين (Kim *et al*., 2020)، العلاجات بضادات الاختلاج ليست بالضرورة فعالة تمامًا لأنواع الاختلاجات المختلفة (López-Hernández *et al*., 2005).

2-1-7: آلية عمل الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة:

1. أَدوية تعمل على تثبيط قنوات الصوديوم:

هناك أَدوية ضادة للاختلاجات العصبيَّة تكون آلية عملها بتثبيط قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي Voltage-gated sodium channels إذ إنَّها تعيق دخول أيونات الصوديوم إلى الخلايا العصبيَّة، مِمَّا يؤدي إلى انخفاض استثارة الخلايا العصبيَّة، وهذا يمنع توليد ونشر النبضات الكهربائية غير الطبيعية والمسؤولة عن إثارة النوبات، مثل الفالبوريك أسيد valproic acid (Ghodke *et al*., 2013). ومنها ما يرتبط بشكل انتقائي ويثبط قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي، مِمَّا يؤدي إلى استقرار الأغشية العصبيَّة قبل الاشتباك presynaptic وتثبيط تحرير الكلوتاميت glutamate والأسبارتيت aspartate قبل الاشتباك مثل دواء اللاموترجين Lamotrigine (Verrotti *et al*., 2018).

ومن الأَدوية المعروفة أَيضًا على نطاق واسع دواء كاربامازبين Carbamazepine المعروف أيضًا باسم تيجريتول، وهو دواء ضاد للاختلاج ومسكن يُستعمل للسيطرة على

النوبات (Tolou-Ghamari *et al.*, 2013). تكون آلية عمل الكاربامازيبين عن طريق تثبيط قنوات الصوديوم، وبذلك يعالج نشاط النوبات(Maan *et al.*, 2023) .

ومن الأدوية التي تعمل كذلك على تثبيط قنوات الصوديوم دواء الفينيتوين Phenytoin و غالبًا ما يوصف بسبب عمله على تثبيط كافة قنوات الصوديوم (Keppel, 2017; Dagenais *et al*., 2017; Abdelsayed and Sokolov, 2013).

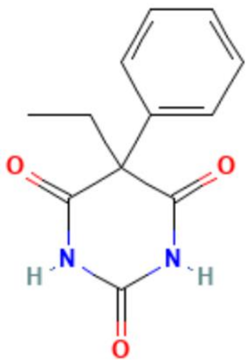
ويعمل أَيضًا دواء الأوكسكاربازيبين Oxacarbazepine على تثبيط قنوات الصوديوم، يُعتقد أَيضًا أن زيادة تنشيط قنوات البوتاسيوم وتثبيط قنوات الكالسيوم المنشطة بالجهد تؤدِّي دورًا في النشاط المضاد للنوبات للأوكسكاربازيبين (Czapiński *et al*., 2005).

2. أَدوية تعمل على تثبيط قنوات الكالسيوم:

تعمل بعض الأَدوية الضادة للاختلاجات العصبيَّة على تثبيط قنوات الكالسيوم مثل دواء الكابابنتين Gabapentin؛ إِذ يعمل الكابابنتين في الدماغ على تثبيط عمل المستقبلات ألفا-2 (α-2) دلتا-1 (δ-1) ، ويكون لديه ألفة عالية للعمل على هذه المستقبلات المقابلة لقنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، مِمَّا يقلل من تركيز الكالسيوم قبل التشابك بين الخلايا العصبيَّة و التنشيط اللاحق للناقلات العصبيَّة المهيجة، ومن المحتمل أن يكون هذا التثبيط مسؤولًا أَيضًا عن عمل الكابابنتين المحفز لمستقبلات الكابا المضاد للصرع (Chincholkar, 2020; Kukkar *et al*., 2013).

3. دواء الفينوباربيتال phenobarbital

الفينوباربيتال هو أحد الأَدوية المهدئة والمنومة التي تنتمي إِلى فئة أَدوية الباربيجوريت barbiturates, والصيغة الكيميائية هي $C_{12}H_{12}N_2O_3$ (NTP, 1992), الفينوباربيتال له مجموعة واسعة من الاستخدامات السريرية وتشمل بصورة رئيسية في علاج نوبات الصرع والاختلاجات العصبيَّة.(Suddock *et al*., 2024; Falco-Walter and Bleck, 2016)



الشكل (2): التركيب الكيميائي للفينوباربيتال

(Platteau *et al.*, 2005)

أُستُعمِل الفينوباربيتال كدواء مضاد للاختلاجات العصبيَّة لأَوَّل مرة في عام 1912، وذلك من قبل ألفريد هاوبتمان Alfred Hauptmann واكتشفه بالصدفة عندما استخدمه في البداية على مرضى الصرع الذين تأتيهم نوبات الصرع في الليل كدواء مهدئ خلال النوم ولكنه لاحظ ان نوبات الصرع قد ثبطت أَيضًا وبدأ بإجراء التجارب وتسجيل الملاحظات في علاج مرضى الصرع وكانت تلك طفرة في علاج الصرع في ذلك الوقت، ولازال يُستعمل حتى الان (Rho and White, 2018; Hauptmann, 1912)

يزيد الفينوباربيتال من مدة بقاء قنوات الكلور مفتوحة، مِمَّا يؤدي إِلى تثبيط الجهاز العصبي المركزي. وهذا يحدث بالعمل على الوحدات الفرعية لمستقبل GABA-A. عندما يرتبط الفينوباربيتال بهذه المستقبلات، تفتح بوابات أيونات الكلوريد وتبقى مفتوحة، مِمَّا يسمح بتدفق ثابت لهذه الأيونات إلى الخلايا العصبيَّة. (Suddock *et al.*, 2024),وهذا يؤدي إِلى فرط استقطاب غشاء الخلية، مِمَّا يزيد من عتبة جهد الفعل، هذه الزيادة في جهد الفعل هي السبب وراء فعاليَّة هذا الدواء في علاج نوبات الصرع (Lewis *et al.*, 2024).

قد يثبط الفينوباربيتال أَيضًا قنوات الكالسيوم، مِمَّا يؤدي إِلى انخفاض في تنشيط الناقلات العصبيَّة المحفزة (Roberts and Sydenham, 2012).

الحركة الدوائية للفينوباربيتال:

يحدث الامتصاص بشكل سريع بعد اخذه عن طريق الفم أَو الوريد، وان الوقت اللازم لتركيز البلازما Peak Plasma Concentration يكون من 30 دقيقة إِلى ساعة واحدة للشكل الذي يؤخذ عن طريق الفم، 5 دقائق للحقن الوريدي(Lewis *et al.*, 2024)، وبعد ذلك يتوزع الفينوباربيتال بسرعة في جميع الأنسجة والسوائل في الجسم، التمثيل الغذائي: يتم استقلابه في المقام الأول عن طريق الأستلة Acetylation في الكبد (نظام الإنزيم

الميكروسومي الكبدي), ويطرح حوالي 25 إلى 50% من الدواء غير المتغير في البول (Nakayama *et al.*, 2019).

الأعراض الجانبية:

المضاعفات المرتبطة باستِعمال الفينوباربيتال هي التعرض للغيبوبة Coma ، وانخفاض الجهد المبذول في عملية التنفس ، وانخفاض ضغط الدم (Suddock *et al.*, 2024)، وتشمل التأثيرات الضارة الأكثر شيوعًا عدم التناسق في المشي، واختلال التوازن، والنعاس (Anderson and Hakimian, 2018).

وعند استخدامه على المدى الطويل، سُجِّلت أعراض سلبية مثل فقدان الشهية وألم في العظام أَوالمفاصل أَوالعضلات، والاكتئاب، وتلف الكبد، على الرغم من أن تلف الكبد يعد من المضاعفات النادرة (Suddock *et al.*, 2024; Anderson and Hakimian, 2018) ، الأعراض في الجهاز العصبي تتمثل بالنعاس، التشوش ، خمول في الجهاز العصبي المركزي CNS، ترنح و الهلع و الكوابيس و الاضطرابات النفسية و الأرق و القلق و الهلوسة و مع الدوخة والدوار (Marsh *et al*,. 2021).

وتتمثل أعراض الجهاز القلبي الوعائي بإنخفاض ضغط الدم، وبطء نبضات القلب، الاغماء وفقدان الوعي بسبب عدم وصول الدم إلى الدماغ بشكل كافي، ويحدث في الجهاز الهضمي غثيان و تقيؤ و إمساك (Doshi *et al.*, 2019).

وتكون الأعراض الجلدية بشكل الحساسية المفرطة Angioedema (هي تورم في الأنسجة تحت الجلد) والطفح الجلدي وكذلك التفاعلات التي تكون في موقع الحقن، حمى وفقر الدم عند الاستخدام المزمن لمُدَّة طويلة (Anderson and Hakimian, 2018).

يكون طرح الفينوباربيتال أعلى بكثير عندما يكون الرقم الهيدروجيني pH للبول قلويًا (Landmark and Johannessen, 2020).

2-2: الأَدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية

أَدوية تُستُعمِل على نطاق واسع لتخفيف الأَلم وتقليل الالتهاب وخفض درجة الحرارة المرتفعة (Phillips and Currier, 2004)، هذه التأثيرات تجعل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مفيدة لعلاج آلام العضلات، وحالات التهاب المفاصل، والحمى، والنقرس، والصداع النصفي (Shekelle *et al.*, 2017; Oyler *et al.*, 2015; Dawood, 2006).

تعود أصول الأَدوية المضادة للالتهابات إلى اكتشاف بعض النباتات بالصدفة واستخدام مستخلصاتها لتخفيف الأَلم والحمى والالتهابات، وفي بادئ الامر اكتُشِفت السالسيلت

Salicylates في منتصف القرن التاسع عشر الَّتي تتكون من المواد النشطة لنبات الصفصاف؛ إذ مكن ذلك من تصنيع هذه المركبات ومن هنا طُوِّر حمض أسيتيل سالسيليك Acetylsalicylic Acid أو الأسبرين Aspirin، وأدَّى التقدم الكيميائي في القرنين التاسع عشر والعشرين إلى تطوير العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)، الَّتي كان معظمها في البداية أحماض عضوية، ولكن أُكتِشفت مركبات غير حمضية لاحقًا (Ozleyen *et al.*, 2023).

كانت هناك مُدَّتان لاكتشاف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية, الأُولى كانت بعد الحرب العالمية الثانية حتى السبعينيات الَّتي كانت مُدَّة ما قبل البروستاكلاندين والثانية بعد ذلك حتى الجزء الأخير من القرن الماضي؛ إذ شكلت آثارها على إنتاج البروستاكلاندين جزءًا من عملية اكتشاف الأَدوية حتى الثمانينيات وأواخر التسعينيات الَّتي طُوِّرت بشكل تجريبي بعد فحص الأنشطة المضادة للالتهابات والمسكنات وخافضات الحرارة في النماذج الحيوانية المختبرية (Rouzer and Marnett, 2020; Rainsford, 2007).

وطُوِّرت بعضها بنجاح وأَظهر انخفاض معدل حدوث الآثار الجانبية للجهاز الهظمي (الأعراض الجانبية الرئيسية التي تشاهد مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) مقارنةً بأسلافها مثل الأسبرين Aspirin والإندوميثاسين Indomethacin والفينيلبوتازون Phenylbutazone، وفي التسعينيات عُثِر على اكتشاف مميَّز بالدراسات البيولوجية الجزيئية والخلوية وهو أن هناك نظامين إنزيم سيكلوأوكسجينيز Cyclooxygenase (COX) يتحكمان في إنتاج البروستانويدات Prostanoids البروستاكلاندين PGs والثرومبوكسين TxA2 (Rainsford, 2007)،COX-1 الذي ينتج PGs وTxA2 الذي ينظم وظائف الجهاز الهضمي والكلى والأوعية الدموية وغيرها من الوظائف الفسيولوجية، وCOX-2 الذي ينظم إنتاج PGs المرتبطة بالالتهاب والأَلم والحمى (Faki and Er, 2021).

مُهِّد الطريق في التسعينيات لاكتشاف وتطوير أدوية للتحكم والعمل بشكل انتقائي على COX-2 وتجنب العمل على COX-1, الَّذي يُعدُّ أَساسيًا للعمليات الفسيولوجية التي كان تثبيطها عاملاً رئيسيًا في تطور التفاعلات الضارة، بما في ذلك تلك الموجودة في الجهاز الهضمي (Ozleyen *et al.*, 2023; Bacchi *et al.*, 2012).

اكتُشِفت أَدوية جديدة مضادة للالتهابات وطوّرت بناءً على تأثيرها على نقل الإشارة وكعوامل مضادة للسيتوكينات، ويتم الآن الترويج لهذه الأَدوية بوصفها علاجات جديدة للسيطرة على تلك الأمراض التي تحتوي على السيتوكينات من الأمراض الالتهابية المزمنة والتنكس العصبي الواضح (Barakat *et al.*,2023).

COX-1 هوإنزيم نشط بشكل أساسي ويتم التعبير عنه تقريبًا في كل مكان في جسم الإنسان والحيوان ، يُعتقد أن مستوى ونشاط COX-1 مستقر إلى حد ما ويشارك في الحفاظ على النشاط الطبيعي للصفائح الدموية، وتدفق الدم إلى أنسجة الكلى، وحماية الغشاء المخاطي في المعدة من الحموضة الضارة، من بين عمليات أُخرى (Pannunzio and Coluccia, 2018; Dubois *et al*., 1998). COX-2 إنزيم محفز يتم التعبير عنه بشكل مفرط اثناء تلف الأنسجة أَو وجود وسط التهابي ولديه أَيضًا خصائص مسببة للألم, وهذه تشمل الثرومبوكسين Thromboxane، واللوكوترينLeukotrienes ، والبروستاكلاندين prostaglandins (Takeuchi And Amagase, 2018). إن ما بدأ كأَدوية للسيطرة على الالتهاب والأَلم والحمى في القرنين الماضيين قد توسع الآن ليكشف عن مجموعة هائلة ونوع من العوامل المضادة للالتهابات واكتشاف أَهداف علاجية جديدة لعلاج مجموعة كاملة من الحالات التي لم تكن متوقعة حتى الآن (Ozleyen *et al*., 2023). تنقسم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عادةً إلى مجموعات بناءً على تركيبها الكيميائي وانتقائيتها منها حمض الأسيتيل سالسيليك Acetylsalicylic Acid (الأسبرين)، (ديفلونيسال Diflunisal ، سالسالات Salsalate)، حامض البروبيونيك Propionic acid (نابروكسين Naproxen، إيبوبروفين Ibuprofen) ، حامض الأسيتيك Acetic acid (ديكلوفيناك Diclofenac، الإندوميتاسين Indomethacin)، حامض الإينوليك Linoleic acid (ميلوكسيكام Meloxicam ، بيروكسيكام Piroxicam) ، حامض الأنثرانيليك Anthranilic acid(ميكلوفينامات Meclofenamate ، حامض الميفيناميك Mefenamic acid)، ومثبطات COX-2 الانتقائية (سيليكوكسيب Celecoxib، إيتوريكوكسيب Etoricoxib) (Bonnesen and Schmidt, 2021; Blanca-Lopez *et al*., 2019).

1-2-2: مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية والاختلاجات العصبيَّة:

أَظهرت العديد من الدراسات أن الالتهاب عامل مميَّز في ظهور واستمرارية الصرع؛ إذ تؤدي المسببات الالتهابية، مثل الحمى، إلى حدوث وتفاقم الاختلاجات العصبيَّة لدى مرضى الصرع (Dubé, 2007)، قد تؤثر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على فرط تحفيز الخلايا العصبيَّة في نوبات الصرع عن طريق تنظيم البروستاكلاندين (PGs) كجزء من مسار الإشارات الإنزيمية COX، وأَنَّ جميع المكونات الالتهابية المذكورة آنفًا جنبًا إلى جنب مع السيتوكينات المهيجة للالتهابات، تؤدِّي دور مهم في اثناء حدوث الصرع (Beatrice *et al*., 2017).

يُعدُّ البروستاكلاندين والثرومبوكسين وسيطين مهمين للحمى والألم والالتهاب، وأنَّ للالتهاب دور رئيس في الفسلجة المرضية لمختلف الأمراض؛ إذ تؤثر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على تخليق وعمل الوسيط الالتهابي بما في ذلك البروستاكلاندين، والببتيدات المشتقة من سلسلة التخثر ، والإنترلوكين IL-2 و IL-6، وكذلك يؤدي تخليق البروستانويدات Prostanoids التي تُنتج من حامض الأراكيدونيك إلى حدوث ألم التهابي (Samad *et al.*, 2002; Abdulkhaleq *et al.*,2018).

يوجد حامض الأراكيدونيك بشكل أساسي على شكل فوسفاتيدال كولين وفوسفاتيدال ايثانول امين phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine في الأغشية، ويتم إطلاقه من غشاء الخلية بواسطة فسفولايبيز phospholipase A2 (PLA2)، وهي الخطوة العامة التي تحد من معدل الإيكوسانويدات Eicosanoids، ويوجد هناك نوعان من الأشكال للفسفولايبيزA2 مصنفة على أنَّها إفرازية وسيتوبلازمية، يسمح هذا الوجود المتعدد الأشكال باستجابات بيولوجية مختلفة للأنسجة المختلفة؛ إذ إنَّه يمكن تحفيز أشكال الفسفولايبيزA2 بواسطة عامل نخر الورم ألفا tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) ، والإنترفيرون (IFN)، وعوامل النمو المختلفة، مثل بروتين كيناز Protein kinase المنشط بالميتوجين Mutagen والفوسفوكينازC (Phosphokinase C) ، تقوم إنزيمات COX بتحويل حامض الأراكيدونيك إلى بروستاكلاندين PGs، البروستاسيكلينات، والثرومبوكسين TXs ، ويبدأ الشكل الأول للاستجابة الالتهابية في هذه السلسلة بتكوين PGG2 ثم PGH2، ويتم تحويل PGH2 إلى أشكال PG مختلفة، مثل PGE2 أو PGD2 أو PGF2alpha أوPGI2 أو TXA2، وفي مسار آخر يتم تحويل حامض الأراكيدونيك إلى الليكوترينات بواسطة ثلاثة أشكال من إنزيمات اللايبواوكسيجنيز lipoxygenases (5-LOX, 12-LOX,15-LOX) ؛ إذ تنتج أنواع مختلفة من الخلايا الليكوترينات بما في ذلك الخلايا البدينة Mast cells في خلايا الدم البيض ، والدماغ، والرئة، والطحال، والقلب؛ إذ يؤدِّي LOX-12 وLOX-15 دوراً في إنتاج الليبوكسينات lipoxins، وهناك ثلاثة أشكال لإنزيم COX، وهي COX-1، وCOX-2، و COX-3 (Birmingham and Buvanendran, 2014).

ينتج ال COX-3 من نفس الجين لـ COX-1، الَّذي يُعبَّر عنه في النخاع الشوكي وقشرة المخ ويوجد في الخلايا البطانية وخلايا وحيدات النواة Monocytes وفي القلب لكن بكميات أقل، وقد يؤدِّي دورًا في إدراك الألم، لكن وظيفته لم يتم فهمها بشكل كامل بعد، ويُطلق على COX-1 وCOX-2 أيضًا اسم PGG/H تصنيع 1 Prostaglandin H-synthase1 وPGG/H تصنيع 2 Prostaglandin H-synthase2 ، ويوجد COX-1 في الصفائح

الدموية والأوعية الدموية والخلايا الظهارية والمعدة والكلى والأنسجة الأُخرى (Zidar *et al*., 2009).

ركَّزت الأَبحاث على الخلايا الدبقية Glial cells في الحالات المرضية المعرضة للاختلاجات العصبيَّة، وهذه الخلايا تُسهم بشكل رئيسي في عملية الاستثارة العصبيَّة وحدوث النوبة؛ إذ لوحظ زيادة في نشاط الخلايا الدبقية الصغيرة Microglia والخلايا النجمية Astrocytes وكذلك زيادة تكوين وتحرير الجزيئات الالتهابية عند حدوث الاختلاجات العصبيَّة، وهذا يُسهم في توليد التهابات عصبيَّة، وتُعَدُّ هذه الالتهابات هي محفزة لحدوث الاختلاجات العصبيَّة وفي مقاومة عمل أَدوية الصرع (Vezzani, 2015).

تؤدِّي إنزيمات الأَكسدة الحلقية Cyclooxygenase (COX) دورًا مُميَّزًا في الاضطرابات العصبيَّة ، وقد تؤدِّي دورًا مُميَّزًا في التسبب في حدوث الاختلاجات العصبيَّة، وأن العديد من التغيرات في النواقل العصبيَّة وخاصة GABA والكلوتاميت كذلك تؤدِّي دورًا رئيسيًا في الالية المرضية للاختلاجات العصبيَّة(Dhir *et al*., 2006).

أَظهرت الدراسات على القوارض أن عوامل الالتهاب تُسهم وتؤدي إِلى زيادة شدة النوبات المزمنة أَو تطور النوبات ، مِمَّا يدعم أن إصابة الجهاز العصبي المركزي يمكن أن تؤدي إِلى زيادة دائمة في الاستثارة العصبيَّة، وتؤدي هذه الإِصابات إِلى تحفيز العمليات التهابية في الدماغ، الَّتي تحدث بسرعة وتدوم لمُدَّة طويلة مِمَّا يزيد من احتمالية مساهمة محفزات الالتهاب مثل البروستاكلاندين في تطور تكوين الاختلاجات العصبيَّة (Ravizza *et al*., 2011).

تُسهم الـ Astrocytes في بقاء وإِدامة الالتهاب عن طريق الإفراط في إِنتاج السيتوكينات مثل IL-6 (Ravizza *et al*., 2011; Campbell *et al*., 1993)، فضلًا عن تغيير آلية عمل الحاجز الدماغي الدموي blood brain barrier (BBB) والخلايا العصبيَّة الَّذي بدوره يتسبب في زيادة النوبات(David *et al*., 2009)، وتؤدي النوبات إِلى التنشيط السريع للخلايا الدبقية Glial cells في الانسجة العصبيَّة المحيطية، الَّتي تستجيب عن طريق إِنتاج وإِطلاق الجزيئات الالتهابية (Dhote *et al*., 2007)؛ إِذ بيَّنت الخلايا الدبقية الصغيرة اكتسابها العوامل المناعية المضادة Antigenicity بعد تعرض الجهاز العصبي للاصابة الالتهابية وتُنشَّط في الخلايا البلعمية Macrophages للمشاركة في التفاعل الالتهابي مع خلايا T المناعية الموجودة في مجرى الدم (Wang *et al*., 2021)، وقد لوحظ في كثير من الأَبحاث أَنَّ هناك زيادة في الالتهابات بعد النوبات المستحدثة عن طريق المواد الكيميائية أَو التحفيز الكهربائي في تجارب الحيوانات المختبرية (Gorter *et al*., 2016; Levesque *et al*., 2016) ، في هذه النماذج التجريبية، تعرض الاستجابة الالتهابية في الدماغ بعد التعريض بالمواد المسببة للاختلاجات

العصبيَّة ، وتتميز بالتنشيط المبكر للخلايا النجمية Astrocytes والخلايا الدبقية Microglia الصغيرة يليها خلل بعمل الحاجز الدماغي الدموي BBB وتنشيط الخلايا العصبيَّة وحدوث النوبات التشنجية (Ravizza *et al*., 2011; Turrin and Rivest, 2004; De Simoni *et al*., 2000).

وقد لوحظ أَنَّ هناك زيادة قوية في مستويات السيتوكين في كل من النماذج التجريبية للاختلاجات العصبيَّة المستحثة كيميائيًا وكهربائيًا في القوارض البالغة (Turrin and Rivest, 2004; Oprica *et al*., 2003; Vezzani *et al*., 1999)

وركَّزت الكثير من الأدلة على دور الالتهاب في تكوين الاختلاجات العصبيَّة وكذلك على تأثير السيتوكينات في حدوث النوبات العصبيَّة، ويمكن أَن تعمل السيتوكينات كناقلات عصبيَّة كلاسيكية بفسفرة المستقبلات في غشاء الخلايا العصبيَّة (Viviani *et al*., 2007)، في الواقع قد تؤدي الإشارات الالتهابية إِلى تعزيز فقدان الخلايا العصبيَّة GABAergic في الحصين hippocampus، مِمَّا يؤدي إِلى زيادة الميل للنوبات بسبب انخفاض التثبيط في التشابك الذي يحدث بين الخلايا العصبيَّة (Samland *et al*., 2003).

