

تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالالبندازول في منع السمية التطورية والسلوكية العصبية للانروفلوكساسين في الرضع

محمد خالد شندالة واحمد محمد الجبوري

فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الإستلام ٢ آذار ٢٠١١؛ القبول ١٩ تشرين الأول ٢٠١١)

الخلاصة

كان الهدف من الدراسة الحالية هو تقييم تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات بالانروفلوكساسين لوحده او تداخله مع الالبندازول على إحداث السمية التطورية والسلوكية العصبية في الرضع بالاعتماد على النسبة المئوية لبقاء الرضع الى عمر الفطام فضلا عن استخدام الاختبار السلوكي العصبي (اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم). لقد أدى تعرض صغار الجرذان الرضع للانروفلوكساسين لوحده عن طريق الحليب الى أحداث تأثيرات تطورية سمية شديدة تمثلت في الانخفاض المعنوي في النسبة المئوية لبقاء الرضع إلى عمر الفطام الى (صفر%) نتيجة لهلاك جميع الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل) خلال الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة. في حين أدى إعطاء الالبندازول للأمهات المرضعات بجرعة (٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) قبل ساعة من حقن الانروفلوكساسين وبالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل) خلال الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة الى وقاية الرضع من التأثيرات التطورية السمية للانروفلوكساسين والتي ظهرت على شكل ارتفاع معنوي في النسبة المئوية للبقاء الى (١٠٠%) وذلك لبقاء جميع الرضع على قيد الحياة الى عمر الفطام والمتراقة مع منع السمية السلوكية - العصبية للانروفلوكساسين في الرضع المتمثلة في الانخفاض المعنوي الكبير في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع جسم الرضع الى (٠,٥٧±٢,٦٤) دقيقة في اليوم الثالث بعد الولادة مقارنة بالرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين لوحده والتي بلغت (٠,٢٧±١٥,٨٢) دقيقة. نستنتج من دراستنا الحالية أن معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالالبندازول قد أدى الى وقاية الرضع من السمية التطورية والسلوكية العصبية للانروفلوكساسين.

Effect of pretreatment female lactating rats with albendazole on preventing developmental and neurobehavioral toxicity of enrofloxacin in suckling pups.

M. K. Shindala and A. M. AL-Jobory

Department of Physiology, Biochemistry & Pharmacology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the effect of treated female lactating rats with enrofloxacin alone and its interaction with albendazole on the occurrence of developmental and neurobehavioral toxicity in suckling pups by using percentage of survival of pups to weaning as well as neurobehavioral test (surface righting reflex). The exposure of suckling pups to enrofloxacin alone through the milk caused severe toxic effects manifested by significant decrease in percentage of survival in pups to weaning to (0%) as result from death all pups from dams were treated with enrofloxacin at high dose (480 mg/kg, i.m.) during the first 5 days of lactation. Whereas, treated lactating female rats with albendazole at (300 mg/kg, orally), 1 hour before enrofloxacin (480 mg/kg, i.m.) during the first 5 days of lactation protected suckling pups from developmental toxic effects of enrofloxacin which mainly appeared as a significant increase in percentage of survival of pups to 100% as result from survival all suckling pups to weaning, accompanied by preventing the neurobehavioral toxicity of enrofloxacin in suckling pups manifested by highly significant decreased response time to surface righting reflex to (2.64 ± 0.57) minutes in the postnatal day 3 in compared with pups from dams that treated with enrofloxacin alone which reached to (15.82 ± 0.27) minutes. In conclusion, our results suggest that pretreatment of female lactating rats with albendazole protects suckling pups from developmental and neurobehavioral toxicity of enrofloxacin.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

المقدمة

امتازت بدورة ضوئية ١٠ ساعات ضوء و١٤ ساعة ظلام وكانت درجة حرارة المختبر الذي تمت فيه التربية (٢٢±٢)م، ووضعت الجرذان في أقفاص بلاستيكية خاصة معدة لهذا الغرض ومزودة بالماء والعلف بكميات وافرة وبشكل متواصل. ولكي يتم تعرض المواليد الرضع للدواء عن طريق الحليب بصورة متساوية فقد تم تحديد ثمانية مواليد لكل أم وقد عد يوم الولادة للمواليد باعتباره اليوم صفر (١٤). ومن الجدير بالذكر أن مدة الرضاعة في الجرذان تبلغ عشرون يوما وتقطع بعمر ٢١ يوما (١٥).