وتؤدِّي مستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA) دورًا كبيرًا في نظام glutamatergic للمساهمة في استثارة الخلايا العصبيَّة، وتشير الدراسات السابقة إِلى وجود تفاعلات مباشرة وغير مباشرة بين هذه المستقبلات والسيتوكينات (Bradford, 1995)، وقد وجد كذلك ان السايتوكينات تمنع امتصاص الكلوتاميت بواسطة تجمعات الخلايا النجمية Astrocytes (Kunkl *et al*., 2022; Hu *et al*., 2000)، وتعديل النقل العصبي الاستثاري في الدماغ بمستقبلات NMDA ومستقبلات alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propoinate (AMPA) (Balosso *et al*., 2009; Pickering *et al*., 2005)،

في علاج الاختلاجات العصبيَّة وعلى الرغم من أن 30% من المرضى يقاومون هذه العلاجات إِلَّا أَنَّ الأَدوية الضادة للنوبات لها العديد من الآثار الجانبية (Stafstrom And Carmant, 2015). ويعد الالتهاب عنصرًا حاسمًا في تكوين الاختلاجات العصبيَّة (Klein *et al*., 2018).

عندما يتم تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة يقوم أحد الإنزيمات COX بإِنتاج وسائط التهابية عن طريق التخليق الحيوي للبروستاكلاندينات من حامض الأراكيدونيك (Akundi *et al*., 2005)، يتكون إنزيم الأَكسدة الحلقية من الإنزيمات COX-1 وCOX-2 التي تُعَدُّ مسببة

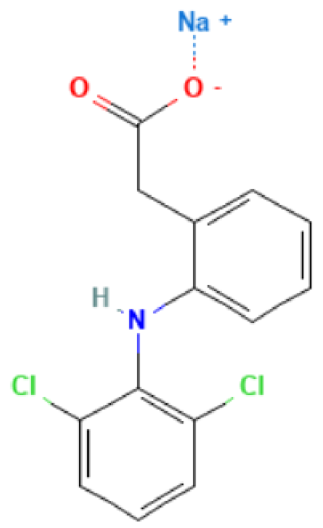
للالتهابات وتؤدي إلى إنتاج السيتوكينات الالتهابية IL-1 وIL-6 وTNF-α (Linton and Fazio, 2008).

إنَّ المعرفة بأنَّ الالتهاب العصبي يؤدِّي دورًا في التسبب في نوبات الصرع قد شكلت الأساس لاستخدام الستيرويدات وغيرها من العلاجات الضادة للالتهابات لأَغراض ضادة للاختلاج في علاج الاختلاجات العصبيَّة المقاومة للأَدوية (Wheless *et al*., 2007).

2-2-2: الدايكلوفيناك:

الدايكلوفيناك دواء ضاد للالتهابات غير الستيرويدية (NSAID) ذو وزن جزيئي منخفض (Altman *et al*., 2015) والصيغة الكيميائية هي $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (Zauska *et al*., 2021)، وغالبًا ما يُستعمل الدايكلوفيناك كخط علاج أَوَّل للألم الحاد والمزمن والالتهابات الناتجة عن مجموعة متنوعة من الأَسباب، وأَنَّ الدايكلوفيناك هو نتاج تصميم دوائي يعتمد على تركيبات فينيل بوتازون phenylbutazone، وحمض الميفناميك mefenamic acid، والإندوميتاسين indomethacin
(Sallmann, 1986).

صُنِّع الديكلوفيناك في عام 1973 وهو من أكثر ضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموصوفة على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم (Altman *et al*., 2015).



الشكل (3): التركيب الكيميائي للدايكلوفيناك صوديوم

(Zauska *et al*., 2021)

3-2-2 : آلية العمل للدايكلوفيناك:

إنَّ للدايكلوفيناك خصائص مسكنة وتأثيرات خافضة للحرارة تشترك فيها ضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأُخرى؛ إذ إنَّه يُستعمل مفعوله عن طريق تثبيط نشاط إنزيمات الأَكسدة الحلقية COX-1 وإنزيمات الأَكسدة الحلقية COX-2 عن طريق تثبيط تخليق البروستانويدات Prostanoids مثل: البروستاكلاندين Prostaglandin-E2 (PGE2)، والبروستاسيكلينات Prostacyclins ، والثرومبوكسانات Thromboxanes ، وهي مكونات أساسية في حالة الالتهاب والأَلم كما ذكر آنفًا، إذ إنَّه يمنع بشكل تنافسي حامض الأراكيدونيك من الارتباط بـ COX-1 وCOX-2 (Rahman *et al.*,2006)، يثبط الدايكلوفيناك COX-1 وCOX-2 بالتساوي نسبيًا، على الرغم من ذلك فإنَّ الأدلة تشير إلى أَنَّ لديه تثبيط انتقائي لـ COX-2، أي حوالي أربعة أضعاف تثبيط COX-1 أثناء التجارب المختبرية، وأَنَّ الدايكلوفيناك وضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأُخرى لها أَيضًا تأثيرات في منع إنتاج الثرومبوكسان وخاصة الثرومبوكسان-B2 (TXB2) (Walker, 2018).

4-2-2: الخصائص الدوائية للدايكلوفيناك:

يخمد الدايكلوفيناك الالتهابات الحادة والمزمنة والآلام وارتفاع الحرارة في الحيوانات المختلفة، وفي هذه النماذج أثبت الدواء بشكل عام أنه أكثر فعاليَّة من الأسبرين والإيبوبروفين والنابروكسين والفينيل بوتازون وأقل فعاليَّة من البيروكسيكام ويشبه الإندوميتاسين، إذ ان المؤشر العلاجي للدايكلوفيناك جيد بشكل عام في الحيوانات، لكنه يختلف بالنسبة إلى ضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأُخرى NSAIDs وفقًا للنموذج المستخدم (Todd and Sorkin, 1988).

يُعتقد عمومًا أَنَّ النشاط الضاد للالتهابات للدايكلوفيناك ومعظم تأثيراته الدوائية الأُخرى يرتبط بتثبيط تخليق البروستاكلاندين، والدايكلوفيناك مثبط قوي للسيكلوأوكسجينيز في المختبر وفي الجسم الحي، مِمَّا يقلل من تخليق نواتج الالتهاب مثل البروستاكلاندين والبروستاسيكلين والثرومبوكسان (Todd and Sorkin, 1988). هناك اهتمام متزايد بدور السيتوكينات المسببة للالتهابات في التسبب في الاختلاجات العصبيَّة في الظروف الفسيولوجية، وتوجد السيتوكينات بمستويات منخفضة جدًا في أنسجة المخ السليمة، ولكن أُبلغ عن ارتفاع مستويات المسببات الالتهابية في الأمراض العصبيَّة (Walker and Sills, 2012; Rao *et al.*, 2008; Virta *et al.*, 2002).

2-2-5: الحركة الدوائية للدايكلوفيناك:

يُمتص الدايكلوفيناك بكفاءة من الجهاز الهضمي، ويصل تركيز الدايكلوفيناك في البلازما إلى الذروة بعد 1.5 إلى 2 ساعة من حقنه في العضل أَوعن طريق اخذه من الفم ، أن نصف العمر ($t_{½}$) للدايكلوفيناك للطرح خارج الجسم قصير نسبيًا في البلازما 1.5 ساعة، ويتم استقلاب الدواء في الكبد ثم يتم التخلص منه عن طريق البول والصفراء (Amanullah *et al.*,2022; Small, 1989).

2-2-6: طرائق إعطاء الدايكلوفيناك:

يمكن إعطاء دايكلوفيناك الصوديوم عن طريق الفم على شكل أقراص أَو شراب معلق أَو بشكل محلول يعطى عن طريق الحقن في العضل أَوفي الوريد وكذلك يُستعمل بشكل موضعي على الجلد ، أَوعن طريق المستقيم كتحاميل(Singh *et al*., 2011).

2-2-7: التأثيرات الجانبية للدايكلوفيناك:

تشترك عائلة أَدوية ضادات الالتهاب الغير الستيرويدية بنفس التأثيرات الضارة؛ إذ إنَّ الدايكلوفيناك له العديد من هذه التأثيرات ويرجع ذلك بسبب تثبيط إنزيمات سايكلوأوكسجيناز؛ إذ إنَّ الدايكلوفيناك يعمل بشكل أكثر انتقائية في تثبيط COX-2، فإِنَّه يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ويقلل خطر الإصابة بإِحداث الجهاز الهضمي(Alfaro and Davis, 2023).

2-2-8: العلامات السريرية للتسمم بالدايكلوفيناك:

ترتبط احتمالية سمية الدايكلوفيناك بتعدد أشكال عائلة الجينات السايتوكروم cytochrome p450 (P450) ، مِمَّا يؤثر على قدرة المريض على استقلاب الدواء، إن سمية ضادات الالتهاب غير الستيرويدية المتاحة دون وصفة طبية ليست غير شائعة ولكنها تقتصر عمومًا على أَعراض خفيفة مع انخفاض خطر حدوث آثار خطيرة، وتقتصر هذه التأثيرات عادةً على اضطراب الجهاز الهضمي والغثيان والدوخة (Alfaro and Davis, 2023; Smolinske *et al*., 1990)

3-2: تأثير الاختلاجات العصبيَّة على بعض المعايير الكيموحيوية:

تكون الخلايا العصبيَّة معرضة بشكل خاص للاجهاد التأكسدي من الجذور الحرة Free radicals بسبب استهلاكها العالي من الطاقة والأوكسجين، وزيادة الجذور الحرة المشتقة من المايتوكوندريا، والأَكسدة الذاتية للناقلات العصبيَّة، وضعف الدفاعات المضادة للأَكسدة (Friedman, 2011). ويعرف الإجهاد التأكسدي على أنه اضطراب في التوازن بين إنتاج أنواع الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species (ROS) (الجذور الحرة) والدفاعات المضادة للأَكسدة (Betteridge, 2000). وبالنسبة للجذور الحرة free radicals فيمكن تعريفها بأنها الجزيء الذي يكون قادر على التواجد بشكل مستقل ويحتوي على إلكترون غير مزدوج في مدار الذرة؛ إذ يؤدي ذلك إلى بعض الخصائص المشتركة التي تتقاسمها معظم الجذور إذ إنَّ العديد منها يكون غير مستقر ونشط للغاية، فيكون ذلك إمَّا عن طريق إعطاء الكترون أَو قبول إلكتروني من جزيئات أُخرى، ومن ثُمَّ تعمل كمؤكسدات Oxidant أَومختزلات Reductant (Lobo *et al*., 2010). يرتبط إنتاج الجذور الحرة بالضرر الذي يلحق بالتركيب الخلوي في الخلايا العصبيَّة في الدماغ والتسبب في أمراض الجهاز العصبي المركزي (مثل الاختلاجات العصبيَّة) (Malinska *et al*., 2010)، يُعَدُّ الدماغ حساسًا للغاية تجاه الجهد التأكسدي نظرًا لاستهلاكه العالي للأوكسجين وانخفاض نشاط الدفاعات المضادة للأَكسدة (Estevez *et al*., 2011) ، ويرجع هذا الفعل الأيضي الهائل إلى حقيقة أن الخلايا العصبيَّة هي خلايا متميزة بشكل كبير وتحتاج إلى كميات كبيرة من الـ ATP من أجل الحفاظ على التدرج الأيوني عبر أغشية الخلايا ومن أجل النقل العصبي، ونظرًا لأن معظم الـ ATP العصبي يتم إنشاؤه عن طريق التمثيل الغذائي التأكسدي، فإنَّ الخلايا العصبيَّة تعتمد بشكل مباشر على وظيفة المايتوكوندريا وعلى إمداد الأوكسجين (Kann and Kovács, 2007)، تشير الدراسات إلى أَنَّ الأمراض التنكسية العصبيَّة قد تتطور إلى نوبات صرع مع مرور الوقت (Amatniek *et al*., 2006).

يُعدُّ الكلوتاثايون GSH من اهم مضادات الأَكسدة، ويُعَدُّ المزيل الرئيسي للسموم ومن المكونات المهمة للجهاز المناعي (Hyman, 2011)، يمكن أن يؤدي استنفاد الكلوتاثايون إلى تعزيز الإجهاد التأكسدي وقد يزيد أَيضًا من مستويات الجزيئات السامة (الجذور الحرة)، ويمكن أَن يؤدي ذلك إلى موت الخلايا، وكذلك يؤدِّي الكلوتاثايون أدوارًا متعددة في الجهاز العصبي، وذلك بدوره في التخلص من الجذور الحرة، ومُعدِّل الأَكسدة والاختزال لنشاط المستقبلات الأيونية (Cárdenas-Rodríguez *et al*., 2014).

المالوندايالديهايد Malondialdehyde (MDA) أحد النواتج النهائية لبيروكسيد الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الخلايا؛ وينتج بعد الزيادة في الإجهاد التأكسدي للخلايا (Dharmajaya and Sari, 2022)، إذ تؤدي زيادة الجذور الحرة إلى الزيادة في إنتاج MDA، يُعرف مستوى المالوندايالديهايد عمومًا بأنه علامة على الإجهاد التأكسدي (Gaweł *et al.*, 2004).

أسيتيل كولين استريز Acetylcholinesterase (AChE) هوعبارة عن عائلة من الخمائر التي تحفز التحلل المائي للناقل العصبي أستيل كولين ACh إلى الكولين وحامض الأسيتيك، وهو تفاعل ضروري للسماح للخلية العصبيَّة بالعودة إلى حالة الراحة بعد التنشيط (Colović *et al.*, 2013)، يتواجد إنزيم الكولين استريز في العديد من الأنسجة مثل الأعصاب والعضلات والأنسجة المركزية والمحيطية والألياف الحركية والحسية، ويكون نشاط AChE أعلى في الخلايا العصبيَّة الحركية منه في الخلايا العصبيَّة الحسية (Massoulié *et al.*, 1993)، وهناك أيضًا إنزيم الكولين استريز الكاذب Pseudocholinesterase ، المعروف أيضًا باسم كولين استريز البلازما (Huang *et al.*, 2007)، ويُعَدُّ التثبيط بنسبة 25-30% في فعاليَّة ونشاط إنزيم الاسيتيل كولين أستريز في بلازما الدم مؤشر مهم على تعرض الحيوانات لإحدى العوامل التي تثبط عمل هذا الإنزيم (Adak *et al.*, 2015).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

3-1: الحيوانات المختبرية:

أُستُعمِلت في هذه الدراسة 156 فرخ من أَفراخ دجاج اللحم من نوع روز (Rose) من كلا الجنسين؛ إذ حصلنا عليها وجُهِّزت من المفاقس المحليَّة في مدينة الموصل، وجلبت بعمر يوم واحد وتمت تربيتها في ظروف خاصة بأَفراخ الدجاج مع توفير الظروف الملائمة لها من درجة حرارة بين (32-35)مْ والتهوية والاضاءة والفرشة وتزويدهم بالماء والعلف الذي حصلنا عليه من معامل الاعلاف المحلية، وتمت تربيتها لحين إجراء لتجارب عليها بعمر (7-9) أَيَّام.

3-2: المستحضرات الدوائية والمواد الكيميائية المستعملة:

الجدول (3-2): المستحضرات الدوائية والمواد الكيميائية المستعملة

المنشأ	المستحضرات الدوائية والمواد الكيميائية
ألمانيا	4-Aminopyridine الـ4-امينوبايردين
إيران	phenobarbital فينوباربيتال
العراق	Diclofenac sodium دايكلوفيناك الصوديوم
العراق	Distilled water ماء مقطر
العراق	Physiological Saline Solution المحلول الملحي الفسلجي
أمريكا	Trichloro-acetic acid (TCA) ثلاثي كلوروحامض الخليك
بريطانيا	Disodium hydrogen phosphate فوسفات الهيدروجين ثنائي الصوديوم (Na_2Hpo4)
سويسرا	Tri Sodium Citrate ثلاثي سترات الصوديوم
أمريكا	5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) الكاشف دي تي أن بي
ألمانيا	Glutathione الكلوتاثايون

كلوريد البوتاسيوم KCl	إنكلترا
كبريتات دودسيل الصوديوم Sodium Dodecyl sulfate	أمريكا
حامض الخليك Acetic Acid	إنكلترا
حامض الثايوباربيجيوريك Thiobarbituric Acid TBA	سويسرا
ن-بيوتانول n-butanol	ألمانيا
البايردين Pyridine	ألمانيا
يوديد الاسيتيل كولين Acetylcholine Iodide	إنكلترا
فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين KH2PO4	سويسرا
باربيتال الصوديوم Sodium Barbital	إنكلترا
كلوريد الصوديوم NaCl	الهند
الفورمالين تركيز 1%	العراق

3-3: الأجهزة والمعدات المستعملة:

الجدول (3-3): الأجهزة والمعدات المستعملة

الأجهزة والمعدات المستعملة	المنشأ
ميزان حساس	أمريكا
ميزان لوزن الأفراخ	الهند
جهاز الطرد المركزي	الصين
جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	ايرلندا
جهاز الجانسة الكهربائي Homogenizer	أمريكا
حمام مائي Water bath	إنكلترا
صندوق الميدان المفتوح الخشبي ابعاده 60×60×30 سم وقاعدة هذا الصندوق مقسمة إلى 16 مربعًا وطول كل ضلع 15 سم	العراق

سرنجات للحقن 1 مل	الصين
أنابيب سعة 10 مل	الصين
أنابيب اختبار سعة 5 مل حاوية على EDTA	الصين
جهاز الباها pH meter	رومانيا
ثلاجة ومجمدة لحفظ العينات والأعضاء النسيجية	كوريا

3-4: تحضير الأَدوية للحقن:

حُضِّرت الجرع اللازمة من الـ4-امينوبايردين والدايكلوفيناك صوديوم والفينوباربيتال بواسطة الماء المقطر ، وكان حجم الجرع المحقونة من 4-امينوبايردين والماء المقطر 5 مل / كغم من وزن الجسم في الخلب ، أَمَّا الجرعة المحقونة من الدايكلوفيناك صوديوم والفينوباربيتال فكانت 5 مل / كغم من وزن الجسم في العضل.

3-5: جمع عينات الدم:

جُمِعت عينات الدم من الأَفراخ وذلك بقطع الوريد الوداجي Jagular vein في أَنابيب اختبار زجاجية تحتوي على مانع التخثر EDTA ، ومغمورة في وعاء من الثلج المجروش، ثم أُجريت عليها عملية الطرد المركزي بسرعة 3500 دورة /دقيقة لمدة 15 دقيقة ثم فصلت البلازما ووضعت في أَنابيب بلاستيكية نظيفة وجافة ومحكمة الاغلاق ، وحفظت في المجمدة في درجة حرارة 20- درجة مئوية لحين إجراء الاختبارات والقياسات الخاصة بها.

3-6: طريقة استخراج وحفظ الأَعضاء:

استُخرِج الدماغ عن طريق التشريح وفتح جمجمة الأَفراخ لغرض استخراج الدماغ بأَكمله بعد جمع الدم منها باستِعمال المشرط والملقط والمقص، ثم وضعت العينات داخل ورق من الأَلمونيوم وحفظت العينات في مجمدة بدرجة حرارة 20- درجة مئوية لحين إجراء الاختبارات والقياسات الخاصة بها.

3-7: التجارب:

3-7-1: التجربة الأُولى

تحديد الجرعة المميتة الوسطية Medium Lethal dose (الجم – 50) للـ4-امينوبايردين في الأفراخ عن طريق الحقن في الخلب باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method .

استخدمت في هذه التجربة 8 أَفراخ اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام ، وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم، واعتمادًا على الدراسة الأولية حُقِنَت الأَفراخ من الـ 4-امينوبايردين بجرع أَوَّلِيَّة بدءًا من 100 ملغم /كغم من وزن الجسم وتمت ملاحظة ظهور علامات الاختلاجات العصبيَّة بعد مُدَّة قصيرة من الحقن، ثم موت الحيوان أو يبقى على قيد الحياة خلال 24 ساعة ، وكان مقدار الصعود والنزول من الـ 4-امينوبايردين بجرعة ثابتة هو10 ملغم/كغم ، وباستِعمال الصعود والنزول توصَّلنا إِلى الجم-50 واستعملت ثلاث حيوانات بعد أَوَّل تغيير؛ إذ حُدِّد الجم-50 بالاعتماد على جدول دكسون Dixon المثبت في الملحق (1) (Dixon, 1980).

3-7-2: التجربة الثانية:

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية Median effective dose (الجف – 50) للـ 4 -امينوبايردين لوحده في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method.

في هذه التجربة أُستُعمِلت 6 أَفراخ اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام ، وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم ، واعتمادًا على الدراسة التجريبية حُقِنَت الأَفراخ من الـ 4-امينوبايردين في الخلب وبجرع أَوَّلِيَّة بدءًا من 50 ملغم/كغم من وزن جسم الحيوان، وكان هناك ظهور لعلامات الاختلاجات العصبيَّة بعد مُدَّة قصيرة من الحقن، وكان مقدار الصعود والنزول من 4-امينوبايردين بجرعة ثابتة هو10 ملغم/كغم من وزن جسم الحيوان، وباستِعمال الصعود والنزول توصَّلنا إِلى الجف-50 وبعد ان استعملت ثلاث حيوانات بعد أَوَّل تغيير، حُدِّد الجف-50 للـ 4-امينوبايردين (Dixon, 1980).

3-7-3: التجربة الثالثة :

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال phenobarbital الضاد للأختلاجات العصبية عن طريق الحقن في العضل لأَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method.

استخدمت في هذه التجربة 6 أَفراخ اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أيَّام، وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم، واعتمادًا على دراسات أَوَّليَّة حُقِنَت الأَفراخ من الـ 4-امينوبايردين في الخلب وبجرعة ثابتة 50ملغم/كغم من وزن الجسم؛ إذ حُقِنَت أَوَّل فرخ من مادة الفينوباربيتال في العضل بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم وبعد مرور 20 دقيقة حُقِنَت الـ 4-امينوبايردين في الخلب، وكان هناك ظهور لعلامات الاختلاجات العصبيَّة بعد مُدَّة قصيرة من الحقن وكان مقدار الصعود والنزول من الفينوباربيتال بجرعة ثابتة 2 ملغم/كغم من وزن جسم الحيوان وباستِعمال الصعود والنزول توصَّلنا إِلى الجف-50 وبعد ان استعملت ثلاث حيوانات بعد أَوَّل تغيير، حُدِّد الجف-50 للفينوباربيتال (Dixon, 1980).

3-7-4: التجربة الرابعة:

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك الضادة للأختلاجات عن طريق الحقن في العضل لأَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method

استخدمت في هذه التجربة 7 أَفراخ اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم، واعتمادًا على تجارب الأَوَّليَّة حُقِنَت الأَفراخ من الـ4-امينوبايردين في الخلب وبجرعة ثابتة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم؛ إذ حُقِنَت أَوَّل فرخ من مادة الدايكلوفيناك بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل، وبعد مرور 60 دقيقة حُقِنَت الـ4-امينوبايردين في الخلب (Alwakeel *et al.*, 2023)، وكان هناك ظهور لعلامات الاختلاجات العصبيَّة بعد مُدَّة قصيرة من الحقن، وكان مقدار الصعود والنزول في الدايكلوفيناك بجرعة ثابتة هو2 ملغم/كغم من وزن جسم الحيوان وباستِعمال الصعود والنزول توصَّلنا إِلى الجف-50 وبعد ان استعملت ثلاث حيوانات بعد أَوَّل تغيير، حُدِّد الجف-50 للدايكلوفيناك (Dixon, 1980).

3-7-5: التجربة الخامسة:

تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين (50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج

في هذه التجربة أُستُعمِلت 5 أَفراخ اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم، واعتمادًا على الدراسة التجريبية حُقِنَت الأَفراخ من الـ 4-امينوبايردين في الخلب وبجرعة ثابتة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم، حقن أَوَّل فرخ في هذه التجربة بنصف

الجف-50 للفينوباربيتال والدايكلوفيناك بنسبة (0.5 : 0.5)؛ إذ إنَّه كانت جرعة الدايكلوفيناك 3.02 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل، والفينوباربيتال أيضًا حقن في العضل بجرعة 4.02 ملغم/كغم من وزن الجسم، وبعد 20 دقيقة حُقِنَ الفرخ مع الـ4-امينوبايردين في الخلب ، وكان مقدار الزيادة والنقصان في جرعة الفينوباربيتال والدايكلوفيناك بمقدار ثابت هو1 ملغم/كغم من وزن الجسم، وبعد أن استعملت ثلاث حيوانات بعد أوَّل تغيير، حُدِّد الجف-50 للفينوباربيتال والدايكلوفيناك معًا كما ذكر آنفًا، ولمعرفة نوع التداخل بين الدوائين أستُعمِل تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis (Luszczki *et al.*, 2020; Gessner, 1995).

تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis :

أستُعمِل الورق البياني في هذا التحليل؛ إذ إنَّه ثُبِّت الجف-50 للفينوباربيتال على المحور السيني, بينما ثبت الجف-50 للدايكلوفيناك على المحور الصادي وتُربط هاتان الجرعتان بخط مستقيم وبعد ذلك حددت نقطة التقاء الجرعتان على الورق البياني؛ إذ إنَّ نقطة التقاء الجرعتين تحدد التداخل الدوائي عند هذه النسبة (0.5 : 0.5) فإذا وقعت هذه النقطة على الخط الذي يصل بين الجرعتين فيكون هذا التداخل إضافة أو جمعي Additive interaction بينما إذا وقعت هذه النقطة فوق هذا الخط أو خارجه فهذا يعني أنَّ التداخل تضادي Antagonistic interaction اما إذا كانت أسفل الخط فهذا يعني أنَّ التداخل هو تآزري Synergistic interaction، وقِيست الحسابات بالاعتماد على تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic Analysis لفحص التداخل الدوائي.

ولاستكشاف نوع التداخل طُبِّقت المعادلة الآتية:

معادلة مؤشر التداخل (Interaction index) (Gessner, 1995)

$$Y = da/Da + db/Db$$

Da: الجف-50 للدايكلوفيناك لوحده.

Db: الجف-50 للفينوباربيتال لوحده.

da/db: الجف-50 لكل من الدايكلوفيناك والفينوباربيتال عند إعطائهما معا.

وتعرَّفنا على قيمة الجف-50 لكل دواء لوحدهما أومعا عن طريق الصعود والنزول، فإذا كانت قيمة ال Y:

Y تساوي واحد هذا يعني أنَّه ليس هنالك تداخل بين الدوائين (إضافة أوجمعي) (Additive).

Y أقل من واحد هذا يدل على ان التداخل بين الدوائين تآزري (Synergism).

Y اكبر من واحد فذلك يعني أنَّ التداخل بينهما تضادي (Antagonism).

3-7-6: التجربة السادسة:

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

استخدم في هذه التجربة 15 من أَفراخ الدجاج اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 55-101 غم، وقُسِّمت الأَفراخ بشكل عشوائي إلى ثلاث مجموعات مقسمة بالتساوي؛ إذ إنَّه تألفت كل مجموعة من 5 أفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة): في هذه المجموعة أُستُعمِل المحلول الملحي الفسلجي فيها؛ إذ إنَّه حقنت في العضل بحجم 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 20 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثانية : في هذه المجموعة حُقِنَت الأَفراخ بالفينوباربيتال بجرعة 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم بالعضل وذلك قبل 20 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثالثة: أَمَّا هذه المجموعة فقد حقنت الأَفراخ بالدايكلوفيناك بجرعة 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل وذلك قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب (Alwakeel *et al.*, 2023).

بعد تقسيم المجموعات وحقن الجرع من الأَدوية تمت مراقبة الأَفراخ في هذه المجموعات وكل فرخ بشكل منفرد وسُجِّلت جميع العلامات الظاهرة من الاختلاجات العصبيَّة ووقت حدوثها في مدة زمن معين قدره 20 دقيقة من حقن ال 4-امينوبايردين (فاضل، 2018).

3-7-7: التجربة السابعة:

تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

استخدم في هذه التجربة 24 من أَفراخ الدجاج اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 60-105 غم, وقُسِّمت الأَفراخ بشكل عشوائي إلى أَربع مجموعات مقسمة بالتساوي إذ إنَّه تألفت كل مجموعة من 6 أَفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة): في هذه المجموعة أُستُعمِل المحلول الملحي الفسلجي فيها؛ إذ إنَّه حقنت في العضل بحجم 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 20 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثانية : في هذه المجموعة حُقِنَت الأَفراخ فيها بالدايكلوفيناك بجرعة 14.96 ملغم/كغم من وزن الجسم بالعضل وذلك قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الثالثة: أَمَّا هذه المجموعة فقد حقنت الأَفراخ بالدايكلوفيناك بجرعة 29.92 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل وذلك قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

المجموعة الرابعة: وحقنت الأَفراخ في هذه المجموعة كذلك بالدايكلوفيناك ولكن بجرعة 59.84 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل وذلك قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين 50 ملغم / كغم من وزن الجسم في الخلب.

بعد تقسيم المجموعات وحقن الجرع من الدايكلوفيناك تمت مراقبة الأَفراخ في هذه المجموعات وكل فرخ بشكل منفرد وسُجِّلت جميع العلامات الظاهرة من الاختلاجات العصبيَّة ووقت حدوثها في مدة زمن معين قدره 20 دقيقة من حقن ال 4-امينوبايردين (Erdogan *et al.*, 2023).

3-7-8: التجربة الثامنة:

الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك

استخدم الفورمالين Formalin بحجم حقن 0.05 مل وبتركيز 1% في باطن القدم اليمنى للأَفراخ مع نفس حجم الحقن للمحلول الفسلجي.

استخدم في هذه التجربة 30 من أَفراخ الدجاج اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 57-99 غم، وقُسِّمت الأَفراخ بشكل عشوائي إِلى 6 مجموعات مقسمة بالتساوي؛ إِذ إِنَّه تألفت كل مجموعة من 5 أَفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة): في هذه المجموعة حُقِنَت الأَفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 30 دقيقة من حقن المحلول الملحي الفسلجي 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الثانية: في هذه المجموعة حُقِنَت الأَفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 30 دقيقة من حقن الفورمالين 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الثالثة: حقنت الأَفراخ في هذه المجموعة بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم، وذلك قبل 30 دقيقة من حقن الفورمالين 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الرابعة: حقنت الأَفراخ في هذه المجموعة بالفينوباربيتال بجرعة مقدارها 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 20 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم، وذلك قبل 30 دقيقة من حقن الفورمالين 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة الخامسة: حقنت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم، وذلك قبل 30 دقيقة من حقن الفورمالين 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

المجموعة السادسة: حقنت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 40 دقيقة من حقن الفينوباربيتال بجرعة 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم وبعد 20 دقيقة حُقِنَت الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم، وذلك قبل 30 دقيقة من حقن الفورمالين 0.05 مل في باطن القدم اليمنى.

وبعد 30 دقيقة من استخدام الفورمالين أَو المحلول الملحي الفسلجي وحقنه في باطن القدم الأَيمن أُخضِع كل فرخ إِلى القياسات التالية لمدة 3 دقائق وكما يأتي:

(Fadel and Mustafa, 2023; Tjølsen *et al.*,1992)

1-الوقت اللازم الذي يستغرقه الفرخ لرفع القدم اليمنى التي حقنت بالفورمالين بالثواني.

2- عدد المرات التي رفع بها القدم اليمنى التي حقنت بالفورمالين.

3- أَطول وقت مستغرق لرفع القدم اليمنى حتى إِنزالها بالثواني.

3-7-9: التجربة التاسعة:

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي:

استخدم في هذه التجربة 25 من أَفراخ الدجاج اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-8 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 59-97 غم، وقُسِّمت الأَفراخ بشكل عشوائي إِلى 5 مجموعات مقسمة بالتساوي إِذ إِنَّه تألفت كل مجموعة من 5 أَفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأُولى(مجموعة السيطرة): حُقِنَت الأَفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثانية: حُقِنَت الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثالثة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالفينوباربيتال بجرعة مقدارها 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 20 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الرابعة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الخامسة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 40 دقيقة من حقن الفينوباربيتال بجرعة 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم، وبعد 20 دقيقة حقنت الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

اختِيرت جُرع الفينوباربيتال والدايكلوفيناك بالاعتماد على التجارب التي أُجريت في بداية الدراسة ولم يكن هناك ظهور للأَعراض السمية أَوالجانبية بشكل واضح، وحقن الـ 4-امينوبايردين بعد 60 دقيقة من حقن الدايكلوفيناك و20 دقيقة من حقن الفينوباربيتال، وتم بعد ساعة من حقن الـ 4-امينوبايردين وبعد ثلاث ساعات أُجري النشاط الحركي لكل فرخ من كل مجموعة على حدة في الميدان المفتوح في غرفة هادئة ومعزولة من الضوضاء والمؤثرات الخارجية؛ إذ استخدم صندوق الميدان المفتوح المصنوع من الخشب ذي ابعاد 60×60×30 سم وأَرضيته بيضاء ومقسمة إِلى 16 مربع متساوي الاضلاع وكان طول كل ضلع 15 سم، وكذلك نُثِر 60 غم من العلف في أَرضيَّة الصندوق، ثم وُضِع كل فرخ في أَرضيَّة الصندوق (في المربع الاوسط) وبعد ذلك قِيست هذه الاختبارات في مدة ثابتة خلال 3 دقائق وكانت قياسات الاختبارات في الميدان المفتوح كما يأتي:

1- المدة المستغرقة لأَوَّل حركة للفرخ في المربع الوسطي بالثواني Latency to move

2- عدد المربعات أَو الخطوط التي قطعها الفرخ بقدميه الاثنتين Lines crossed (Fadel *et al.*, 2023).

3- اختبار عدم الحركة الشدي Tonic immobility response

بعد عمل الاختبارات وتسجيل القياسات داخل صندوق الميدان المفتوح، رُفِع الفرخ بسرعة ووضعه على الجانب الأَيمن مع وضع كف اليد فوقه لمدة 20 ثانية وذلك لكي يهدأ الفرخ ويُسكَّن، ثم تُرفَع اليد ببطء ويحسب الوقت اللازم الَّذي يستغرقه الفرخ للوقوف على قدميه الاثنتين بالثواني، والفرخ المقاوم لعملية التسكين (الفشل في البقاء ساكنا) تعاد المحاولة لخمس مرات متتالية في تهدئته وتسكينه وبين كل محاولة وأُخرى يترك لمدة 30 ثانية (Fadel *et al.*, 2023)، وأَنَّ أَقصى مدة للتهدئة هي 300 ثانية.

3-7-10: التجربة العاشرة:

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالوندايالديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأَفراخ المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة

استخدم في هذه التجربة 30 من أَفراخ الدجاج اختيرت بشكل عشوائي بعمر 7-9 أَيَّام وتراوحت أَوزانها بين 59-107 غم، وقُسِّمت الأَفراخ بشكل عشوائي إِلى 5 مجموعات مقسمة بالتساوي إذ إِنَّه تألفت كل مجموعة من 6 أَفراخ وكما يأتي:

المجموعة الأُولى(مجموعة السيطرة): حُقِنَت الأَفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثانية: حُقِنَت الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثالثة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالفينوباربيتال بجرعة مقدارها 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 20 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الرابعة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل بحجم حقن 5 مل/كغم من وزن الجسم وذلك قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الخامسة: حُقِنَت الأَفراخ في هذه المجموعة بالدايكلوفيناك بجرعة مقدارها 7.48 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 40 دقيقة من حقن الفينوباربيتال بجرعة 9.47 ملغم/كغم من وزن الجسم, وبعد 20 دقيقة حقنت الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين في الخلب بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

سحبت عينات الدم واستُخرِجت عينات الدماغ بعد ثلاث ساعات من المعاملة وحُفِظت بشكل مجمد في درجة حرارة 20- مْ لحين إجراء التجارب والقياسات المتعلقة بها (فاضل، 2018).

أ- قياس مستوى الكلوتاثيون في الدماغ وبلازما الدم بطريقة المأن المحورة (James *et al*., 1982)

المحاليل المستعملة:

1. محلول حمض الخليك ثلاثي الكلور Trichloro- acetate (TCA)(6%).
2. محلول دارئ فوسفات الصوديوم الحامضية Na_2HPO4 (0.3 مولاريتي) و حضر بإذابة 42.588 غم من هذه المادة وإكمال الحجم إلى 1000 مل باستِعمال الماء المقطر.
3. محلول دارئ ثلاثي سترات الصوديوم Trisodium- citrate buffer (10٪).
4. الكاشف 5.5 – ثنائي ثايوبس 5,5 Dithiobis 2-نايتروحامض البنزويك (DTNB) 2-Nitro benzoic acid بتركيز (0.04٪). و حضر بإذابة 0.04 غم من المادة واكمال الحجم إلى 100 مل بمحلول دارئ ثلاثي سترات الصوديوم المحضر آنفًا؛ إذ يُحضَّر الكاشف يوميًا وتحفظ المحاليل آنفًا جميعها في الثلاجة عند درجة حرارة 4 مْ.
5. الكلوتاثايون L-Glutathione (المختزل) وتُعمل تراكيز قياسية Standard منه وهي(0.003125، 0.00625، 0.025، 0.05، 0.1 ملغم / 0.5 مل) وذلك من أَجل الحصول على التركيز النهائي للكلوتاثايون في العينات.

طريقة العمل:

يعتمد مبدأ التفاعل والقياس على كاشف ألمان DTNB مع الكلوتاثايون الموجود في العينة, الَّذي يكون معقداً لونياً ذو لون أصفر- ذهبي، وان اعتماد شدة اللون يكون على مقدار تركيز الكلوتاثيون في العينة، ويكون قياس شدة اللون عن طريق جهاز المطياف الضوئي.

في البدء تم سحن ومجانسة نسيج الدماغ Brain Homogenization في محلول حمض الخليك ثلاثي الكلور TCA بمقدار 2.5 مليلتر/ 0.5 غم من الدماغ بجهاز الجانسة الكهربائي عند سرعة 400 دورة بالدقيقة ولمدة 30 ثانية، ثم نقلت العينات إلى أَنابيب اختبار مغمورة بالثلج المجروش ثم توضع في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة ولمدة 15 دقيقة وأُخذ 0.5 مل من الراشح Supernatant من كل عينة ليتم لاحقًا تحديد مقدار تركيز الكلوتاثيون في الدماغ وكما يأتي:

1- وضع 0.5 مل من الراشح لكل عينة في أُنبوبة اختبار, ثم وضع 0.5 مليلتر من الماء المقطر في أُنبوبة الكفء blank.

2- وأُضيف 2 مل من محلول دارئ فوسفات الصوديوم المجهز في السابق، ثم رجت الأَنابيب جيدا، ليتم بعد ذلك إضافة 0.5 مل من محلول كاشف ألمان DTNB إلى أَنابيب الاختبار ويتم رجها بشكل جيد وتركت لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة الغرفة.

3- بعد ذلك وضعت العينات في جهاز المطياف الضوئي ليتم قياس امتصاصية الضوء للعينات مقابل قراءة امتصاصية الكفء عند طول موجي 412 نانومتر.

وحُسِب التركيز النهائي للكلوتاثيون في الدماغ عن طريق تحضير تراكيز قياسية مختلفة من الكلوتاثيون (0.003125، 0.00625، 0.025، 0.05، 0.1 ملغم / 0.5 مل) ثم تمت قراءة امتصاصية المحاليل بعد معاملتها كما ذكر آنفًا (يتم وضع تراكيز معلومة من الكلوتاثايون بدل العينة وبحجم 0.5 مل)، وحُسِب مستوى تركيز الكلوتاثايون في العينات المعاملة وذلك عن طريق استعمال المنحنى القياسي لهذه التراكيز ، كذلك استُعملت معادلة الانحدار الخطي البسيط Simple Liner Regression للتراكيز القياسية لإيجاد تركيز الكلوتاثيون المجهول في العينة ، وأَنَّ النتيجة النهائية تكون بالمايكرومول/غم من نسيج الدماغ وكما يأتي:

$$y = a + bx$$

y : امتصاصية العينة عند طول موجي (412 نانومتر).

a : نقطة تقاطع المحور الرأسي للتركيز القياسي Intercept.

b : ميل خط الانحدار للتركيز القياسي Slope.

x : تركيز الكلوتاثايون المجهول في العينة.

ثم حسبت نسبة الانخفاض في تركيز الكلوتاثايون على وفق المعادلة الآتية:

$$\frac{\text{معدل تركيز الكلوتاثايون في مجموعة السيطرة} - \text{معدل تركيز الكلوتاثايون في المجموعة المعاملة}}{\text{معدل تركيز كلوتاثيون مجموعه السيطرة}} \times 100$$

وبالنسبة لطريقة تقدير عينات بلازما الدم فأُجريت جميع الخطوات التي ذكرت آنفًا ما عدا المجانسة مع محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA، وأُستُعمِل 0.05 مل من بلازما الدم ووضعت في محلول التفاعل فيما وُضِعت 0.05 مل من الماء المقطر في أُنبوبة الكفء وأَنَّ النتيجة النهائية تكون بالمايكرومول/مل. (الملحق 2)

ب- قياس مستوى المالوندايالديهايد في الدماغ وبلازما الدم بطريقة أكاوا (Ohkawa *et al.*, 1979).

المحاليل المستخدمة :

1. محلول كلوريد البوتاسيوم KCl بتركيز 1.15%.
2. كبريتات دودسيل الصوديوم Sodium Dodecyl Sulfate بتركيز (8.1%).
3. حمض الخليك Acetic acid بتركيز 20% وباها pH 3.5.
4. حمض الثايوباربيجيوريك Thiobarbituric acid بتركيز (0.8%)، ويحضر عن طريق إذابته بالماء المقطر وحامض الخليك.
5. ن-البيوتانول n-butanol.
6. بايردين Pyridine.

طريقة العمل:

حُضِّرت المحاليل آنفًا وحفظت بالثلاجة بدرجة 4 مْ ، اما حامض الثايوباربيجوريك فيتم تحضيره كل يوم، وأن مبدأ قياس مستوى المالوندايالديهايد يكون بالاعتماد على التفاعل بين بيروكسيدات الدهن وبشكل رئيس المالوندايالديهايد وحامض الثايوباربيجيوريك ويكون اعتماد هذا التفاعل على الباها pH الَّذي يجب أن يكون حمضيا.

تمت مجانسة وسحن نسيج الدماغ وذلك بأخذ 0.5 غم من نسيج الدماغ مع 4.5 مليلتر من محلول كلوريد البوتاسيوم KCl بتركيز (1.15%) باستِعمال جهاز الجانسة الكهربائي بسرعة 400 دورة /دقيقة ولمدة 20 ثانية، وتألف مزيج التفاعل ما يأتي:

1- وضع 0.2 مل من مجانسة نسيج الدماغ في أُنبوبة اختبار، اما في أُنبوبة الكفء فيتم وضع 0.2 مل من الماء المقطر فيها.

2- ثم يضاف لها 0.2 مل من كبريتات دودسيل الصوديوم (بتركيز 8.1%).

3- ثم يضاف 3 مل من المزيج المحضر الَّذي يتكون من نسب متساوية من حامض الخليك (بتركيز 20% وباها 3.5) وحامض الثايوباربيجيوريك (بتركيز0.8%).

4- يتم اكمال المزيج إلى 4 مل وذلك بإضافة 0.6 مل من الماء المقطر.

5- ثم سخن المزيج الموجود في أُنبوبة الاختبار بدرجة 95 مْ ولمدة 60 دقيقة وتمت تغطية فوهات الأَنابيب بكرات قطنية، وبعد ذلك تركت الأَنابيب لتبرد.

وتلا ذلك إضافة 1 مل من الماء المقطر و5 مل من مزيج ن-البيوتانول والبايريدين بنسبة (1:15) إلى كل أَنابيب الاختبار ثم رجت بقوة وليتم وضعها بعد ذلك في جهاز الطرد المركزي بسرعة 4000 دورة / دقيقة لمدة 10 دقائق.

وسجل قياس امتصاص الطبقة العلوية (الطافية) في كل أُنبوبة اختبار عند طول موجي قدره 532 نانومتر ، وأخذ حجم متعادل من كل عينة، وأَنَّ حساب تركيز المالوندايالديهايد باستِعمال معامل الامتداد Extension Coefficient البالغ 1.56×10^{-5} ويحسب مستوى المالوندايالديهايد بالنانومول /غم في نسيج الدماغ .

حسبت نسبة الصعود في مستوى المالوندايالديهايد على وفق المعادلة الآتية:

$$\frac{\text{معدل تركيز المالوندايالديهايد في المجموعة المعاملة} - \text{معدل تركيز المالوندايالديهايد في مجموعة السيطرة}}{\text{معدل تركيز المالوندايالديهايد في مجموعة السيطرة}} \times 100$$

وبالنسبة لعينات بلازما الدم فقد حسب قياس مستوى المالوندايالديهايد فيها وذلك بإجراء كل الخطوات التي ذكرت آنفًا ما عدا خلو طريقة القياس من عملية المجانسة مع محلول كلوريد البوتاسيوم، واستخدم 0.2 مل من الماء المقطر في أُنبوبة الكفء وأَنَّ النتيجة النهائية تكون بالنانومول/ مول.

ج- قياس مستوى الكولين استريز في الدماغ وبلازما الدم باستِعمال الطريقة الكهرومترية المحورة (Mohammad *et al*., 2007).

تحضير المحلول الدارئ:

يُجهَّز محلول دارئ الفوسفات Buffer phosphate solution ذوالباها pH 8.1 والمحضر كما يأتي:

يضاف في دورق زجاجي مدرج 0.3925 غم من باربيتال الصوديوم وإضافة 0.407 غم من فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين ثم يضاف 8.7675 غم من كلوريد الصوديوم في 225 مليلتر من الماء المقطر، وعُدِّلت الدرجة الحامضية للمحلول النهائي إلى 8.1 باستِعمال حمض الهيدروكلوريك (0.1 مولاري) ثم يقاس المحلول بجهاز قياس الباها PH meter وبعد ذلك يكمل الحجم إلى 250 مل عن طريق إضافة الماء المقطر.

تحضير المحلول المائي يوديد الاسيتيل كولين 7.1 %

وحضَّر كالآتي: يضاف 0.355 ملغم من يوديد الاسيتيل كولين في 5 مل من الماء المقطر، وتم تجهيزه في يوم القياس نفسه.

طريقة قياس نشاط إنزيم الاسيتيل كولين استريز: (Mohammad *et al.*,2007 ; المولى، 2023)

1. وُضِع 3 مل من الماء المقطر في أُنبوبة اختبار زجاجية ذات سعة 10 مل.
2. أضيف عليه 0.2 مل من عينة البلازما أَومن جانسة الدماغ.
3. أضيف 3 مل من محلول دارئ الفوسفات ذي الباها 8.1 ثم يمزج الخليط.
4. يتم قياس مستوى الباها PH 1 للمزيج عن طريق جهاز قياس الباها PH meter.
5. ثم أضيف 0.12 مل من محلول يوديد الاسيتيل كولين 7.1% كمادة اساس.
6. نقل المزيج إلى الحمام المائي الذي ضُبِط عند درجة حرارة 37 مْ ويحضن لمدة 30 دقيقة.
7. وبعد ذلك أُخرِجت العينة من الحمام المائي وقِيست الباها pH 2 مباشرة.
8. وحُسِب مقدار التغير في قيمة الباها الذي يمثل مقدار الفرق بين الباها -1 والباها -2 خلال 30 دقيقة، وأَنَّ هذه النتيجة تعكس نشاط الإنزيم في العينة التي أُستُعمِلت للقياس وكما يأتي:

التغير في الباها/30 دقيقة = (الباها-1 – الباها-2) – الباها للكفء

وأَنَّ الكفء يحتوي على المحاليل كافة ما عدا عينة البلازما أَوالنسيج (Mohammad *et al.*, 1997) وحُسِبت النسبة المئوية لتثبيط نشاط إنزيم الاسيتيل كولين أستريز حسب المعادلة الآتية:

$$\% = \frac{\text{معدل نشاط الإنزيم في مجموعة السيطرة} - \text{معدل نشاط الإنزيم في المجموعة المعاملة}}{\text{معدل نشاط الإنزيم في مجموعة السيطرة}} \times 100$$

3-8: التحليل الإحصائي :

عُرِضت البيانات بالمعدل ± الخطأ القياسي، حللت البيانات المعملية parametric إحصائيًا باستعمال اختبار تحليل analysis of variance (ANOVA) وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الادنى Least significant difference L.S.D اعتماداً على برنامج التحليل الإحصائي SPSS و برنامج الاكسل، كان مستوى الاختلاف المعنوي لجميع الاختبارات عند مستوى احتمالية أَقل من 0.05 (Katz, 2006; Petrie and Watson, 1999).

الفصل الرابع

النتائج

Results

الفصل الرابع
النتائج
Results

4-1: التجربة الأُولى:

تحديد الجرعة المميتة الوسطية Medium Lethal dose (الجم–50) لل4–امينوبايردين في إِحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method
(Dixon, 1980).

بعد عملية حقن مادة ال4-امينوبايردين في خلب أَفراخ الدجاج كانت الجم -50 هي 62.6 ملغم/كغم من وزن الجسم وكان هناك ظهور لمجموعة من علامات التسمم في أَفراخ الدجاج المحقونة ومن علامات التسمم التي ظهرت في الأَفراخ المعاملة كانت هناك رفرفة بالجناحين مع التواء الرقبة ومد الساقين إلى الخلف وكذلك ظهور الإفرازات من العين وفتحة الأَنف بالمنقار وكذلك التغوط المتكرر (الجدول 1).

الجدول (1): تحديد الجرعة المميتة الوسطية للـ 4-امينوبايردين

القياسات	النتيجة
الجرعة المميتة الوسطية الجم-50	62.6 ملغم /كغم في الخلب
مدى الجرعة	100-60=40 ملغم/كغم
أول جرعة	100 ملغم/ كغم
آخر جرعة	70 ملغم/ كغم
مقدار الصعود والنزول بالجرعة	10 ملغم/ كغم
عدد الأَفراخ المستخدمة	8 (XXXXOXOX)
وقت ظهور العلامات السمية	347 ثانية
علامات التسمم	صعوبة في المشي والصياح ونفش الريش وارجاع الرقبة إلى الخلف ورفرفة الجناحين بقوة ومد الساقين إلى الخلف مع ظهور نوبات عصبيَّة شديدة ثم الشلل التام ثم الموت

X : موت الفرخ.
O : بقاء الفرخ حيا.

2-4: التجربة الثانية

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية Median Effective dose (الجف – 50) للـ 4-امينوبايردين في إحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method

بعد عملية حقن مادة الـ 4-امينوبايردين في خلب أَفراخ الدجاج وعن طريق الصعود والنزول كانت الجف -50 هي 32.63 ملغم/كغم من وزن الجسم وكان هناك ظهور لمجموعة من علامات التسمم والاختلاجات العصبيَّة التي ذكرت آنفًا في أَفراخ الدجاج المحقونة (الجدول2).

الجدول (2): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للـ 4-امينوبايردين في إحداث الاختلاجات العصبيَّة

القياسات	النتيجة
الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50	32.63 ملغم /كغم في الخلب
مدى الجرعة	50-30=20 ملغم/كغم
أول جرعة	50 ملغم/ كغم
آخر جرعة	40 ملغم/ كغم
مقدار الصعود والنزول بالجرعة	10 ملغم/ كغم
عدد الأَفراخ المستخدمة	6 (XXOXOX)
وقت ظهور الاختلاجات	520 ثانية
علامات التسمم	صعوبة في المشي والصياح ونفش الريش وارجاع الرقبة إلى الخلف ورفرفة الجناحين بقوة ومد الساقين إلى الخلف مع ظهور نوبات عصبيَّة شديدة ثم الشلل التام

X : ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

O : عدم ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

3-4: التجربة الثالثة:

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال الضادة للأختلاجات عن طريق الحقن في العضل باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method.

بعد عملية حقن الفينوباربيتال في العضل في أَفراخ الدجاج وعن طريق عملية الصعود والنزول كانت الجف-50 هي 9.5 ملغم/كغم من وزن الجسم، وكان ذلك قبل 20 دقيقة من حقن

الفورامينوبايردين وكان هناك ظهور لبعض من علامات التسمم مماثل لتلك التي ظهرت في التجارب السابقة. (الجدول 3)

4-4: التجربة الرابعة:

تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك الضادة للأختلاجات عن طريق الحقن في العضل باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method.

بعد عملية حقن الدايكلوفيناك في العضل في أَفراخ الدجاج وعن طريق عملية الصعود والنزول كانت الجف-50 هي 7.5 ملغم /كلغ من وزن الجسم، وكان ذلك قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين وكان هناك ظهور لبعض من علامات التسمم مماثل لتلك التي ظهرت في التجارب السابقة. (الجدول 4)

الجدول (3): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للفينوباربيتال الضادة للأختلاجات

القياسات	النتيجة
الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50	9.5 ملغم /كغم في العضل
مدى الجرعة	10-6=4 ملغم/كغم
أول جرعة	10 ملغم/ كغم
آخر جرعة	8 ملغم/ كغم
مقدار الصعود والنزول بالجرعة	2 ملغم/ كغم
عدد الأَفراخ المستخدمة	6 (OOXOXO)
علامات التسمم	صعوبة في المشي والصياح ونفش الريش وارجاع الرقبة إلى الخلف ورفرفة الجناحين بقوة ومد الساقين إلى الخلف مع ظهور نوبات عصبيَّة شديدة ثم الشلل التام

X : ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

O : منع ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

الجدول (4): تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية للدايكلوفيناك عن طريق الحقن في العضل

القياسات	النتيجة
الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50	7.5 ملغم /كغم في العضل
مدى الجرعة	10-4=6 ملغم/كغم
أول جرعة	10 ملغم/ كغم
آخر جرعة	6 ملغم/ كغم
مقدار الصعود والنزول بالجرعة	2 ملغم/ كغم
عدد الأَفراخ المستخدمة	7 (OOOXOXO)
علامات التسمم	صعوبة في المشي والصياح ونفش الريش وارجاع الرقبة إلى الخلف ورفرفة الجناحين بقوة ومد الساقين إلى الخلف مع ظهور نوبات عصبيَّة شديدة ثم الشلل التام

X : ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

O : منع ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

4-5: التجربة الخامسة:

تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين (50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج وباستِعمال تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic

حقن الجف-50 للدايكلوفيناك والفينوباربيتال و ذلك بإعطائهما سويًا بنسبة 0.5 : 0.5 من الجرعة الفاعلة الوسطية لكل دواء و كانت النتيجة للدايكلوفيناك هي 3.02 ملغم/كغم من وزن الجسم , والفينوباربيتال 4.02 ملغم/كغم من وزن الجسم، وعند استخدام الورق البياني لتحليل هذه النتيجة وقعت نقطة التقاء هاتين الجرعتين على أَسفل الخط الذي يصل بين الجرعتين الفاعلتين الوسطيتين للدايكلوفيناك والفينوباربيتال وفي تلك الحالة يكون التداخل من النوع التآزري (Synergism) بين الدايكلوفيناك والفينوباربيتال عند حقنهم معًا بنسبة 0.5 : 0.5 , وكانت قيمة Y المحسوبة من معادلة مؤشر التداخل تساوي 0.82 ، وهذه النتيجة تؤكد ما سبق ذكره. (الجدول 5) و(الشكل 4).

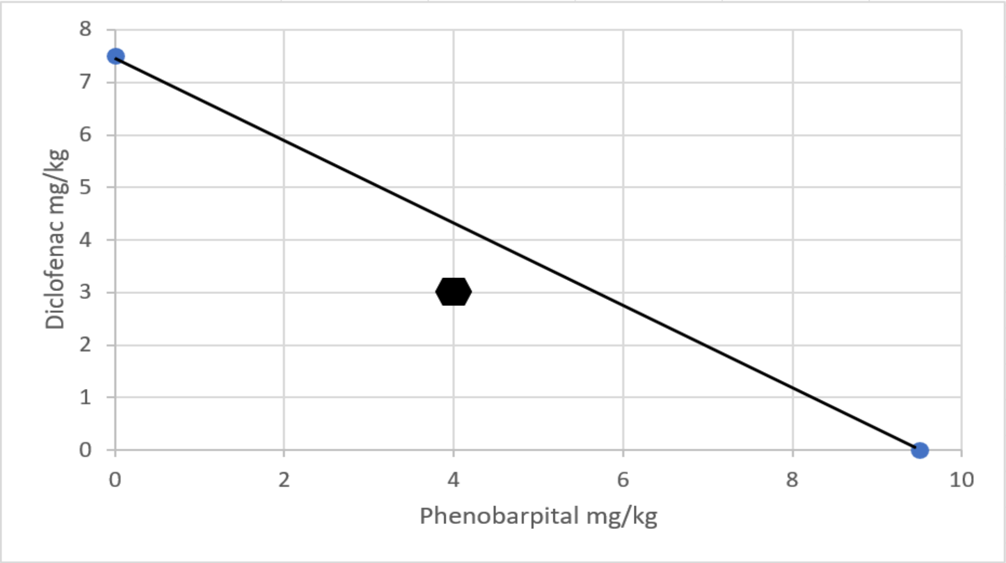
الجدول (5): تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين (50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج

القياسات	الفينوباربيتال	الدايكلوفيناك
الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50	4.02 ملغم /كغم في العضل	3.03 ملغم /كغم في العضل
مدى الجرعة	1=4.73-5.73 ملغم/كغم	1=3.74-4.74 ملغم/كغم
أول جرعة	4.73 ملغم/ كغم	3.74 ملغم/ كغم
آخر جرعة	4.73 ملغم/ كغم	3.73 ملغم/ كغم
مقدار الصعود والنزول بالجرعة	1 ملغم/ كغم	1 ملغم/ كغم
عدد الأفراخ المستخدمة	5 (XOXOX)	5 (XOXOX)
علامات الاختلاجات العصبيَّة	صعوبة في المشي والصياح ونفش الريش وارجاع الرقبة إلى الخلف ورفرفة الجناحين بقوة ومد الساقين إلى الخلف مع ظهور نوبات عصبيَّة شديدة ثم الشلل التام	
قيمة Y	0.82	

X : ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

O : منع ظهور الاختلاجات العصبيَّة.

الشكل(4): تحديد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين (50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج



4-6: التجربة السادسة:

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

أَظهرت المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين لوحده إِلى ظهور الاختلاجات العصبيَّة بنسبة 100% في الأَفراخ المعاملة.

وأَظهرت المجموعة المعاملة بالفينوباربيتال نقصان معنوي في النسبة المئوية ومنع حدوث الاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الدايكلوفيناك، وأَظهرت المجموعة المعاملة بالدايكوفيناك زيادة معنوية في وقت حدوث الاختلاجات العصبيَّة و انخفاض معنوي في عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة. (الجدول 6)

الجدول (6): تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

المجموعات	وقت ظهور الاختلاجات العصبيَّة (ثانية) المعدل ± الخطأ القياسي	عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّة	النسبة المئوية للاختلاجات العصبيَّة %
(مجموعة السيطرة) 4-امينوبايردين 50 ملغم/كغم	0.55 ± 5.33	1.34 ±42.50	(5/5) % 100
مجموعة الفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	———	*0.0 ± 0.0	(5/0) % 0
مجموعة الدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	*0.55±15.66	*0.60 ± 4.83أ	(5/5) % 100

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 5 / مجموعة
حُقِنَ الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَ الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

4-7: التجربة السابعة:

تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

أَظهرت المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين لوحده إلى ظهور علامات الاختلاجات العصبيَّة بنسبة 100% في الأَفراخ المعاملة، واتسمت علامات التسمم برفرفة الجناحين مع مد الساقيين وإرجاع الرقبة إلى الخلف مع الصياح وإفراز اللعاب والتدمع فضلًا عن نوبات عصبيَّة تشنجية. (الجدول 7)

حُقِنَ الدايكلوفيناك في العضل قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايردين في الخلب في حين أَظهرت المجاميع المعاملة بالدايكلوفيناك بجرع مختلفة زيادة معنوية في وقت حدوث الاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَظهرت المجموعة المعاملة بجرعة 60 ملغم/كغم ، نقصان معنوي في وقت حدوث الاختلاجات بالمقارنة مع جرعة 15 و 30 ملغم/كغم ، وأَظهرت المجاميع المعاملة بالدايكلوفيناك بجرع مختلفة انخفاض معنوي في عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وكانت أَفضل جرعة وقائية من الدايكلوفيناك في تقليل الاختلاجات العصبيَّة هي 15 ملغم/كغم ؛ إذ قللت بشكل معنوي من ظهور نوبات الاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ومع جرع الدايكلوفيناك الأُخرى 60 و 30 ملغم/كغم. (الجدول 7)

4-8: التجربة الثامنة:

الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك:

أَظهرت الأَفراخ في جميع المجاميع انخفاض معنوي في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَظهرت الأَفراخ في المجموعة الرابعة والخامسة زيادة معنوية في المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالين لوحده والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده، وأَظهرت المجموعة السادسة انخفاض معنوي في المدة التي استغرقها الفرخ مقارنة مع جميع المجاميع، وأَوضحت الأَفراخ في المجموعة المعاملة الـ 4-امينوبايردين لوحده والمجموعة المعاملة مع الـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال، والمجموعة المعاملة مع الـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك زيادة معنوية في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَوضحت المجموعة الرابعة والخامسة

انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع المجموعة الثانية والثالثة، وأَظهرت المجموعة السادسة انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم اليمنى مقارنة مع باقي المجاميع، وأَوضحت المجموعة المعاملة بالفورمالين و4-امينوبايريدين لوحده لوحده زيادة معنوية في أطول وقت لرفع القدم اليمنى مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين أَظهرت باقي المجاميع انخفاض معنوي في أطول وقت لرفع القدم اليمنى مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين لوحده والفورمالين لوحده.(الجدول 8).

أَظهرت أَفراخ مجموعة الفورمالين ومجموعة ومجموعة 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباريتال زيادة معنوية في التغيير في سمك القدم مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين أَظهرت أَفراخ المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك إنخفاض معنوي في التغيير في سمك القدم مقارنة مع المجموعة المعاملة بالفورمالين لوحده والمجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايريدين لوحده (الجدول 9).

وكانت النسبة المئوية للتأثير الضاد للالتهابات في المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك 24% و70% و70% على التوالي (الجدول 9).

الجدول (7): تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

المجموعات	وقت ظهور الاختلاجات العصبيَّة (ثانية) المعدل±الخطأ القياسي	عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّة	النسبة المئوية للاختلاجات العصبيَّة %
(مجموعة السيطرة) 4-امينوبايردين 50 ملغم/كغم في الخلب	0.87±6.65	0.96±45.01	100% (6/6)
مجموعة 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك 15 ملغم/كغم في العضل	*0.51±18.00	*0.40±1.16	100% (6/6)
مجموعة 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك 30 ملغم/كغم في العضل	*0.22±18.50	*0.22±19.5أ	100% (6/6)
مجموعة 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك 60 ملغم/كغم في العضل	*0.49±15.66أ ب	*0.49±15.73أ ب	100% (6/6)

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 6 / مجموعة
حُقِنَ الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 15 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 30 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الجدول (8): الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بال4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك

المجموعات	المدة التي استغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى (بالثانية)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	أطول وقت لرفع القدم اليمنى (بالثانية)
صفر (مجموعة السيطرة) محلول الملح الفسلجي 5 مل/كغم	3.30 ±164.0	0.24 ±0.60	0.09 ±0.23
الفورمالين 0.5مل	*0.92 ±15.40	* 0.37 ± 6.20	*0.24 ± 1.60
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	* 0.70 ± 16.00	* 0.31 ± 6.00	*0.24 ± 1.60
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	85.80 ± 3.96 *أب	2.40 ± 0.24 * أب	0.05 ±0.30 أب
4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	3.07 ±148.40 *أب ج	1.40 ± 0.24 * أب ج	0.02 ± 0.27 أب
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	———	0.00±0.00 أب ج د	0.00±0.00 أب

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 5 / مجموعة
حُقِنَ الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم
حُقِنَ الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
ا القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالفورمالين عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
د القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الخامسة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الجدول (9): التأثير الضاد للالتهاب للفينوباربيتال والدايكلوفيناك في الأَفراخ المعاملة مع الـ4-امينوبايردين

المجموعات	التغيير في سمك القدم	النسبة المئوية
صفر (مجموعة السيطرة) محلول الملح الفسلجي	0.01±0.20	%0
الفورمالين 0.5 مل	0.01±0.74 *	%270
4-امينوبايريدين 50ملغم/كغم	*0.01±0.73	%1
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	0.10±0.56* أ ب	%24
4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	0.01±0.22 أ ب ج	%70
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	0.01±0.22 أ ب ج	%70

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 5 / مجموعة
حُقِنَ الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم
حُقِنَ الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالفورمالين عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

4-9: التجربة التاسعة

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بال 4-امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي

أَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده بعد ساعة واحدة والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في وقت بدء الحركة مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَظهرت الأَفراخ في جميع المجاميع انخفاض معنوي في وقت بدء الحركة مقارنة مع المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده، وأَظهرت المجموعة المعاملة 4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال، في حين بيَّنت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في وقت بدء الحركة مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك .(الجدول 10)

أَوضحت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال نقصان معنوي في عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين أَظهرت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ مقارنة مع المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده والمجموعة المعاملة -4 امينوبايريدين والفينوباربيتال، بيَّنت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده انخفاض معنوي في الاستجابة لعدم الحركة الشدي مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين أَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال زيادة معنوية مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الـ 4-امينوبايريدين لوحده وبيَّنت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال، وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال.(الجدول 10)

وبعد ثلاث ساعات أَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في وقت بدء الحركة مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأَظهرت المجموعة المعاملة 4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال (الجدول 11) في حين أَظهرت الأَفراخ المعاملة مع

4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال في وقت بدء الحركة.

وأوضحت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال نقصان معنوي في عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ مقارنة مع مجموعة السيطرة، في حين أَظهرت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك زيادة معنوية في عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ مقارنة مع المجموعة المعاملة 4-امينوبايردين لوحده والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك زيادة معنوية في اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4- امينوبايريدين لوحده، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة مع 4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال نقصان معنوي في اختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي مقارنة مع المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال. (الجدول 11)

الجدول (10): تأثيرالفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي لأَفراخ الدجاج المعاملة مع 4-امينوبايريدين بعد ساعة واحدة من الحقن واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي

المجموعات	وقت بدء الحركة(بالثواني)	عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ	الاستجابة لعدم الحركة الشدي (بالثواني)
صفر (مجموعة السيطرة) المحلول الملح الفسلجي	0.24 ± 1.40	0.24 ± 5.60	0.31 ± 2.00
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	* 1.07 ± 24.60	* 0.24 ± 0.40	*0.20 ± 1.20
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5ملغم/كغم	أ * 0.37 ± 7.80	*0.48 ± 0.80	أ * 0.31 ± 5.00
4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	أ ب 0.20 ± 1.20	أ ب 0.54 ± 4.60	ب 0.24 ± 1.40
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	أ ج * 0.50 ± 6.60	أ ب 0.40 ± 4.60	ب * 0.20 ± 1.20

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 5 / مجموعة
حُقِنَت الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَت الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الجدول (11): تأثيرالفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي لأفراخ الدجاج المعاملة مع ٤-امينوبايريدين بعد ثلاث ساعات من الحقن واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي

المجموعات	وقت بدء الحركة (بالثواني)	عدد الخطوط التي يقطعها الفرخ	الاستجابة لعدم الحركة الشدي (بالثواني)
صفر (مجموعة السيطرة) المحلول الملح الفسلجي	0.10 ±0.90	0.40 ± 5.40	0.20 ± 1.80
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	* 3.12 ± 77.20	* 0.00 ± 0.00	0.20 ± 1.20
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	أ * 1.36 ± 22.60	*0.20 ± 0.20	أ * 0.31 ± 5.00
4- امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	أ ب 0.20 ± 1.20	أ ب 0.31 ± 5.00	ب * 0.24 ± 1.40
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	أ ج * 0.70 ± 20.00	ج * 0.20 ± 0.30	ب 0.20 ± 1.20

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأفراخ المستخدمة في التجربة 5 / مجموعة
حُقِنَت الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 45 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَت الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 45 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

4-10: التجربة العاشرة

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالوندايالديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأفراخ المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة

أ- قياس مستوى الكلوتاثيون في الدماغ وبلازما الدم

أَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي؛ إذ كانت نسبة التثبيط للكلوتاثيون في البلازما والدماغ 30% و21 % على التوالي، وأَظهرت الأَفراخ المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين لوحده في تركيز الكلوتاثيون في البلازما، وأَوضحت مجموعة الأَفراخ المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في الدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده.(الجدول 12)

ب- قياس مستوى المالوندايالديهايد في الدماغ وبلازما الدم:

أَظهرت الأَفراخ في جميع المجاميع زيادة معنوية في تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم بنسبة 34% و23 % و28 % و24% على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي (الجدول 13)، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك انخفاض معنوي بالمقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين لوحده في بلازما الدم، وأَوضحت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك زيادة معنوية في تركيز المالوندايالديهايد في الدماغ بنسبة 82 % و25 % و28 % و26 % على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي، وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين لوحده (الجدول 13).

ج- قياس مستوى الكولين استريز في الدماغ وبلازما الدم:

أَظهرت الأَفراخ المعاملة 4-امينوبايريدين لوحده والمجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي في مستوى الباها في بلازما الدم بنسبة 28 % و19 % بالتوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي (الجدول 14) ، وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال زيادة معنوية مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده، وبيَّنت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال، وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال زيادة معنوية في مستوى الكولين استريز في البلازما مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده ومجموعة 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك (الجدول 14)، وبيَّنت مجموعة الأَفراخ المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده انخفاض معنوي في مستوى الباها للكولين استريز في الدماغ بنسبة 39 % مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة مع المحلول الملحي الفسلجي وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال زيادة معنوية مقارنة مع المجموعة المعاملة بال 4-امينوبايريدين لوحده (الجدول 14)، وأَوضحت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي بنسبة 38 % مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي ومجموعة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال، وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال زيادة معنوية في مستوى الباها للكولين استريز في الدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك. (الجدول 14).

الجدول (12): تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيزالكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ لأَفراخ الدجاج المعاملة ب 4-امينوبايريدين بعد ثلاث ساعات من المعاملة

المجموعات	تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم مايكرومول/ مل	النسبة المئوية للانخفاض في بلازما الدم %	تركيز الكلوتاثيون في الدماغ مايكرومول/ غم	النسبة المئوية للانخفاض في الدماغ %
(مجموعة السيطرة) المحلول الملحي الفسلجي	0.06 ± 0.71	———	0.05 ± 0.62	———
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	* 0.04 ± 0.50	%30	*0.02 ± 0.49	% 21
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	أ 0.03 ± 0.71	———	0.04 ± 0.58	% 6
4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	أ 0.05 ± 0.68	% 4	0.01 ± 0.53	% 15
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	أ 0.05 ± 0.70	%1	أ 0.02 ± 0.62	———

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 6 / مجموعة
حُقِنَت الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَت الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الجدول (13): تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيزالمالوندايالديهايد في بلازما الدم والدماغ لأَفراخ الدجاج المعاملة ب4-امينوبايريدين بعد ثلاث ساعات من المعاملة

المجموعات	تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم نانومول/ مل	النسبة المئوية للارتفاع في بلازما الدم %	تركيز المالوندايالديهايد في الدماغ نانومول/ غم	النسبة المئوية للارتفاع في الدماغ %
(مجموعة السيطرة) المحلول الملحي الفسلجي	0.01 ± 0.86	———	0.02± 0.84	———
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	* 0.05 ± 1.30	%34	* 0.08 ± 1.53	% 82
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	أ* 0.03 ±1.12	% 23	0.03 ± 1.12 أ*	% 25
4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	0.03 ± 1.19 أ*	% 28	0.06 ± 1.16 أ*	% 28
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	* 0.03 ± 1.13 أ	% 24	* 0.07 ± 1.13 أ	% 26

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 6 / مجموعة
حُقِنَت الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَت الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الجدول (14): قياس مستوى الكولين استريز في الدماغ وبلازما الدم لأَفراخ الدجاج المعاملة ب4-امينوبايريدين

المجموعات	التغير في مستوى الباها للكولين استريز في بلازما الدم /30 دقيقة	النسبة المئوية للانخفاض في بلازما الدم %	التغير في مستوى الباها للكولين استريز في الدماغ /30 دقيقة	النسبة المئوية للانخفاض في الدماغ %
(مجموعة السيطرة) المحلول الملحي الفسلجي	0.05±1.80	———	0.08±1.96	———
4-امينوبايريدين 50 ملغم/كغم	*0.05±1.29	% 28	*0.05±1.19	% 39
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم	0.07±1.79 أ	% 1	0.03±1.87 أ	% 5
4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك 7.5 ملغم/كغم	*0.07±1.45 ب	% 19	0.08±1.22 *ب	% 38
4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك	0.07±1.77 أ ج	% 2	0.02±1.89 أ ج	% 4

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي
عدد الأَفراخ المستخدمة في التجربة 6 / مجموعة
حُقِنَت الدايكلوفيناك 60 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
حُقِنَت الفينوباربيتال 20 دقيقة قبل حقن 4-امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب
*** القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ < 0.05)**
أ القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة 4- امينوبايريدين بجرعة 50 ملغم/ كغم في الخلب عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ب القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالفينوباربيتال بجرعة 9.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)
ج القيمة تختلف معنويا مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايكلوفيناك بجرعة 7.5 ملغم/ كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ < 0.05)

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

هدفت هذه الدراسة إلى إعطاء 4-امينوبايريدين لاستحداث الاختلاجات العصبيَّة في أَفراخ الدجاج وملاحظة وتقييم التداخل بين 4-امينوبايريدين مع ضاد الالتهاب الغير ستيرويدي الدايكلوفيناك وضاد الاختلاج الفينوباربيتال وذلك لاستعمال هذه الأَدوية بشكل منفرد أَو مع بعض لإمكانيَّة منع حدوث الاختلاجات العصبيَّة ومن ثم تحديد تداخل هذه الأَدوية في أُنموذج أَفراخ الدجاج للأَغراض البحثية والتطبيقية، فضلًا عن ملاحظة السلوك العصبي وجزء من الفحوصات الكيموحيوية التي تنتج عن هذا التداخل.

واقتصرت الدراسات السابقة على استخدام الجرذان (Erdogan *et al.*, 2023) كنموذج لإنشاء اختلاجات عصبيَّة واستعمال أَدوية ضادة للاختلاجات العصبيَّة لمنع وتقييم حدوثها ومن هذه الدراسات السابقة اتت الفكرة لاستخدام أَفراخ الدجاج كنموذج لعمل دراسة للاختلاجات العصبيَّة مستحدثة بالـ 4-امينوبايريدين بشكل تجريبي وملاحظة عمل وفعاليَّة الدايكلوفيناك والفينوباربيتال في احباط تكوين الاختلاجات العصبيَّة على مستوى الأَعراض والسلوك العصبي والتغيرات الكيموحيوية.

وقد أَظهر التعرض للـ 4-امينوبايريدين عند الإنسان والحيوان إلى وجود اختلاجات عصبيَّة نتيجة التغيير في تركيز الناقلات العصبيَّة مثل الكابا GABA والسيروتونين (Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2015; Turrin and Rivest, 2004)

ومثال على ذلك يمكن لـ IL-1β الذي تنتجه الخلايا الدبقية الصغيرة Microglia أن يعزز تيارات Ca_2+ التي تتوسط NMDA بسطح الخلية من النوع IL-1R1 الموجودة على تفرعات الخلايا الهرمية (Viviani *et al.*, 2007)، ان مستقبلات NMDA قبل التشابك في الخلايا العصبيَّة هي منبهات لإطلاق الكلوتاميت بوساطة Ca_2+، وعندما يتم تنشيطها بواسطة عوامل التهابية مثل IL-1β وHMGB1 يمكن أن تسبب زيادة في Ca_2+ داخل الخلايا مِمَّا يؤدي إلى زيادة فرط الاستثارة في خارج الخلية واختلاجات عصبيَّة من هذه الزيادة (Balosso *et al.*, 2009).

يعمل الدايكلوفيناك عن طريق تثبيط إنزيمات COX-1 و COX-2؛ إذ يمنع إفراز حمض الأَراكيدونيك ومن ثُمَّ إطلاق البروستاكلاندين الذي يؤدِّي دورًا في الالتهاب (Smyth

et al., 2009)، وهو مشتق من حامض فينيل أسيتيك phenylacetic acid، وتثبط ضادات الالتهاب غير الستيرويدية إنزيمات الأَكسدة الحلقية COX-1 وCOX-2 وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج البروستاكلاندين PGs؛ إذ يُسهم البروستاكلاندين في إشارات الالتهاب والأَلم. وقد أَثبتت الدراسات أن كلاً من جرعات 5 و 10 ملغم/كغم من الدايكلوفيناك الصوديوم تقلل من شدة نوبات الصرع الناجمة عن البنتلينتترازول في الجرذان (Vieira *et al*., 2016) .

حُدِّدت الجرعة المميتة الوسطية Medium Lethal dose (الجم – 50) للـ4-امينوبايردين لوحده في إحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method

عندما حقنت أَفراخ الدجاج بالـ 4-امينوبايريدين أَدَّى ذلك إلى نشوء اختلاجات عصبيَّة مع ظهور علامات التسمم مع الـ4-امينوبايريدين تمثلت برفع الجناحين في بادئ الأَمر ثم الرفرفة بشكل قوي وإرجاع الرقبة إلى الخلف والرقود على عظم القص تلا ذلك نوبات من الاختلاجات العصبيَّة فضلًا عن مد الساقين إلى الخلف ، حُدِّدت الجرعة المميتة الوسطية للـ 4-امينوبايريدين باستِعمال طريقة الصعود والنزول، وكانت الجم-50 للـ 4-امينوبايريدين 62.6 ملغم/كغم وهذه النتيجة لا تتوافق مع دراسة (Kostadinova and Danchev, 2019) ؛ إذ أَشارت هذه الدراسة إلى أَنَّ الجم-50 التي أُجريت على الجرذان والأَرانب هي 40 ملغم/كغم و23 ملغم/كغم على التوالي وقد يرجع السبب في ذلك ربما إلى اختلاف نوع الحيوان و اختلاف طريقة الإعطاء؛ إذ استخدم التجريع الفموي اكثر من جرعة في اليوم لإحداث الاختلاجات وهي طريقة ابطأ من تلك التي تُستَعمِل بالخلب ويُعَدُّ تسجيل هذه النتيجة في دراستنا هو الأَوَّل في أَفراخ الدجاج.

حُدِّدت الجرعة الفاعلة الوسطية Median Effective dose (الجف – 50) للـ 4-امينوبايردين لوحده في إحداث الاختلاجات العصبيَّة عن طريق الحقن في الخلب في أَفراخ الدجاج باستِعمال طريقة الصعود والنزول Up and Down Method

حُدِّد الجف-50 للـ 4-امينوبايريدين وعن طريق الصعود والنزول كانت الجف -50 هي 32.63 ملغم/كغم، وهذه النتيجة اختلفت مع الدراسة التي أُجريت على الجرذان (Miller *et al*., 1978) ؛ إذ أَشارت الدراسة إلى ان الجف-50 في الجرذان هي 0.44 ملغم/كغم في الوريد ، وربما يعود سبب هذا التباين إلى اختلاف نوع الحيوان واختلاف طريقة إعطاء الـ 4-امينوبايريدين، ويُعَدُّ تسجيل هذه النتيجة في دراستنا هو الأَوَّل في أَفراخ الدجاج.

حُدِّدت الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للفينوباربيتال Phenobarbital عن طريق الحقن في العضل.

حُدِّدت الجرعة الفاعلة الوسطية للفينوباربيتال في أَفراخ الدجاج وذلك قبل حقن الـ 4-امينوبايريدين 20 دقيقة في الخلب وأَدَّى ذلك إلى تثبيط علامات الاختلاجات العصبيَّة التي ذكرت آنفًا وكانت نتيجة الجف-50 للفينوباربيتال 9.5 ملغم/كغم بينما كانت نتيجة الدراسة التي أُجريت على الجرذان (Hains *et al.*,2007) و الَّتي أَشارت إلى أَنَّ متوسط جرعة الفينوباربيتال هو18 ملغم/كغم في الأَناث و 43 ملغ/كغم في الذكور، وأَنَّها لم تتفق مع دراسة أُخرى أُجريت على الجرذان (García-Belenguer *et al.*, 2021) التي أَظهرت أَنَّ الجف-50 للفينوباربيتال هو32 ملغم/كغم، وقد يكون هذا الاختلاف نتيجة لاختلاف نوع الحيوان، والنتيجة التي ظهرت للفينوباربيتال في منع الاختلاجات العصبيَّة قد يكون بسبب تأثيره على عمل مستقبلات الكابا GABA في الدماغ (Lewis *et al.*, 2024) وأَظهرت العديد من الدراسات في الطب البيطري أن الاختلاجات العصبيَّة قد تنشأ من المستوى المنخفض من الكابا GABA في الجسم (Kaila *et al.*, 2014; Rivera, 1999) ؛ إذ إنَّ مستقبلات ال GABA هوالهدف الاساسي لعمل الفينوباربيتال (Knebel *et al.*, 2022; Blaesse *et al.*, 2009) وهذا يفسر آلية عمل الفينوباربيتال في منع وتثبيط الاختلاجات العصبيَّة في جسم الحيوان (Devinsky *et al.*, 2013) .

حُدِّدت الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك Diclofenac عن طريق الحقن في العضل.

لبيان تحديد الجرعة الفاعلة الوسطية الجف-50 للدايكلوفيناك حُقِنَت أَفراخ الدجاج بالدايكلوفيناك في العضل وذلك قبل 60 دقيقة من حقن 4-امينوبايريدين في الخلب وبجرعة ثابتة 50 ملغم/كغم وبطريقة الصعود والنزول كانت الجف-50 للدايكلوفيناك هي 7.5 ملغم /كغم ولم تتوافق هذه النتيجة مع الدراسة التي أُجريت على أَفراخ الدجاج (Albadrany *et al.*, 2021)؛ إذ كانت الجف-50 هي 9.3 ملغم/كغم، وأَنَّ الاختلاف في النتائج المسجلة قد يكون بسبب الاختلاف في نوع الشركة المصنعة للأَدوية وطريقة إعطاء الدواء والجرعة المستخدمة وعمر الحيوانات، وغيرها من العوامل الأُخرى (Musser, 2010).

وأَنَّها لم تتفق مع النتيجة في الفئران (Imanishi *et al.*, 2011) التي بيَّنت الجف-50 للدايكلوفيناك هي 14 ملغم/كغم وقد يكون هذا الاختلاف نتيجة لاختلاف طريقة إعطاء الدواء،

وعملت جرعة الجف-50 للدايكلوفيناك على تقليل الاختلاجات العصبيَّة في الأَفراخ وربَّما يعود ذلك لآلية عمل الدايكلوفيناك بتثبيط عمل إنزيم COX ومن ثُمَّ تثبيط إنتاج البروستاكلاندين والثرومبكسين التي تكون مصاحبة لنوبات الصرع والاختلاجات العصبيَّة والعمليات الالتهابية التي يكون لها تأثير على نشوء الاختلاجات العصبيَّة (Vezzani *et al.*, 2011; Vezzani *et al.*,2013) وقد أَشارت دراسات كثيرة إلى وجود علاقة بين الالتهابات والنوبات، وأَنَّ من أَحد الأَسباب لنشوء الاختلاجات هووجود الالتهابات العصبيَّة (De Caro *et al.*, 2019) إذ بيَّنت دراسة أُجريت على الفئران أَنَّ التهابات الأَمعاء زادت من حدوث نوبات الاختلاجات العصبيَّة (Vieira *et al.*, 2016)؛ إذ إِنَّه في الحالات الطبيعية يكون مستوى السايتوكينات في مصل الدم قليل جدًا بينما في حالة وجود أَي خلل عصبي يؤدي ذلك إلى زيادة مستوياتها في الجسم (Abdul-Ghani, 2022)، وهذا يبين التأثير المميَّز للدايكلوفيناك أَوضادات الالتهاب غير الستيرويدية بشكل عام في تثبيط إنتاج السايتوكينات ومن ثُمَّ تقليل نوبات الاختلاجات العصبيَّة في الحيوانات (Fadel and Mustafa, 2023; Naser *et al.*,2021) .

حُدِّد التداخل الدوائي بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك عند استخدامهما معًا بنسبة (0.5 : 0.5) في الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايردين (50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب) في أَفراخ الدجاج واستخدام تحليل الايزوبولوكرافيك Isobolographic

يعد تحديد نوع التداخل بين الأَدوية أَداة مميَّزة للكشف عن التأثيرات التي تنتج عنها إن كانت تآزرية أَومثبطة إحداها للأُخرى في نموذج الحيوانات المختبرية واستعمالها لاحقًا على الإنسان (Tang and Prueksaritanont, 2010)، وفي هذه الدراسة حصل بيان التداخل بين الفينوباربيتال والدايكلوفيناك بإعطائهما معًا بنسبة 0.5 : 0.5 مع الـ 4-امينوبايريدين وبطريقة التحليل الايزوبولوكرافيك التي يستعمل فيها الرسم على الورق البياني حُدِّد نوع التداخل بين الدوائين (الفينوباربيتال والدايكلوفيناك) معًا؛ إذ حقن الجف-50 للدوائين وأَظهرت هذه الدراسة ان نوع التداخل كان تآزريا على أَفراخ الدجاج المستخدمة وكانت قيمة Y التي نتجت من معادلة تحليل التداخل أَقل من واحد، وهذا ما يؤكد أن التداخل بين الدايكلوفيناك والفينوباربيتال كان تداخل تآزري وأَنَّ هذه النتيجة تُعَدُّ الأُولى؛ إذ سجلت لأَوَّل مرة في هذا الأُنموذج؛ إذ إِنَّ COX-2 يحفز خلال حدوث النوبات المرافقة للصرع ويزداد تركيزه في مناطق معينة أَوخاصة بالدماغ وهذه المناطق مسؤولة عن حدوث الالتهابات الَّتي قد تسبب الصرع لذلك تثبيط COX-2 قد يكون طريق وقائي وعلاجي ممكن أن يُستعمل مع أَدوية ضادات الصرع لعلاج الاختلاجات العصبيَّة المرافقة للصرع.

تـأثير الفينوباربيتـال والـدايكلوفيناك فـي منــع الاختلاجـات العصـبيَّة الناتجـة مـن حقـن 4-أمينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

أَظهر حقن الأَفراخ بالـ 4-امينوبايردين لوحده إلى ظهور الاختلاجات العصبيَّة بنسبة 100% في الأَفراخ المعاملة.

عندما حقنت الأَفراخ بالدايكلوفيناك قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايريدين أَظهر ذلك إلى تقليل عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّة مقارنة مع مجموعة السيطرة وكذلك إلى إطالة المدة اللازمة لظهور نوبات الاختلاجات وهذا يتوافق مع الدراسة (Erdogan *et al.*, 2023) التي أُجريت على الجرذان؛ إذ بيَّنت أَنَّ الدايكلوفيناك له القدرة على تقليل نوبات الاختلاجات العصبيَّة في الجرذان، ورُبَّما يفسر ذلك كنتيجة لآثاره الضادة للالتهابات خفض الدايكلوفيناك بشكل كبير نشاط النوبات العصبيَّة.

أَدَّى إعطاء الفينوباربيتال قبل 20 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايريدين إلى منع حدوث علامات التسمم والاختلاجات الناتجة من حقن الـ 4-امينوبايريدين بشكل معنوي؛ إذ إنَّه لم يكن هناك علامات للاختلاجات العصبيَّة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، فضلًا عن تقليل النسبة المئوية للاختلاجات بنسبة 0% مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالدايكلوفيناك، وان هذه النتيجة التي أَظهرت تأثير الفينوباربيتال على منع حدوث الاختلاجات أَتت متفقة مع (Jukier *et al.*, 2024; Lewis *et al.*, 2024; Johne *et al.*, 2021; Reddy *et al.*,2020; Johnson *et al.*, 1983) الَّتي أَشارت بقدرة الفينوباربيتال على تقليل الاختلاجات العصبيَّة في الجرذان والفئران، وأَشارت الدراسة (فاضل، 2018) إلى أَنَّ إعطاء الفينوباربيتال أَدَّى إلى منع حدوث الاختلاجات العصبيَّة في الأَفراخ المعاملة بالبنتيلينتترازول، وهذا ما يؤكد عمل الفينوباربيتال على مستقبلات الكابا وزيادة التأثير المثبط لها الَّتي تسمح باستمرار فتح قناة الكلور وإطالة مدة تدفق ايونات الكلورايد إلى داخل الخلية مِمَّا ينتج عنه التأثير المثبط للاختلاجات العصبيَّة (Lewis *et al.*, 2024).

تأثير جرع مختلفة من الدايكلوفيناك في منع الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن 4-امينوبايريدين (50 ملغم / كغم من وزن الجسم , في الخلب) في أَفراخ الدجاج

قد يؤدي الإنتاج المفرط وغير المنظم للسيتوكينات إلى انحلال الخلايا العصبيَّة ويؤدي ذلك إلى حدوث النوبات العصبيَّة (Sinha *et al.*, 2008)، والسيتوكينات المسببة للالتهابات مثل إنترلوكين-1 بيتا (IL-1β)، وإنترلوكين-6 (IL-6)، وعامل نمو بطانة الأوعية

الدموية وعامل نخر الورم ألفا (TNF-α)، فضلًا عن السيتوكينات المضادة للالتهابات إنترلوكين-10، قد وُصِفت في الجزيئات ذات الصلة في نماذج تجريبية للجهاز العصبي المركزي وفي الحالات السريرية للاختلاجات العصبيَّة (Teresa *et al*., 2011).

بيَّنت المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين لوحده إلى ظهور الاختلاجات العصبيَّة بنسبة 100% في الأَفراخ المعاملة، اتفقت هذه النتيجة مع (Yamaguchi and Rogawski, 1992) ويعود ذلك إلى آلية عمل الـ 4-امينوبايردين في غلق قنوات البوتاسيوم في الخلايا العصبيَّة في الدماغ وهذا يسبب نشاطًا صرعيًا في التجارب المختبرية ويؤدي إلى تشنجات قوية مرافقة للصرع في حيوانات التجارب في المختبر.

حقنت الأَفراخ بالدايكلوفيناك بجرع مختلفة 15 و 30 و 60 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين بجرعة 50 ملغم/كغم في الخلب وذلك للتوصل إلى الجرعة المثالية من الدايكلوفيناك في الوقاية من الاختلاجات العصبيَّة في أَفراخ الدجاج الَّتي تقوم بتقليل شدة الاختلاجات العصبيَّة، وعملت جرع الدايكلوفيناك إلى إحداث تأثير وقائي تمثل بتقليل ومنع الاختلاجات العصبيَّة، واعتمادًا على نتيجة هذه الدراسة كانت جرعة الدايكلوفيناك 15 ملغم/كغم هي الأَفضل بمنعها عدد نوبات الاختلاجات العصبيَّ وهذه النتيجة لم تتوافق مع (Erdogan *et al.*, 2023) التي أَشارت أَنَّ أَفضل جرع للدايكلوفيناك للوقاية من الاختلاجات العصبيَّة الناتجة من حقن البنتيلينتترازول هي 75 ملغم/كغم في الجرذان ورُبَّما يعود سبب هذا التباين إلى اختلاف المادة الكيميائية المستخدمة في إحداث الاختلاجات العصبيَّة في الجرذان. وبيَّنت الدراسة (Ikonomidou-Turski *et al.*, 1988) أَنَّ من الممكن للأَدوية المضادة للالتهابات الغير ستيرويدية أَن ترفع عتبة الصرع في الجرذان، وهذا يفسر عمل الدايكلوفيناك في التقليل ومنع حدوث الاختلاجات العصبيَّة.

الاستجابة للألم باستِعمال الفورمالين بتركيز 1 % في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك

إنَّ استخدام اختبار الفورمالين له فائدة في تقييم ومعرفة الاستجابة للالم في الحيوانات المختبرية منها الفئران والجرذان (Turner *et al.*, 2019) ومنها في أَفراخ الدجاج (Naser *et al.*, 2021)، وتشير الأدلة السريرية والتجريبية المتزايدة إلى أَنَّ العمليات الالتهابية في الدماغ تؤدِّي دورًا مُميَّزًا في نوبات الصرع (Riazi *et al.*, 2010)، ومن الممكن أن تبدأ العمليات الالتهابية في الجهاز العصبي المركزي بشكل موضعي أَوتنتشر من الدورة الدموية الجهازية بسبب اختراق الحاجز الدموي الدماغي (Choi and Koh, 2008).

يُعَدُّ الدايكلوفيناك أحد أكثر مثبطات إنتاج PGE2 فعاليَّة؛ إذ إنَّه ترتفع البروستانويدات الأَوَّليَّة Primary Prostanoids أثناء الاستجابة الالتهابية، وتُعزى تأثيرات الدايكلوفيناك المسكنة المحيطية إلى نشاطه في تقليل مستقبلات الأَلم المحيطية الحساسة عن طريق down-regulation ، الَّذي يبدوأنَّه يتم تحقيقه عن طريق تحفيز مسار L-arginine nitric Oxide cGMP عبر تنشيط قنوات البوتاسيوم الحساسة لـ ATP (Altman *et al*., 2015; Gan, 2010; Grosser *et al*., 2006).

وقد أَشارت الدراسات والبحوث إلى آليات عمل متعددة للدايكلوفيناك في تقليل وتخفيف الالام الحادة في الثديات منها اطالة عملية إطلاق مستقبلات الأَلم من الياف C التي تؤدي إلى تحرر الكلوتاميت وهذه الالية قد تكون مشابهة في الطيور؛ إذ إنَّ الكلوتاميت يعمل في الحبل الشوكي بمستقبلات N-methyl-D-aspartic الَّذي يؤدي إلى التحسس المركزي (Bennett, 2000)، يقلل الدايكلوفيناك فرط التألم بواسطة NMDA في الفئران عن طريق المسار L-arginine-NO-cGMP (Björkman, 1995). وفي دراسات أُخرى أَشارت إلى أَنَّ للدايكلوفيناك تأثير مضاد للالم المحيطي وفي الواقع هوناتج من تفعيل انواع مختلفة مِمَّا يؤدي إلى فرط استقطاب النهايات المحيطية للواردات الأَوَّليَّة (Ortiz *et al*.,2002). وبيَّنت البحوث والدراسات التجريبية التأثير المرتبط للدايكلوفيناك مع المواد الأَفيونيَّة الَّتي تكون مسؤولة على الأَقل بصورة جزئية عن التسكين الملاحظ بعد العلاج بالدايكلوفيناك (Björkman *et al*.,1990) ويُعَدُّ هذا التأثير هواحد آليات التسكين للدايكلوفيناك، مع الملاحظة أَنَّ للطيور مستقبلاً افيونيا مشابه لتلك المستقبلات الموجودة عند الإنسان (Danbury *et al*.,1998)، وكذلك هناك أَهداف جزئية أُخرى للدايكلوفيناك الَّتي تكون مرتبطة بسلوكيات إزلة الأَلم الَّذي يكون باغلاق قناة ايون استشعار الحامض Acid sensing ions channel (Voilley *et al*.,2001)، إضافة عن آلية عمل الأَدوية الغير ستيرويدية الرئيسية، إذ إنَّ التسكين ناتج من الفعاليَّة على تثبيط إنزيمات الأَكسدة الحلقية COX الَّتي تحفز تحويل حامض الاراكيدونك إلى البروستاكلاندين الَّذي يسبب الأَلم وارتفاع الحرارة والالتهاب (Rahman *et al*.,2006) وكل هذه الميكانيكيات تقوم بعمل مميَّز في تسكين الأَلم للدايكلوفيناك، وتشير دراسة حديثة أَنَّه كنتيجة لآثار الدايكلوفيناك صوديوم الضادة للأَكسدة والضادة للالتهابات، خفض دايكلوفيناك الصوديوم بشكل كبير نشاط النوبات (Erdogan *et al*., 2023).

و قد استخدمنا في هذه الدراسة أَفراخ الدجاج في عرض وإيضاح التأثير الناتج من الأَلم الحاصل من حقن الفورمالين؛ إذ سجل الفورمالين بعد حقنه في باطن القدم الأَيمن للفرخ تأثيرًا

مؤلمًا اتسم برفع القدم خلال مدة قصيرة من الحقن بأقل من ثانية، وهذه النتيجة كانت متفقة مع الدراسة التي أُجريت على أَفراخ الدجاج (Fadel and Mustafa, 2023) .

يسبب الفورمالين الأَلم ويكون ذلك بمرحلين، المرحلة الأُولى التي يكون فيها التأثير الفوري للتحفيز المؤلم وتحدث خلال 0-7 دقيقة من الحقن والمرحلة الثانية فتحدث خلال 15-60 دقيقة من الحقن؛ إذ يكون فيها مُدَّة الاحساس بالأَلم المتولد نتيجة الالتهاب (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2014) ، بين الفورمالين تأثيراً مؤلمًا وذلك عن طريق الزيادة في عدد مرات رفع القدم اليمنى مع انخفاض المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى وهذه النتائج اتت متفقة مع الدراسة التي أُجريت على أَفراخ الدجاج (Fadel and Mustafa, 2023) والدراسة التي أُجريت على الجرذان (Arzi *et al.*, 2015). وتسبب حقن 4-امينوبايردين كذلك زيادة معنوية في عدد مرات رفع القدم مع انخفاض المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى وسُجِّلت هذه النتيجة لأَوَّل مرة. وتسبب حقن الفورمالين انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم وزيادة معنوية في المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى في المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال، وهذا يتوافق مع الدراسة التي أُجريت على الجرذان (Reimer *et al.*, 2020) وربما يعود ذلك لتأثير الفينوباربيتال على مستقبلات الكابا GABA التي لها خصائص تسبب التخدير والنعاس والتسكين (Forkin And Nemergut, 2016) عند حدوث الالتهاب يؤدي ذلك إلى زيادة بروتين سكري حامض ألفا 1 alpha 1-acid glycoprotein (AGP) في الإنسان والكلاب والجرذان، وقد يكون تأثير الفينوباربيتال بسبب تأثيره على (AGP) الَّذي قد يكون له دور مميَّز في تقليل الالتهاب، وهذه النتيجة تتوافق مع الدراسة (Levy *et al.*, 1991) التي أَشارت إلى أَنَّ الفينوباربيتال قد يقلل هذا البروتين خلال الالتهاب بعد إعطاء الفينوباربيتال.

وتسبب حقن الفورمالين انخفاض معنوي في عدد مرات رفع القدم وزيادة معنوية في المدة اللازمة لرفع القدم اليمنى في المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك مقارنة مع المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والفينوباربيتال وقدرة الدايكلوفيناك على التسكين وتقليل الالتهاب والأَلم وهذا يتوافق مع الدراسات التي أُجريت في أَفراخ الدجاج (Fadel And Mustafa, 2023) والجرذان (Hasani *et al.*, 2011) وذلك يعود إلى عمل الدايكلوفيناك على تثبيط إنتاج البروستاكلاندين والثرومبوكسين عن طريق تثبيط مستقبلات COX-1 وCOX-2 ومن ثُمَّ تقليل الالتهاب والأَلم (Dobrzeniecka *et al.*,2023).

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في النشاط الحركي في أَفراخ الدجاج المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من المعاملة واختبار الاستجابة لعدم الحركة الشدي

يُستعمل اختبار الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي على نطاق واسع لتقييم السلوك الحركي للحيوان (Campbell *et al.*, 2019) وهذا الاختبار يسهل دراسة تأثير المركبات الدوائية التي لها تأثير مباشر على جسم الحيوان (Seibenhener and Wooten, 2015; Tatem *et al.*, 2014) .

استوضح تأثير 4-امينوبايردين على أَفراخ الدجاج في دراستنا هذه بواسطة اختبار الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي؛ إذ إنَّه بين التأثير المثبط على نشاط الأَفراخ للحركة بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن في الخلب بعد ساعة واحدة وثلاث ساعات من الحقن، إذ أَظهرت زيادة معنوية في المدة اللازمة للحركة من المربع الأَوسط في الصندوق وانخفاض معنوي في عدد الخطوط التي قطعها الفرخ بالمقارنة مع المجاميع الأُخرى وبين انخفاض معنوي في الاستجابة لاختبار عدم الحركة الشدي وهذه النتيجة متفقة مع الدراسة التي أُجريت على الفئران (Campos-Rodríguez *et al.*, 2019).

وسببت أَيضًا المجموعة المعاملة بالفينوباربيتال انخفاض في النشاط الحركي للأَفراخ؛ إذ إنَّ الأَدوية التي تعمل على مستقبلات الكابا GABA تسبب تأثيرًا مثبطًا في النشاط الحركي في الأَفراخ (Naser and Albadrany, 2021) وكذلك في الفئران (Mograbi *et al.*,2017) في اختبارات صندوق الميدان المفتوح واختبار عدم الحركة الشدي.

تأثير الفينوباربيتال والدايكلوفيناك في تركيز الكلوتاثيون والمالونداياليديهايد والكولين استريز في بلازما الدم والدماغ للأَفراخ المعاملة بالـ 4-امينوبايردين بعد ثلاث ساعات من المعاملة

يُعَدُّ الكلوتاثيون من مضادات الأَكسدة الطبيعية في جسم الكائن الحي ويؤدِّي دورًا مميَّزًا في حماية الخلايا العصبيَّة من الإجهاد التأكسدي وإزالة الجذور الحرة (Higashi *et al.*, 2021) وله دور مهم في عملية الأَيض في الخلية من إزالة التأثير السمي للجذور الحرة المتكونة من العمليات الايضية في داخل الخلية، وينخفض تركيز الكلوتاثيون عند تعرض خلايا الجسم للمواد الكيميائية التي تؤثر وتسبب اجهاد تأكسدي (Sri Hari *et al.*, 2023) ويُعَدُّ الكشف عن تركيز الكوتاثيون من الطرائق المستخدمة لكشف وبيان الاجهاد التأكسدي (Nuhu *et al.*, 2020) ، لقد أَثبتت الدراسات أَنَّ الاختلاجات العصبيَّة تغير من احتمالية الأَكسدة والاختزال وتقلل من مستوى ATP مِمَّا يؤدي إلى انهيار في إنتاج الطاقة في الدماغ وإمدادها (Wasterlain *et al.*, 1993)، وأَظهرت الدراسات التي أُجريت على النماذج الحيوانية

والدراسات الجينية زيادة في الإجهاد التأكسدي للمايتوكوندريا وتلف الخلايا بعد النوبات المستمرة للاختلاجات (Waldbaum *et al.*, 2010).

في دراستنا سبب حقن الـ 4-امينوبايردين لوحده انخفاضا معنويا في مستوى تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ وهذه النتيجة جاءت متفقة مع الدراسة السابقة (Sri Hari *et al.*, 2023) وبيَّنت المجموعة المعاملة مع الـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي في مستوى تركيز الكلوتاثيون في بلازما الدم والدماغ وقد يكون ذلك بسبب إنتاج الجذور الحرة بسبب الاجهاد التأكسدي، إذا بيَّنت الدراسات السابقة ان الاجهاد يؤدي إلى خلل في دفاعات الخلية المضادة للأكسدة منها الكلوتاثيون الذي يتم بيان حالة الاجهاد التأكسدي له عن طريق قياس مستوى تركيزه في بلازما الدم والدماغ، وباقي انسجة الجسم للكائن الحي الَّذي ينخفض عند وجود الاجهاد التأكسدي (Deshmukh *et al.*,2012)، وأَظهرت المجموعة المعاملة 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال انخفاض معنوي في الدماغ بنسبة 6% مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما في بلازما الدم لم تظهر اي تأثير في مستوى الكلوتاثيون مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذه النتيجة اختلفت مع الدراسة (Fadel and Mohammad, 2019)، إذ أَشارت إلى انخفاض في مستوى الكلوتاثيون في الدماغ وبلازما الدم في الأَفراخ المعاملة بالبنتيلينتترازول والفينوباربيتال، ورُبَّما يعود ذلك إلى اختلاف المواد المستعملة واختلاف المادة الدوائية المجهزة.

وبيَّنت المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايردين والدايكلوفيناك والفينوباربيتال زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثيون في الدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين لوحده وهذه النتيجة سجلت لأَوَّل مرة، وهذا قد يرجع إلى عمل الفينوباربيتال على تقليل حدوث الاجهاد التأكسدي(Aycicek and Iscan 2007).

وتسبب حقن الـ 4-امينوبايردين لوحده زيادة معنوية في مستوى تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم والدماغ مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذه النتيجة تتوافق مع الدراسة (Sahu *et al.*, 2020) إذ أَشارت إلى زيادة في مستوى المالوندايالديهايد بعد حدوث الاختلاجات العصبيَّة في الجرذان، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك والمجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال والدايكلوفيناك انخفاض معنوي في مستوى تركيز المالوندايالديهايد في بلازما الدم والدماغ مقارنة مع المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايردين لوحده وهذه النتيجة اتفقت مع الدراسة (Fadel and Mohammad, 2019) التي بيَّنت تأثير الفينوباربيتال في تقليل مستوى الارتفاع بالمالوندايالديهايد وربما يفسر ذلك إلى فعاليَّة الأَدوية المثبطة لحدوث الاختلاجات العصبيَّة على

تقليل مستوى المالوندايالديهايد في الجسم، وبيَّنت الدراسة (Łukawski and Czuczwar, 2023) إلى فعاليَّة الأَدوية الضادة للصرع إلى تقليل مستوى المالوندايالديهايد وزيادة تركيز الكلوتاثيون في الفئران والجرذان، وهذا يتوافق مع دراستنا التي أُجريت على أَفراخ الدجاج، وبيَّنت الدراسات أنَّ الأَدويَّة الضادة للصرع تقلل من نسبة المالوندايالديهايد عن طريق تقليل الجهد التأكسدي في الدماغ وتقليل نوبات الاختلاجات العصبيَّة (Iwuozo *et al.*, 2019).

وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين انخفاض معنوي في مستوى الباها للكولين استريز في بلازما الدم والدماغ بنسبة 28% و39% على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذا يتوافق مع الدراسة (Hussain *et al.*, 2022) وهذا يبين تأثير 4-امينوبايريدين المحفز على الخلايا العصبيَّة مِمَّا تسبب بظهور الاختلاجات العصبيَّة وهذا يتوافق مع الدراسة (Lumley *et al.*, 2021) التي أَشارت إلى أَنَّ التأثير المحفز لنشوء النوبات العصبيَّة في الفئران والجرذان يؤدي إلى استهلاك إنزيم الكولين استريز في بلازما الدم والدماغ مِمَّا يقلل من مستوى الكولين استريز بعد إعطاء هذه المواد وهذا يتوافق مع دراستنا التي أُجريت على أَفراخ الدجاج. وأَظهرت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والفينوباربيتال زيادة معنوية مقارنة مع المجموعة المعاملة بالـ 4-امينوبايريدين لوحده وهذه النتيجة سجلت لأَوَّل مرة، ويبين تأثير الفينوباربيتال على تثبيط ظهور الاختلاجات العصبيَّة والمحافظة قدر الامكان على تركيز مستوى إنزيم الكولين استريز في بلازما الدم والدماغ (Nurit and Joseph, 1985) ، وبيَّنت المجموعة المعاملة مع 4-امينوبايريدين والدايكلوفيناك انخفاض معنوي، إذ كانت النسبة في بلازما الدم والدماغ 19 % و38 % على التوالي وهذه النتيجة سجلت لأَوَّل مرة في أَفراخ الدجاج، ويرجح ذلك إلى تأثير مثبطات إنزيم COX-1 وCOX-2 في تركيز إنزيم الكولين استريز؛ إذ إنَّها تعمل على تثبيط عمل وإنتاج إنزيم الكولين استريز (Javed *et al.*, 2021; Javed *et al.*, 2022). ويفسر ذلك إلى أَنَّ العديد من الأَدوية الضادة للالتهاب تعمل عن طريق تنشيطها بواسطة إنزيم البيروكسديز peroxidase وذلك يؤدي إلى تعطيل إنزيمات مختلفة، إذ إنَّ تصنيع البروستاكلاندين يحدث عن طريق السايكلواوكسجنيز cyclooxygenase والبيروكسديز، واثناء تصنيع البروستاكلاندين يتم اختزال البروستاكلاندين-prostaglandin G2 G2-، وذلك يؤدي إلى أَكسدة العديد من المواد الحيوية اثناء تصنيع البروستاكلاندين هايدروبيروكسيديز prostaglandin hydroperoxidase بنقل الكترون واحد، وتتأكسد معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بسهولة بواسطة البيروكسيديز إلى الجذور الحرة التي تدمر المكونات البيولوجية مثل الكولين استريز (Muraoka and Miura, 2009). وهذه يفسر انخفاض مستوى الكولين استريز في البلازما والدماغ عند إعطاء الدايكلوفيناك.

الفصل السادس

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendation

الفصل السادس

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

6-1: الاستنتاجات:

1- أَشارت الدراسة و حَسب التحليل الإحصائي إِلى إِمكانيَّة استخدام الـ4-امينوبايردين لاستحداث الاختلاجات العصبيَّة بجرعة 50 ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب.

2- إمكانيَّة استخدام أَفراخ الدجاج أُنموذجًا لاستحداث الاختلاجات العصبيَّة بواسطة الـ4-امينوبايردين والأَدوية المانعة لها مع ضاد الالتهاب الدايكلوفيناك.

3- أَثبتت الدراسة إمكانيَّة استخدام ضاد الالتهاب الدايكلوفيناك في الوقاية من حالات الاختلاجات العصبيَّة في أَفراخ الدجاج بسبب فعله الضاد للسايكلواوكسيجينيز.

4- أَوضحت الدراسة و حَسب التحليل الإحصائي فعاليَّة الدايكلوفيناك الوقائية عند إعطائه بجرعة 7.5 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل 60 دقيقة من حقن الـ 4-امينوبايردين.

5- أَثبتت الدراسة إمكانيَّة استخدام الفينوباربيتال في الوقاية في حالات الاختلاجات العصبيَّة المحدثة تجريبياً بالـ 4-امينوبايردين في أَفراخ الدجاج.

6. أوضحت الدراسة فعالية الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في تقليل الألم و الألتهاب الناتج من حقن الفورمالين بتركيز 10% في باطن القدم.

7. أثبتت الدراسة فعالية الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال في تقليل الأجهاد التأكسدي في بعض المعايير البايوكيميائية.

8. أثبتت الدراسة إمكانيَّة إستخدام الدايكلوفيناك و الفينوباربيتال سوياً في الاختلاجات العصبية المحدثة بالـ4-امينوبايردين و ظهور التأثير التآزري لهما.

2-6: التوصيات:

1- استحداث الاختلاجات العصبيَّة بواسطة أَدوية أُخرى أَو بواسطة طرائق فيزيائية في نموذج أَفراخ الدجاج ودراسة ضادات التهاب أُخرى.

2- دراسة استخدام أَدوية ضادات الالتهابات الأُخرى في الوقاية والعلاج من الاختلاجات العصبيَّة في نموذج أَفراخ الدجاج.

3- دراسة السلوك العصبي بعد مدد طويلة من إِحداث الاختلاج للوقوف على التغيرات السلوكية طويلة الأَمد التي قد تحدث في أَفراخ الدجاج.

4- دراسة الحركية الدوائية للدايكلوفيناك والفينوباربيتال في الأَفراخ المعاملة بالـ4-امينوبايردين.

5- دراسة التغيرات في مستويات النواقل العصبيَّة في دماغ أَفراخ الدجاج المعرضة للاختلاجات وتلك التي تخضع للعلاج.

المصادر

References

المصادر

References

أ-المصادر باللغة العربية:

البعلبكي، منير، (2006). قاموس المورد الطبي، دار العلم للملايين، بيروت، لبنان.

فاضل، مآب عزمي، (2018). التداخل الدوائي لبعض أَدوية ضادات الهستامين H_1 مع بعض الأَدوية المحفزة للاختلاجات العصبيَّة والأَدوية المانعة لها في نموذج أَفراخ الدجاج. اطروحة دكتوراه فلسفة، جامعة الموصل، الموصل، العراق.

المولى، فرح فتح الله شهاب، (2023). دراسة التأثيرات السمية لليفاميزول والايفرمكتين في الفئران. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.

ب-المصادر باللغة الأجنبية:

Abdelsayed, M., and Sokolov, S. (2013). Voltage-gated sodium channels: pharmaceutical targets via anticonvulsants to treat epileptic syndromes. Channels Austin, 7(3):146-52.

Abdul-Ghani, M.R. (2022). Bakers' yeast Induced Paw Edema and Fever in Chicks for Detection of Anti-inflammatory Effects of Alpha-lipoic Acid: A new Approach. Egyptian Journal of Veterinary Sciences, 2,185–191.

Abdulkhaleq, L.A., Assi, M.A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y.H., and Hezmee, M.N.M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. Veterinary World, 11(5), 627–635.

Abou-Khalil, B.W., Gallagher, M.J., Macdonald, R.L., Jankovic, J., Mazziotta, J.C., Pomeroy, S.L., Newman, N.J., Bradley's and Daroff's . (2022). Neurology in Clinical Practice. 8^{th} ed. Philadelphia, PA: Elsevier:chap ,pp.100.

Adak, A., Eswarappa, R.; Nagarajan, S.; and Mukhopadhayay, S. K. (2015). Validation of Cholinesterase (Acetyl and Butyryl) Activity Estimation in the Blood and Brain of Wistar Rats. International Journal of Scientific Research in Science and Technology, 4, 255-259.

Akundi, R.S., Candelario-Jalil, E., Hess, S., Hüll, M., Lieb, K., Gebicke-Haerter, P.J., and Fiebich, B.L. (2005). Signal transduction pathways regulating cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide-activated pri- mary rat microglia. Glia, 51: 199–208.

Albadrany, Y.M., Naser, A.S., and Hasan, M.M. (2021). Study the analgesic effect of diclofenac and silymarin coadministration in

chicks', Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 35(Supplement I-III), 25-31.

Alfaro, R.A., and Davis, D.D. (2023). Diclofenac. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/ [Accessed Jan 2023]

Allen, M.J, Sabir, S., and Sharma. S. (2023). GABA Receptor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. Available from : www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526124/

Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., and Young C. (2015). Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. Drugs, 75(8):859-77.

Alwakeel, M., Alayan, D., Saleem, T., Afzal, S., Immler, E., Wang, X., Akbik, B., and Duggal, A. (2023). Phenobarbital-Based Protocol for Alcohol Withdrawal Syndrome in a Medical ICU: Pre-Post Implementation Study. Critical Care Explorations, 5(4): e0898.

Amanullah, A., Upadhyay, A., Dhiman, R., Singh, S., Kumar, A., Ahirwar, D.K., Gutti, R.K., and Mishra, A. (2022). Development and Challenges of Diclofenac-Based Novel Therapeutics: Targeting Cancer and Complex Diseases. Cancers, 14(18): 4385.

Amatniek, J.C., Hauser, W.A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D.M., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J., and Stern, Y. (2006). Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. Epilepsia, 47(5): 867–872.

Anderson, G.D., and Hakimian, S. (2018). Pharmacokinetic factors to consider in the selection of antiseizure drugs for older patients with epilepsy. Drugs Aging, 35(8):687-698.

Arzi, A., Olapour, S., Yaghooti, H., and Sistani Karampour, N. (2015). Effect of royal jelly on formalin induced-inflammation in rat hind paw. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, 10(1): e22466.

Aycicek, A., and Iscan, A. (2007). The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children. European neurology, 57(2): 65–69.

Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., and Coppolino, M. F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry, 11(1): 52–64.

Balosso, S., Ravizza, T., Pierucci, M., Calcagno, E., Invernizzi, R., Di Giovanni, G., Esposito, E., and Vezzani, A. (2009). Molecular and functional interactions between tumor necrosis factor-alpha receptors and the glutamatergic system in the mouse hippocampus: implications for seizure susceptibility. Neuroscience, 161(1), 293–300.

Barakat, M., Syed, N.K., Hasen, E., Abdulrazzaq, S.B., Thiab, S., Al-Najjar, M.A.A., Omar, A., Lucy,T.T., Mamun-Or-Rashid, A.N.M., Yagi, M., and Yonei, Y. (2023). The effect of natural products on inflammatory cytokines production and secretion. Phytomedicine Plus, 3 (4): 2667-0313.

Bauquier, S. H., Jiang, J. L., Lai, A., and Cook, M. J. (2016). Clonic Seizures in GAERS Rats after Oral Administration of Enrofloxacin. Comparative medicine, 66(3): 220–224.

Beatrice, M.R., Florin, B.E., Mihai, R., Paolo, F.F., and Giuseppe, B. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy. Epilepsy Research, 131:15-27.

Benarroch, E. (2021). What Is the Role of GABA Transporters in Seizures?. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology, 97 (12): 580-584.

Bennett, G.J. (2000). Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. Journal of pain and symptom management, 19(1 Suppl), S2–S6.

Berkovic, S. F., and Scheffer, I. E. (1997). Genetics of human partial epilepsy. Current opinion in neurology, 10(2), 110–114.

Betteridge D.J. (2000). What is oxidative stress?. Metabolism: clinical and experimental, 49(2 Suppl 1), 3–8.

Bhandari, S. (2022). Anticonvulsants for bipolar disorder. Available from: www.webmd.com/bipolar-disorder/guide/anticonvulsant-medication.

Birmingham, B., and Buvanendran, A. (2014). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Acetaminophen, and COX-2 inhibitors. In: Turk DC, Argoff CE, Hurley RW, editors. Practical Management of Pain. Philadelphia: Elsevier, pp. 553–568.

Björkman, R. (1995). Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol Scand. 103:1–44.

Björkman, R., Hedner, J., Hedner, T., and Henning, M. (1990). Central, naloxone-reversible antinociception by diclofenac in the rat. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 342(2): 171–176.

Blaesse, P., Airaksinen, M.S., Rivera, C., and Kaila, K. (2009). Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron, 61, 820–838.

Blanca-Lopez, N., Soriano, V., Garcia-Martin, E., Canto, G., and Blanca, M. (2019). NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. Journal of Asthma and Allergy, 12, 217–233.

Bonnesen, K., and Schmidt, M. (2021). Recategorization of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to clinical relevance: abandoning the traditional NSAID terminology. Canadian Journal of Cardiology, 37(11):1705-1707.

Bradford, H.F. (1995). Glutamate, GABA and epilepsy. Prog Neurobiol, 47(6):477–511.

Brigo, F., Igwe, S.C., Ausserer, H., Nardone, R., Tezzon, F., Bongiovanni, L.G., Tinazzi, M., and Trinka, E. (2015). Terminology of psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia, 56(3), e21–e25.

Campbell, D.L.M., Dickson, E.J., and Lee, C. (2019). Application of open field, tonic immobility, and attention bias tests to hens with different ranging patterns. PeerJ, 7, e8122.

Campbell, I.L., Abraham, C.R., Masliah, E., Kemper, P., Inglis, J.D., Oldstone, M.B., and Mucke, L. (1993). Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 90(21), 10061–10065.

Campos-Rodríguez, C., Trujillo-Ferrara, J. G., Alvarez-Guerra, A., Vargas, I. M. C., Cuevas-Hernández, R. I., Andrade-Jorge, E., Zamudio, S., and Juan, E. R. (2019). Neuropharmacological Screening of Chiral and Non-chiral Phthalimide- Containing Compounds in Mice: in vivo and in silico Experiments. Medicinal chemistry (Shariqah) (United Arab Emirates), 15(1): 102–118.

Cárdenas-Rodríguez, N., Coballase-Urrutia, E., Pérez-Cruz, C., Montesinos-Correa, H., Rivera-Espinosa, L., Sampieri, A., and Carmona-Aparicio, L. (2014). Relevance of the glutathione system in temporal lobe epilepsy: evidence in human and experimental models. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 759293.

Carter, J.A., Ross, A.J., Neville, B.G., Obiero, E., Katana, K., Mung'ala-Odera, V., Lees, J.A., and Newton, C.R. (2005). Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. Tropical medicine & international health : TM & IH, 10(1), 3–10.

Chincholkar M. (2020). Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. British journal of pain, 14(2), 104–114.

Choi, J., and Koh, S. (2008). Role of brain inflammation in epileptogenesis. Yonsei Medical Journal, 49, 1–18.

Chungath, M., and Shorvon, S.(2008). The mortality and morbidity of febrile seizures. Nat Clin Pract Neurol, 4(11):610–621.

Colović, M.B., Krstić, D Z., Lazarević-Pašti, T.D., Bondžić, A.M., and Vasić, V.M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. Current Neuropharmacology, 11(3): 315–335.

Contractor, A., Swanson, G. T., Sailer, A., O'Gorman, S., and Heinemann, S. F. (2000). Identification of the kainate receptor subunits underlying modulation of excitatory synaptic transmission in the CA3 region of the hippocampus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 20(22), 8269–8278.

Czapiński, P., Blaszczyk, B., and Czuczwar, S. J. (2005). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Current topics in medicinal chemistry, 5(1), 3–14.

Dagenais, R., Wilby, K.J., Elewa, H., and Ensom, M.H.H. (2017). Impact of Genetic Polymorphisms on Phenytoin Pharmacokinetics and Clinical Outcomes in the Middle East and North Africa Region. Drugs R D, 17(3):341-361.

Danbury, T.C., Hudson AL,Waterman, A.E., Henderson, G., and Kestin, S.C. (1998). Saturation binding of mu, delta and kappa opioid ligands in chicken brains. In: naunyn-schmiedebergs archives of pharmacology. springer verlag 175 fifth ave, new york, 10010:54-54.

David, Y., Cacheaux, L.P., Ivens, S., Lapilover, E., Heinemann, U., Kaufer, D., and Friedman, A. (2009). Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis?. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 29(34), 10588–10599.

Dawood, M.Y. (2006). Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol, 108(2):428-41.

De Caro, C., Leo, A., Nesci, V., Ghelardini, C., di Cesare Mannelli, L., and Striano, P. (2019). Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. Sci. Rep., 9,13983.

De Simoni, M.G., Perego, C., Ravizza, T., Moneta, D., Conti, M., Marchesi, F., De Luigi, A., Garattini, S., and Vezzani, A. (2000). Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. The European journal of neuroscience, 12(7), 2623–2633.

Deshmukh, R.S., Chaware, V.J, and Biyani, K.R. (2012). Alpha Lipoic Acid Potentiates the Antiseizure Activity of Gabapentin in Mice.International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences., 3(3): 1004 –1007.

Devinsky, O., Vezzani, A., Najjar, S., De Lanerolle, N.C., and Rogawski, M.A. (2013). Glia and epilepsy: excitability and inflammation. Trends in Neuroscience, 36,174-184.

Dharmajaya, R., and Sari, D.K. (2022). Malondialdehyde value as radical oxidative marker and endogenous antioxidant value analysis in brain tumor. Annals of Medicine & Surgery, 77.

Dhinakaran, R., and Devendra, M. (2019). ILAE classification of seizures and epilepsies: an update for the pediatrician. Indian Pediatr, 56:60–62.

Dhir, A., Naidu, P.S., and Kulkarni, S.K. (2006). Effect of cyclooxygenase inhibitors on pentylenetetrazol (PTZ)-induced convulsions: Possible mechanism of action. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 30(8): 1478-1485.

Dhote, F., Peinnequin, A., Carpentier, P., Baille, V., Delacour, C., Foquin, A., Lallement, G., and Dorandeu, F. (2007). Prolonged inflammatory gene response following soman-induced seizures in mice. Toxicology, 238(2-3), 166–176.

Dingledine, R., Varvel, N. H., and Dudek, F. E. (2014). When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis?. Advances in experimental medicine and biology, 813, 109–122.

Dixon, W.J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. Annual review of pharmacology and toxicology, 20(1), 441-462.

Dobrzeniecka, W., Daca, M., Nowakowska, B., Sobiesiak, M., Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., and Hołyńska-Iwan, I. (2023). The Impact of Diclofenac Gel on Ion Transport in the Rabbit (Oryctolagus cuniculus) Skin: An *In Vitro* Study. Molecules (Basel, Switzerland), 28(3), 1332.

Doshi, A.R., Malhotra, M.G., Balaguru, D., Amre, D., and Erikson, C. (2019). Effect of Intravenous Phenobarbital on Left Ventricular Myocardial Contractility Determined by Echocardiography in Children. Kansas journal of medicine, 12(2), 40–44.

Dubé, C.M., Brewster, A.L., Richichi, C., Zha, Q., and Baram, T.Z. (2007). Fever, febrile seizures and epilepsy. Trends Neurosci, 30:490–496.

Dubois, R.N., Abramson, S.B., Crofford, L., Gupta, R.A., Simon, L.S., Van De Putte, L.B., and Lipsky, P.E. (1998). Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J, 12(12):1063-73

Erdogan, A., Erdogan, M.A., Gurgul, S., and Erbas, O. (2023). Effects of Diclofenac Sodium on Seizure Activity in Rats with Pentylenetetrazole-Induced Convulsions. Neurochemical research, 48(5): 1412–1423.

Estevez, A. Y., Pritchard, S., Harper, K., Aston, J. W., Lynch, A., Lucky, J.J., Ludington, J.S., Chatani, P., Mosenthal, W.P., Leiter, J.C., Andreescu, S., and Erlichman, J.S. (2011). Neuroprotective mechanisms of cerium oxide nanoparticles in a mouse hippocampal brain slice model of ischemia. Free radical biology & medicine, 51(6): 1155–1163.

Fadel, M., and Mohammad, F, (2019). 'Effect of diphenhydramine and phenobarbital in the concentration of glutathione and malondialdehyde and glucose in plasma and brain of chicks

treated with pentylenetetrazol', Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 33(2): 97-104.

Fadel, M.A., and Mustafa, K.A. (2023) The anti-inflammatory effect of allopurinol and diclofenac in chicks model. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 3,547-553.

Fadel, M.A., Mustafa, K.A. and Thanoon, I.A. (2023). Effect of methotrexate on neurobehavior and cholinesterase in chicks. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 4, 985–989.

Faki, Y., and Er, A. (2021). Different Chemical Structures and Physiological/Pathological Roles of Cyclooxygenases. Rambam Maimonides medical journal, 12(1), e0003.

Falco-Walter, J. J., and Bleck, T. (2016). Treatment of Established Status Epilepticus. Journal of clinical medicine, 5(5): 49.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., and Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia, 55(4): 475–482.

Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch , E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet, P.E., Scheffer, I.E., and Zuberi, S.M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58(4):522–530.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy

(ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 46(4): 470–472.

Forkin, K.T., and Nemergut, E.C. (2016). Miller's Anesthesia, 8th Edition In: Miller R, editor. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 124. 8ed Philadelphia, PA: Saunders, pp. 977–8.

Friedman, J. (2011) Why is the nervous system vulnerable to oxidative stress. In Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology, Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 19–27.

Gan, T.J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin, 26(7):1715-31.

García-Belenguer, S., Grasa, L., Valero, O., Palacio, J., Luno, I., and Rosado, B. (2021). Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: effects of disease and treatment. Animals, 11, 3121.

Gaweł, S., Wardas, M., Niedworok, E., and Wardas, P. (2004). Dialdehyd malonowy (MDA) jako wskaźnik procesów peroksydacji lipidów w organizmie Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 57(9-10), 453–455.

Gessner, P.K. (1995). Isobolographic analysis of interactions: an update on applications and utility. Toxicology, 105(2-3): 161–179.

Ghodke, P.Y., Thorn, C.F., Lamba, J.K., Leeder, J.S., Song, W., Birnbaum, A.K., Altman. R.B., and Klein, T.E. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics, 23(4):236-41.

Giourou, E., Stavropoulou-Deli, A., Giannakopoulou, A., Kostopoulos, G.K., and Koutroumanidis, M. (2015). Introduction to Epilepsy and Related Brain Disorders. In: Voros, N., Antonopoulos, C.

(eds). Cyberphysical Systems for Epilepsy and Related Brain Disorders. Springer, Cham, pp. 11-38.

Gorter, J.A., Van-Vliet, E.A., and da Silva, F.H.L. (2016). Which insights have we gained from the kindling and post-status epilepticus models? J Neurosci Methods, 260:96–108.

Graves, R.C., Oehler, K., and Tingle, L.E. (2012). Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. American Family Physician, 85 (2): 149–53.

Grosser, T., Fries, S., and FitzGerald, G.A. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest, 116(1):4-15.

Habtamu, A., Argaw, R., Tuli, W., and Moges, A. (2023). magnitude and determinant factors of pediatrics seizures in pediatrics emergency unit at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia, 2020: A Retrospective and Descriptive Study. Behavioural neurology, 3967899.

Hains, K.M., Maston, L.M., Dunn, E.N., Ardinger, C.E., Lee-Stubbs, R., Bibi, D., and McDonough, J.H. (2007). Comparative efficacy of valnoctamide and sec-butylpropylacetamide (SPD) in terminating nerve agent–induced seizures in pediatric rats. Epilepsia, 2, 315–321.

Hasani, A.S., Soljakova, M., Jakupi, M.H., and Ustalar-Ozgen, S.Z. (2011). Preemptive analgesic effect of diclofenac: experimental study in rats. Middle East journal of anaesthesiology, 21(3), 355–360.

Hauptmann, A. (1912) Luminal bei epilepsie. Munch Med Wochenschr, 59:1907–1909.

Heuzeroth, H., Wawra, M., Fidzinski. P., Dag. R., and Holtkamp, M. (2019). The 4-aminopyridine model of acute seizures *in vitro* elucidates efficacy of new antiepileptic drugs. Front Neurosci-Switz,13:677.

Higashi, Y., Aratake, T., Shimizu, T., Shimizu, S., and Saito, M. (2021). Protective Role of Glutathione in the Hippocampus after Brain Ischemia. International journal of molecular sciences, 22(15), 7765.

Hu, S., Sheng, W.S., Ehrlich, L.C., Peterson, P.K., and Chao, C.C. (2000). Cytokine effects on glutamate uptake by human astrocytes. Neuroimmunomodulation, 7(3):153–9.

Huang, Y.J., Huang, Y., Baldassarre, H., Wang, B., Lazaris, A., Leduc, M., Bilodeau, A.S., Bellemare, A., Côté, M., Herskovits, P., Touati, M., Turcotte, C., Valeanu, L., Lemée, N., Wilgus, H., Bégin, I., Bhatia, B., Rao, K., Neveu, N., Brochu, E., and Langermann,S. (2007). Recombinant human butyrylcholinesterase from milk of transgenic animals to protect against organophosphate poisoning. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104(34), 13603–13608

Huff, J.S., and Murr, N. [Updated 2023 Feb 7]. Seizure. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430765

Hui, Y.Y., Ahmad, N., and Makmor-Bakry, M. (2013). athogenesis of epilepsy: challenges in animal models. Iranian journal of basic medical sciences, 16(11):1119–32.

Hussain, R., Ullah, H., Rahim, F., Sarfraz, M., Taha, M., Iqbal, R., Rehman, W., Khan, S., Shah, S.A.A., Hyder, S., Alhomrani, M.,

Alamri, A.S., Abdulaziz, O., and Abdelaziz, M.A. (2022). Multipotent Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Synthesis, Biological Analysis and Molecular Docking Study of Benzimidazole-Based Thiazole Derivatives. Molecules (Basel, Switzerland), 27(18), 6087.

Hyman, M. (2011) Glutathione: The Mother of All Antioxidants. The Blog. Available from: www.huffingtonpost.com/dr-mark-hyman/glutathione-the-mother-of_b_530494.html.

Ighodaro, E.T., Maini, K., Arya, K, and Sharma, S. [Updated 2023 Sep 24]. Focal Onset Seizure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/

Ikonomidou-Turski, C., Cavalheiro, E.A., Turski, L., Bortolotto, Z.A., Kleinrok, Z., Calderazzo-Filho, L.S., and Turski, W.A. (1988). Differential effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on seizures produced by pilocarpine in rats. Brain research, 462(2), 275–285.

Imanishi, J., Morita, Y., Yoshimi, E., Kuroda, K., Masunaga, T., Yamagami, K., Kuno, M., Hamachi, E., Aoki, S., Takahashi, F., Nakamura, K., Miyata, S., Ohkubo, Y., and Mutoh, S. (2011). Pharmacological profile of FK881(ASP6537), a novel potent and selective cyclooxygenase-1 inhibitor. Biochemical pharmacology, 82(7), 746–754.

Iwuozo, E.U., Obiako, O.R., Ejiofor, J.I., Kehinde, J.A., and Abubakar, S.A. (2019). Effect of epilepsy and antiepileptic drugs therapy on erythrocyte malondialdehyde and some antioxidants in persons with epilepsy. West African journal of medicine, 36(3), 211–216.

James, R.C.; Goodman, D.R.; and Harbison, R.D. (1982). Hepatic glutathione and hepatotoxicity: changes induced by selected narcotics. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 221(3), 708-714.

Javed, M.A., Ashraf, N., Saeed Jan, M., Mahnashi, M.H., Alqahtani, Y. S., Alyami, B.A., Alqarni, A.O., Asiri, Y.I., Ikram, M., Sadiq, A., and Rashid, U. (2021). Structural modification, *In Vitro*, *In Vivo*, Ex Vivo, and In Silico Exploration of pyrimidine and pyrrolidine cores for targeting enzymes associated with neuroinflammation and Cholinergic Deficit in Alzheimer's Disease. ACS chemical neuroscience, 12(21), 4123–4143.

Javed, M.A., Bibi, S., Jan, M.S., Ikram, M., Zaidi, A., Farooq, U., Sadiq, A., and Rashid, U. (2022). Diclofenac derivatives as concomitant inhibitors of cholinesterase, monoamine oxidase, cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, pharmacology, toxicity and docking studies. RSC advances, 12(35), 22503–22517.

Johannessen, L.C. (2008). Relations between mechanisms of action and clinical efficacy of antiepileptic drugs in non-epilepsy conditions. CNS Drugs, 22:27–47.

Johannessen, L.C., Larsson, P.G., Rytter, E., and Johannessen, S.I. (2009). Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: A population-based study of prescriptions. Epilepsy Res, 87:31–39.

Johne, M., Römermann, K., Hampel, P., Gailus, B., Theilmann, W., Ala-Kurikka, T., Kaila, K., and Löscher, W. (2021). Phenobarbital and midazolam suppress neonatal seizures in a noninvasive rat model of birth asphyxia, whereas bumetanide is ineffective. Epilepsia, 62(4), 920–934.

Johnson, D.D., Crawford, K.D., and Crawford, R.D. (1983). Febrile seizures in epileptic chicks: the effects of phenobarbital, phenytoin and valproate. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 10(2), 96–99.

Jukier, T., Gross, A., and Boothe, D. (2024). Pharmacokinetics and tolerability of a veterinary phenobarbital product in healthy dogs. Frontiers in veterinary science, 10, 1307888.

Kaila, K., Price, T.J., Payne, J.A., Puskarjov, M., and Voipio, J. (2014). Cationchloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease. Nat. Rev. Neurosci., 15,637–654.

Kandratavicius, L., Balista, P.A., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R.N., Umeoka, E.H., and Garcia-Cairasco, N. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. Neuropsych Dis Treat, 1693–705.

Kann, O., and Kovács, R. (2007). Mitochondria and neuronal activity. American journal of physiology. Cell physiology, 292(2), C641–C657.

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

Keppel, H.J.M. (2017). Phenytoin: a step by step insight into its multiple mechanisms of action-80 years of mechanistic studies in neuropharmacology. J Neurol, 264(9):2043-2047.

Kim, H., Kim, D.W., Lee, S.T., Byun, J.I., Seo, J.G., No, Y.J., Kang, K.W., Kim, D., Kim, K.T., Cho, Y.W., and Yang, K.I. (2020). Antiepileptic Drug Selection According to Seizure Type in Adult Patients with Epilepsy. Journal of clinical neurology, 16(4): 547–555.

Kim, H.Y., Suh, P.G., and Kim, J. I. (2021). The Role of Phospholipase C in GABAergic Inhibition and Its Relevance to Epilepsy. International journal of molecular sciences, 22(6), 3149.

Klein, P., Dingledine, R., Aronica, E., Bernard, C., Blümcke, I., Boison, D., Brodie, M.J., Brook-Kajal, A.R., Jr., Forcelli, P.A., Hirsch, L.J., Kaminski, R.M., Klitgaard, H., Kobow, K., Lowenstein, D.H., Pearl, P.L., Pitkanen, A., Puhakka, N., Rogawski, M.A., Schmidt, D., and Löscher, W. (2018). Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? Epilepsia, 59(1), 37–66.

Knebel, A., Kampe, A., Carlson, R., Rohn, K., and Tipold, A. (2022). Th17 cell-mediated immune response in a subpopulation of dogs with idiopathic epilepsy. PLoS ONE., 17, e0262285.

Kostadinova, I., and Danchev, N. (2019) 4-aminopyridine – the new old drug for the treatment of neurodegenerative diseases. Pharmacia 66(2): 67-74.

Kukkar, A., Bali, A., Singh, N., and Jaggi, A.S. (2013). Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. Arch Pharm Res, 36(3):237-51.

Kunkl, M., Amormino, C., Tedeschi, V., Fiorillo, M.T., and Tuosto, L. (2022). Astrocytes and inflammatory T helper Cells: A dangerous liaison in multiple sclerosis. Frontiers in immunology, 13, 824411.

Landmark, C.J., and Johannessen, S.I. (2020). Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs. Handbook of Analytical Separations, Volume 7: 225-256.

Lasoń, W., Chlebicka, M., and Rejdak, K. (2013). Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. Pharmacological Reports, 65(4):787-801.

Lerma. J., and Marques, J.M. (2013). Kainate receptors in health and disease. Neuron, 80: 292–311.

Levesque, M., and Avoli, M. (2013) .The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. Neurosci Biobehav Rev, 37(10):2887- 99.

Levesque, M., Avoli, M., and Bernard, C. (2016). Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. J Neurosci Methods, 260:45–52.

Levy, F.E., Chauvelot-Moachon, L., Florentin, I., Forest, M., Pous, C., Fournier, C., and Giroud, J.P. (1991). Modification of inflammatory processes by phenobarbital in rats. Inflammation,15(6):471-80.

Lewis, C.B., Patel, P., and Adams, N. [Updated 2024 Feb 28]. Phenobarbital. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/

Linton, M.F., and Fazio, S. (2008). Cyclooxygensae products and atherosclerosis. Drug Discovery Today: Theraphy Strategies, 5: 25–36

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacognosy reviews, 4(8), 118–126.

López-Hernández, R., David, C., López, H., Eduardo, S., and Ancona, P. (2005). Ignacio Desarrollo sustentable o sostenible: una definición conceptual Horizonte Sanitario, vol. 4, núm. 2, mayo-agosto.

Lorke, D.E., and Petroianu, G.A. (2019). Reversible cholinesterase inhibitors as pretreatment for exposure to organophosphates. A review. J Appl Toxicol, 39(1):101-16.

Łukawski, K., and Czuczwar, S.J. (2023). Oxidative stress and neurodegeneration in animal models of seizures and epilepsy. Antioxidants. 12(5):1049.

Lumley, L., Niquet, J., Marrero-Rosado, B., Schultz, M., Rossetti, F., de Araujo Furtado, M., and Wasterlain, C. (2021). Treatment of acetylcholinesterase inhibitor-induced seizures with polytherapy targeting GABA and glutamate receptors. Neuropharmacology, 185, 108444.

Luszczki, J.J., Panasiuk, A., Zagaja, M., Karwan, S., Bojar, H., Plewa, Z., and Florek-Łuszczki, M. (2020). Polygonogram and isobolographic analysis of interactions between various novel antiepileptic drugs in the 6-Hz corneal stimulation-induced seizure model in mice. PloS one, 15(6), e0234070.

Maan, J.S., Duong, T.v.H., and Saadabadi, A.. [2023]. Carbamazepine. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 .Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/

Macdonald, R.L, and Haas, K.F. (2000). Kinetic Properties of GABAA Receptor Channels. In: Martin DL, Olsen RW, editors. GABA in the Nervous System: The View at Fifty Years. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 141–165.

Malinska, D., Kulawiak, B., Kudin, A.P., Kovacs, R., Huchzermeyer, C., Kann, O., Szewczyk, A., and Kunz, W.S. (2010). Complex III-dependent superoxide production of brain mitochondria contributes to seizure-related ROS formation. Biochimica et biophysica acta, 1797(6-7), 1163–1170.

Marsh, O., Corsini, G., Van Dijk, J., Gutierrez-Quintana, R., and De Risio, L. (2021). Prevalence and clinical characteristics of

phenobarbitone-associated adverse effects in epileptic cats. Journal of feline medicine and surgery, 23(2), 59–66.

Massoulié, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., and Vallette, F.M. (1993). Molecular and cellular biology of cholinesterases. Progress in neurobiology, 41(1), 31–91.

Mercimek-Mahmutoglu, S., Sidky, S., Hyland, K., Patel, J., Donner, E.J., and Logan, W. (2015). Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: a retrospective cohort study. Orpha Net J. Rare Dis., 10,12.

Miller, J. W., McKeon, A. C., and Ferrendelli, J. A. (1987). Functional anatomy of pentylenetetrazol and electroshock seizures in the rat brainstem. Annals of neurology, 22(5): 615–621.

Miller, R.D., Dennissen, P.A., van der Pol, F., Agoston, S., Booij, L.H., and Crul, J.F. (1978). Potentiation of neostigmine and pyridostigmine by 4-aminopyridine in the rat. The Journal of pharmacy and pharmacology, 30(11), 699–702.

Mograbi, K.M., de Castro, A.C., de Oliveira, J.A., Sales, P.J., Covolan, L., Del Bel, E.A., and de Souza, A.S. (2017). Effects of GABAa receptor antagonists on motor behavior in pharmacological Parkinson's disease model in mice. Physiological reports, 5(6), e13081.

Mohammad, F.K.; Bhattacharyya, H.K.; Fazili, M.R.; Nasreen, S.;Jeelani, S.G.; Sheikh, N.A.; Teli, S.A.; Ali, S.L.; Shah, K.A., and Qureshi, S. (2007). Review of a practical electrometric method for determination-of blood and tissue cholinesterase activities in Animals. Feedback, 2, 16.

Mohammad, F.K.; Faris, G.A.; and Al-Kassim, N.A. (1997). A modified electrometric method for measurement of erythrocyte

acetylcholinesterase activity in sheep. Veterinary and Human Toxicology, 39(6), 337-339.

Mohammad-Zadeh, M., Azhdari-Zarmehri, H., Mosavi, F., Haghdoost-Yazdi, H., Nazeri, M., and Shabani, M. (2014). Modulation of Different Phases of Formalin Test by Force Swim Stress. Basic and clinical neuroscience, 5(4), 303–307.

Muraoka, S., and Miura, T. (2009). Inactivation of cholinesterase induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs with horseradish peroxidase: implication for Alzheimer's disease. Life

Murley, A.G., and Rowe, J.B.(2018). Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration. Brain, 141:1263–1285.

Musser J.M. (2010). Pharmacokinetics of flunixin in chickens after oral and intravenous administration. Journal of veterinary Pharmacology and Therapeutics, 33(3), 312–314.

Nakayama, H., Echizen, H., Ogawa, R., Orii, T., and Kato, T. (2019). Reduced Clearance of Phenobarbital in Advanced Cancer Patients near the End of Life. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 44(1):77-82.

Naser, A., albadrany, Y., and Shaaban, K.A. (2021). 'Methods of pain assessment in chicks as a model', Egyptian Journal of Veterinary Sciences, 52(2), pp. 241-249.

Naser, A.S., and Albadrany, Y.M. (2021). 'The neurobehavioral effects of flumazenil in chicks', Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 35(4), 783-788.

National Toxicology Program,. (1992). Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). National Toxicology Program Chemical Repository Database. Research Triangle Park, North Carolina.

Nuhu, F., Gordon, A., Sturmey, R., Seymour, A.M., and Bhandari, S. (2020). Measurement of glutathione as a tool for oxidative stress studies by high performance liquid chromatography. Molecules Basel, Switzerland, 25(18), 4196.

Nurit, K., and Joseph, Y. (1985). Early phenobarbital-induced alterations in hippocampal acetylcholinesterase activity and behavior, Developmental Brain Research. 22(1): 113-123.

Ohkawa, H.; Ohishi, N.; and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical biochemistry, 95(2), 351-358.

Oprica, M., Eriksson, C., and Schultzberg, M. (2003). Inflammatory mechanisms associated with brain damage induced by kainic acid with special reference to the interleukin-1 system. J Cell Mol Med, 7(2):127–40.

Ortiz, M.I., Torres-López, J.E., Castañeda-Hernández, G., Rosas, R., Vidal-Cantú, G.C., and Granados-Soto, V. (2002). Pharmacological evidence for the activation of K^+ channels by diclofenac. European journal of pharmacology, 438(1-2), 85–91.

Oyler, D.R., Parli, S.E., Bernard, A.C., Chang, P.K., Procter, L.D., and Harned, M.E. (2015). Nonopioid management of acute pain associated with trauma: Focus on pharmacologic options. J Trauma Acute Care Surg, 79(3):475-83.

Ozleyen, A., Yilmaz, Y.B., Donmez, S., Atalay, H.N., Antika, G., and Tumer, T.B. (2023). Looking at NSAIDs from a historical perspective and their current status in drug repurposing for cancer treatment and prevention. Journal of cancer research and clinical oncology, 149(5), 2095–2113.

Pannunzio, A., and Coluccia, M. (2018). Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. Pharmaceuticals. Basel, Switzerland, 11(4), 101.

Pavone, P., Pappalardo, X.G., Parano, E., Falsaperla, R., Marino, S.D., Fink, J.K., and Ruggieri, M. (2022). Fever-Associated Seizures or Epilepsy: An Overview of Old and Recent Literature Acquisitions. Frontiers in pediatrics, 10, 858945.

Pereira, E. F., Aracava, Y., DeTolla, L. J., Jr, Beecham, E. J., Basinger, G. W., Jr, Wakayama, E. J., and Albuquerque, E. X. (2014). Animal models that best reproduce the clinical manifestations of human intoxication with organophosphorus compounds. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 350(2), 313–321.

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

Phillips, W. J., and Currier, B. L. (2004). Analgesic pharmacology: II. Specific analgesics. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 12(4), 221–233.

Pickering, M., Cumiskey, D., and O'Connor, J.J. (2005). Actions of TNF-alpha on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. Exp Physiol, 90(5):663–70.

Platteau, C., Lefebvre, J., Hemon, S., Baehtz, C. Florence, D., and Prevost, D. (2005) Experimental Crystal Structure Determination, CCDC 263169:

Rahman, I., Biswas, S.K., and Kode, A. (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. European journal of pharmacology, 533(1-3), 222–239.

Rainsford, K.D. (2007). Anti-Inflammatory Drugs in the 21st Century. In: Harris, R.E., et al. Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases. Subcellular Biochemistry, vol 42, 3–27.

Teleanu, R. I., Niculescu, A. G., Roza, E., Vladâcenco, O., Grumezescu, A. M., and Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters-Key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. International journal of molecular sciences, 23(11), 5954.

Ramesh, C.G., and Dejan, M. (2014). Biomarkers in Toxicology. ed2. hopkinsville Kentucky, academic press is an imprint of Elsevier.

Rao, R.S., Medhi, B., Saikia, U.N., Arora, S.K., Toor, J.S., Khanduja, K. L., and Pandhi, P. (2008). Experimentally induced various inflammatory models and seizure: understanding the role of cytokine in rat. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 18(10), 760–767.

Ravizza, T., Balosso, S., and Vezzani, A. (2011). Inflammation and prevention of epileptogenesis. Neuroscience Letters, 497(3): 223-230.

Reddy, D.S., Perumal, D., Golub, V., Habib, A., Kuruba, R., and Wu, X. (2020). Phenobarbital as alternate anticonvulsant for organophosphate-induced benzodiazepine-refractory status epilepticus and neuronal injury. Epilepsia open, 5(2), 198–212.

Reimer, J.N., Schuster, C.J., Knight, C.G., Pang, D.S.J., and Leung, V. S.Y. (2020). Intraperitoneal injection of sodium pentobarbital has the potential to elicit pain in adult rats (Rattus norvegicus). PloS one,15(9), e0238123.

Rho, J.M., and White, H.S. (2018). Brief history of anti-seizure drug development. Epilepsia open, 3(2), 114–119.

Riazi, K., Galic, M.A., and Pittman, Q.J. (2010). Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. Epilepsy Research, 89, 34–42.

Richard, I., Neil, E.J., and Charles, R.J.C. (2005). Pathogeneses, clinical features and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet Neurol, 4(12):827–840.

Rivera, C. (1999) The K^+ /Cl^- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. Nature, 397, 251–255.

Roberts, I., and Sydenham, E. (2012). Barbiturates for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev, 12,12(12):CD000033.

Rouzer, C.A., and Marnett, L.J. (2020). Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Chemical reviews, 120(15), 7592–7641.

Sahu, D.R., Chowdhury, B., and Sahoo, B.M. (2020). Anti-convulsant action and attenuation of oxidative stress by citrus limon peel extracts in PTZ and MES induced convulsion in Albino rats. Central nervous system agents in medicinal chemistry, 20(3), 177–185.

Sallmann, A.R. (1986). The history of diclofenac. The American Journal of Medicine, 28: 80(4):29-33.

Samad, T.A., Sapirstein, A., and Woolf, C.J. (2002). Prostanoids and pain: unraveling mechanisms and revealing therapeutic targets. Trends Mol Med, 8:390–6. doi: 10.1016/S1471-4914(02)02383-3.

Samland, H., Huitron-Resendiz, S., Masliah, E., Criado, J., Henriksen, S.J., and Campbell, I.L. (2003). Profound increase in sensitivity to glutamatergic- but not cholinergic agonist-induced seizures in transgenic mice with astrocyte production of IL-6. J Neurosci Res, 73(2):176–87.

Sande, R., Doshi, G., and Godad, A. (2023). Deciphering the role of metal and non-metals in the treatment of epilepsy. Neurochemistry international, 167, 105536.

Satarker, S., Bojja, S.L., Gurram, P.C., Mudgal, J., Arora, D., and Nampoothiri, M. (2022). Astrocytic Glutamatergic Transmission and Its Implications in Neurodegenerative Disorders. Cells, 11:1139.

Scorza, F.A., Arida, R.M., Naffah-Mazzacoratti, M.D., Scerni, D.A., Calderazzo, L., and Cavalheiro, E.A. (2009). The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned?. An Acad Bras, 81(3):345-65.

Seibenhener, M.L., and Wooten, M.C. (2015). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. Journal of visualized experiments : (96), e52434.

Shekelle, P.G., Newberry, S.J., FitzGerald, J.D., Motala, A., O'Hanlon, C.E., Tariq, A., Okunogbe, A., Han, D., and Shanman, R. (2017). Management of Gout: A Systematic review in rupport of an rmerican college of physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med, 166(1):37-51.

Shorvon, S.D., Andermann, F., and Guerrini, R. (2011). The causes of epilepsy. Cambridge University Press, Cambridge.

Singh, R., Bansal, D., Baduni, N., and Vajifdar, H. (2011). Anaphylactic reaction to intravenous diclofenac. Indian J Crit Care Med, 15(1):37-9.

Sinha, S., Patil, S.A., Jayalekshmy, V., and Satishchandra, P. (2008). Do cytokines have any role in epilepsy?. Epilepsy research, 82(2-3), 171–176.

Sivarajan, D., and Ramachandran, B. (2023). Antibiotics modulate frequency and early generation of epileptic seizures in zebrafish. Experimental brain research, 241(2), 571–583.

Small, R.E. (1989). Diclofenac sodium. Clinical pharmacy, 8(8), 545–558.

Smolinske, S.C., Hall, A.H., Vandenberg, S.A., Spoerke, D.G., and McBride P.V. (1990). Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. Drug Saf, 5(4):252-74.

Smyth, E.M., Grosser, T., Wang, M., Yu, Y., and FitzGerald, G.A. (2009). Prostanoids in health and disease. Journal of Lipid Research, 50: 423–428.

Sri Hari, A., Banerji, R., Liang, L.P., Fulton, R.E., Huynh, C.Q., Fabisiak, T., McElroy, P.B., Roede, J.R., and Patel, M. (2023). Increasing glutathione levels by a novel posttranslational mechanism inhibits neuronal hyperexcitability. Redox biology, 67, 102895.

Stafstrom, C.E., and Carmant, L. (2015). Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 5(6): a022426.

Suddock, J.T., Kent, K.J., Regina, A.C., and Cain, M.D. [2024]. Barbiturate Toxicity. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK499875/

Szczuko, M., Kozioł, I., Kotlęga, D., Brodowski, J., and Drozd, A. (2021). The Role of Thromboxane in the Course and Treatment of Ischemic Stroke: Review. International journal of molecular sciences, 22(21), 11644.

Takeuchi, K., and Amagase, K. (2018). Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. Curr Pharm Des, 24(18):2002-2011.

Tang, C., and Prueksaritanont, T. (2010). Use of *in vivo* animal models to assess pharmacokinetic drug-drug interactions. Pharmaceutical research, 27(9), 1772–1787.

Tatem, K.S., Quinn, J.L., Phadke, A., Yu, Q., Gordish-Dressman, H., and Nagaraju, K. (2014). Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. Journal of visualized experiments: (91), 51785.

Teresa, R., Silvia, B., and Annamaria, V. (2011). Inflammation and prevention of epileptogenesis. Neuroscience Letters, 497(3): 223-230.

Thierry, A., Falilatou, A., Covalic, B., Elodie, D., Mendinatou, A., Didier, A., Alphonse, N., and Joseph, A. (2020). Epilepsy and Malaria in Children Aged 1 to 15 Years in Parakou in 2018: Case-Control Study. Child neurology open, 7, 2329048X20954111.

Tjølsen, A., Berge, O. G., Hunskaar, S., Rosland, J. H., and Hole, K. (1992). The formalin test: an evaluation of the method. Pain, 51(1), 5–17.

Todd, P. A., and Sorkin, E. M. (1988). Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs, 35(3), 244–285.

Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, J.M., and Najafi, M.R. (2013). A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. J Res Med Sci, 18(Suppl 1): S81-5

Toman, J.E.P., Swinyard, E.A., and Goodman, L.S. (1964). Properties of maximal seizures and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. J Neurophysiol, 9:231–9

Turner, P.V., Pang, D.S., and Lofgren, J.L. (2019). A Review of Pain Assessment Methods in Laboratory Rodents. Comparative medicine, 69(6), 451–467.

Turrin, N.P., and Rivest, S. (2004). Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy. Neurobiol Dis, 16(2):321–34.

Valton, L., Benaiteau, M., Denuelle, M., Rulquin, F., Hachon, C. C., Hein, C., Viguier, A., and Curot, J. (2020). Etiological assessment of status epilepticus. Revue Neurologique, 176(6):408-426.

Velíšek, L. (2006). Models of chemically-induced acute seizures. Models of seizures and epilepsy, 127–52.

Verrotti, A., Striano, P., Iapadre, G., Zagaroli, L., Bonanni, P., Coppola, G., Elia, M., Mecarelli, O., Franzoni, E., Liso, P., Vigevano, F., and Curatolo, P. (2018). The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. Seizure, 63:17-25.

Vezzani, A. (2015). Anti-inflammatory drugs in epilepsy: does it impact epileptogenesis? Expert Opinion on Drug Safety, 14(4), 583–592.

Vezzani, A., Aronica, E., Mazarati, A., and Pittman, Q.J. (2013). Epilepsy and brain inflammation. Experimental Neurology, 244, 11–21.

Vezzani, A., Conti, M., De Luigi, A., Ravizza, T., Moneta, D., Marchesi, F., and De Simoni, M.G. (1999). Interleukin-1 beta immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 19(12), 5054–5065.

Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., and Baram, T.Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. Nature Reviews. Neurology, 1, 31-40.

Vieira, V., Glassmann, D., Marafon, P., Pereira, P., Gomez, R., and Coitinho, A.S. (2016). Effect of diclofenac sodium on seizures and inflammatory profile induced by kindling seizure model. Epilepsy Research, 127, 107–113.

Virta, M., Hurme, M., and Helminen, M. (2002). Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. Epilepsia, 43(8), 920–923.

Viviani, B., Gardoni, F., and Marinovich, M. (2007). Cytokines and neuronal ion channels in health and disease. Int Rev Neurobiol, 82:247–63.

Voilley, N., de Weille, J., Mamet, J., and Lazdunski, M. (2001). Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels

in nociceptors. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 21(20), 8026–8033.

Waldbaum, S., Liang, L.P., and Patel, M. (2010). Persistent impairment of mitochondrial and tissue redox status during lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis. Journal of neurochemistry, 115(5), 1172–1182.

Walker, C. (2018). Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. International journal of rheumatology. 1302835.

Walker, L., and Sills, G.J. (2012). Inflammation and epilepsy: the foundations for a new therapeutic approach in epilepsy?. Epilepsy currents, 12(1), 8–12.

Wang, G., Wang, J., Xin, C., Xiao, J., Liang, J., and Wu, X. (2021). Inflammatory response in epilepsy is mediated by glial cell gap junction pathway (Review). Molecular medicine reports, 24(1), 493.

Wanleenuwat, P., Suntharampillai, N., and Iwanowski, P. (2020). Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. Seizure, 81, 167–174.

Wasterlain, C.G., Fujikawa, D.G., Penix, L., and Sankar, R. (1993). Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. Epilepsia, 34 (1), S37–S53.

Wheless, J.W., Clarke, D.F., Arzimanoglou, A., and Carpenter, D. (2007). Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. Epileptic Disorders, 9: 353–412.

Wu, Z.Z., Li, D.P., Chen, S. R., and Pan, H.L. (2009). Aminopyridines potentiate synaptic and neuromuscular transmission by targeting

the voltage-activated calcium channel beta subunit. The Journal of Biological Chemistry, 284 (52): 36453–36461

Yamaguchi, S., and Rogawski, M.A. (1992). Effects of anticonvulsant drugs on 4-aminopyridine-induced seizures in mice. Epilepsy Research, 11 (1): 9–16.

Yi, L., Yuanyuan, L., Haowei, W., Xiaohui, X., Ping, W., and Fangshi, L. (2013). Synthesis, Crystal Structure, Vibration Spectral, and DFT Studies of 4-Aminoantipyrine and Its Derivatives. Molecules. 18(1): 877-893

Zalkhani, R. (2020). Several models of induction seizure and epilepsy in experimental animals. Journal of Research in Applied and Basic Medical Sciences, 6(4): 252-261.

Zauska, L., Bova, S., Benova, E., Bednarcik, J., Balaz, M., Zelenak, V., Hornebecq, V., and Almasi, M. (2021). Thermosensitive Drug Delivery System SBA-15-PEI for Controlled Release of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Diclofenac Sodium Salt: A Comparative Study. Materials. 14, 1880.

Zidar, N., Odar, K., Glavac, D., Jerse, M., Zupanc, T., & Stajer, D. (2009). Cyclooxygenase in normal human tissues--is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?. Journal of cellular and molecular medicine, 13(9), 3753–3763.

الملاحق

Appendices

الملحق (1): حساب الجرعة المميتة الوسطية (الجم-50)

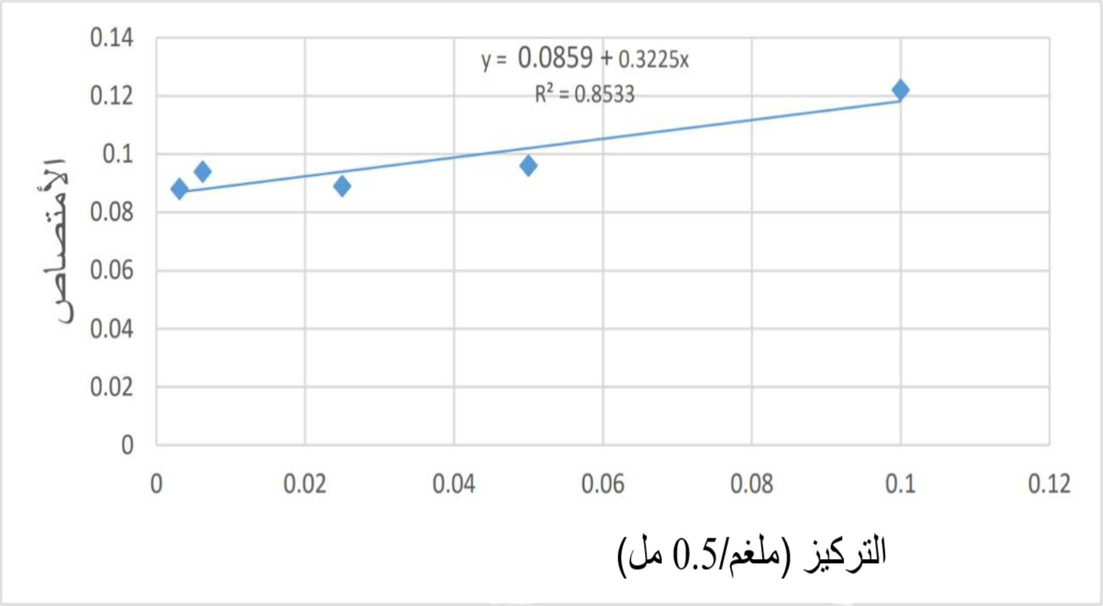
الخطأ القياسي		K تمثل سلسلة الاختيارات التي تبدأ كما يأتي				الجزء الثاني من السلسلة
		OOOO	OOO	OO	O	
0.61	OXXX	0.154-	0.154-	0.154-	0.157-	XOOO
	OXXO	0.860-	0.860-	0.861-	0.878-	XOOX
	OXOX	0.741	0.741	0.737	0.701	XOXO
	OXOO	0.182	0.181	0.169	0.084	XOXX
	OOXX	0.381	0.380	0.327	0.305	XXOO
	OOXO	0.142-	0.144-	0.169-	0.305-	XXOX
	OOOX	1.549	1.544	1.500	1.288	XXXO
	OOOO	1.000	0.985	0.897	0.555	XXXX
الجزء الثاني		XXXX	XXX	XX	X	
		K- تمثل سلسلة الاختبارات التي تبدأ كما يأتي				

O: تعني الحياة
X: تعني الموت

$LD_{50} = xf + Kd$

إذ إنَّ:
LD_{50}: الجرعة المميتة الوسطية (الجم −50)
xf: آخر جرعة مستعملة في التجربة
K: القيمة الجدولية
d: مقدار الزيادة أو النقصان في الجرعة المعطاة

الملحق (2): المنحنى القياسي لتركيز الكلوتاثيون



Abstract

Abstract

The aim of this study was to give 4-aminopyridine for inducing nerve convulsions and to observe the interaction of 4-aminopyridine with anti-inflammatory and anticonvulsant drugs in a model of chicks, for the possibility of using these drugs alone or together to prevent the occurrence of nerve convulsions, and to evaluate these drug compounds in this model for the purposes of research, as well as observation of neurobehavioral and biochemical tests resulting from the interaction of these drugs.

The median lethal dose (LD-50) of 4-aminopyridine alone intraperitoneal was 62.6 mg/kg body weight.

The median effective dose (ED-50) of 4-aminopyridine alone in the intraperitoneal was 32.63 mg/kg body weight, and diclofenac at 15 mg/kg intramuscularly before injecting 4-aminopyridine at 50 mg/kg intraperitoneal reduced the signs of 4-aminopyridine poisoning and this showed a significant increase in the time of onset of seizures compared to the control group.

The ED50 for anticonvulsant phenobarbital was 9.5 mg/kg, and the median effective dose of diclofenac was 7.5 mg/kg in preventing convulsions resulting from 4-aminopyridine injection.

The median effective dose of diclofenac and phenobarbital when given together was 0.5:0.5.

They are 3.03 and 4.02 mg/kg of body weight, respectively, and the drug interaction between diclofenac and phenobarbital appeared to be synergistic when given together at a ratio of 0.5:0.5.

Administration diclofenac before injecting 4-aminopyridine significantly reduced the incidence of seizure compared to the control group, as well as significantly increasing the time of seizure occurrence, while it did not affect the percentage of seizures occurring compared to the control group. Administration phenobarbital before 4-aminopyridine injection showed that 4-Aminopyridine significantly prevented the occurrence of seizure attacks compared to the control group, as well as a decrease in the percentage of occurrence of neurological seizures compared to the control group and the group treated with diclofenac. Injection of 4-aminopyridine alone led to the appearance of signs of poisoning and neurological seizures in 100% of the chicks.

Injection of 4-aminopyridine alone one hour and three hours after the injection caused a decrease in the motor activity of chicks inside the open field box compared to the control group and the other groups.

Injecting formalin at a concentration of 1% and with an injection volume of 0.05 ml into the pow of the right foot resulted in a significant decrease in the time it took the chick to raise the right foot in the group treated with formalin alone, the group treated with 4-aminopyridine alone, the group treated with 4-aminopyridine and phenobarbital, and the group treated with 4-aminopyridine alone, 4-Aminopyridine and diclofenac, and the group treated with 4-aminopyridine, diclofenac, and phenobarbital compared with the control group treated with physiological saline, and the chicks in the 4-aminopyridine and diclofenac group and the 4-aminopyridine and phenobarbital group showed a significant increase in the time it took the chick to raise the right foot compared to the treated group. treated with formalin alone and the group treated with 4-aminopyridine alone. The group treated with 4-aminopyridine alone showed a significant decrease in the concentration of glutathione in blood

plasma by 30% compared to the control group treated with physiological saline solution. The chicks treated with 4-aminopyridine alone, the group of 4-aminopyridine and phenobarbital, the group of 4-aminopyridine and diclofenac, and the group treated with 4-aminopyridine, phenobarbital and diclofenac showed a significant increase in the concentration of malondialdehyde in the blood plasma by 34%, 23%, 28%, and 24%, respectively, compared with the control group treated with the Physiological saline solution. The group treated with 4-aminopyridine alone, the group treated with 4-aminopyridine and phenobarbital, the group treated with 4-aminopyridine and diclofenac, and the group treated with 4-aminopyridine, phenobarbital and diclofenac showed a significant increase in the concentration of malondialdehyde in the brain by 82%, 25%, 28% and 26%, respectively, with the control group treated with Physiological saline solution.

The chicks treated with 4-aminopyridine alone and the group treated with 4-aminopyridine and diclofenac showed an inhibition in the level of cholinesterase in the blood plasma by 28% and 19%, respectively, compared with the control group. The group treated with 4-aminopyridine and phenobarbital showed a significant increase in the level of cholinesterase compared with the control group. The group treated with 4-aminopyridine alone, and the group of chicks treated with 4-aminopyridine alone showed an inhibition in the level of cholinesterase in the brain by 39% compared to the control group treated with physiological saline solution.

We conclude from our study that injection of 4-aminopyridine at a dose of 50 mg/kg body weight intraperitoneal caused 100% of the occurrence of nervous seizures in the chicks, and phenobarbital at 9.5 mg/kg prevented the occurrence of nervous seizures by 100% in the treated

chicks, and diclofenac reduced at a dose of 7.5 mg/kg, the incidence of nervous seizures in chicks was reduced. 4-aminopyridine injections caused a significant decrease in the concentration of glutathione, a significant increase in the level of malondialdehyde, and a significant decrease in the level of the cholinesterase enzyme in the blood plasma and brain.

The Effect of Diclofenac and Phenobarbital in Seizures and Some Biochemical Biomarkers Induced by 4-Aminopyridine in Chicks Model

A thesis Submitted
By
Zuhair Salim Ahmed Al-Jubouri

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

Supervised By
Assistant Professor
Dr. Maab Azmy Fadhl

2024 A.D **1446 A.H**

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

The Effect of Diclofenac and Phenobarbital in Seizures and Some Biochemical Biomarkers Induced by 4-Aminopyridine in Chicks Model

Zuhair Salim Ahmed Al-Jubouri

M.Sc. Thesis

Veterinary Medicine / Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervised By
Assistant Professor
Dr. Maab Azmy Fadhl

2024 A.D 1446 A.H