تحديد سمية الانروفلوكساسين على الرضع المعرضين له عن طريق الحليب بالاعتماد على النسبة المئوية لبقاء هذه الرضع إلى عمر الفطام

استخدمت ثلاثين من إناث الجرذان المرضعات تم تقسيمها إلى ست مجاميع وبواقع خمس حيوانات لكل مجموعة (كل مجموعة تحوي خمس أمهات مرضعات مع صغارها وكل أم على حدة مع صغارها الثمانية). المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة)، عوملت الأمهات المرضعات بالمحلول الملحي الفسيولوجي (٥ مل/كغم، بالعضل) في الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة. المجموعة الثانية والثالثة والرابعة والخامسة والسادسة، عوملت الأمهات المرضعات بالانروفلوكساسين (١٠ %، إنتاج شركة The Arab Veterinary Drug، الأردن) بجرعة (٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠، ٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل) وعلى التوالي في الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة وقد تم اختيار الجرعة بالاعتماد على تجارب أولية مع مراعاة كون هذه الجرعة لا تحدث أي تأثيرات سمية على إناث الجرذان المرضعات. وكان حجم جرعة الحقن للانروفلوكساسين بواقع (٥ مل/كغم). وقد تم متابعة الصغار الرضع في المجاميع كافة حتى عمر الفطام البالغة ٢١ يوما وذلك من خلال متابعة الصغار الرضع يوميا وتسجيل أية حالة هلاك تحصل للصغار الرضع لغرض تحديد النسبة المئوية لبقاء الصغار الرضع إلى عمر الفطام.

تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالالبندازول على منع السمية التطورية للانروفلوكساسين في الرضع

تم اختيار الجرعة العالية من الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم) وذلك بالاعتماد على ما توصلنا اليه في أعلاه حيث أدت معاملة الأمهات المرضعات بهذه الجرعة الى هلاك جميع الرضع لذلك تم اختيارها لمعرفة التأثير الوقائي للبندازول بجرعة (١٠٠ و ٢٠٠ و ٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) ضد السمية التطورية للانروفلوكساسين في الرضع، وقد تم اختيار جرعة الالبندازول بالاعتماد على (١٦). ومن الجدير بالذكر أن عقار الالبندازول يطرح عن طريق الحليب (١٧).

استخدمت خمسة وعشرون من إناث الجرذان المرضعات تم تقسيمها إلى خمسة مجاميع وبواقع خمس حيوانات لكل مجموعة (كل مجموعة تحوي خمس أمهات مرضعات مع صغارها وكل

يعد عقار الانروفلوكساسين (Enrofloxacin) من مشتقات الكوينيلونات المفطورة الصناعية (Synthetic fluoroquinolone) الواسعة الاستخدام في مجال الطب البيطري بوصفه مضاد للميكروبات واسعة الطيف حيث يمتلك فعالية مضادة للبكتريا السالبة الكرام وبعض البكتريا الموجبة الكرام والمايكوبلازما والركتسيا في حيوانات المزرعة (الأبقار، والأغنام، والخيول، والدواجن) (٣-١).

يطرح عقار الانروفلوكساسين في الحليب بتراكيز عالية وينسب أعلى من تركيزه في البلازما (٤-٦) وقد عزى العالم Haritova وجماعته عام (٢٠٠٣) سبب المستويات العالية من الانروفلوكساسين في الحليب الى امتلاكه درجة ذوبان عالية في الدهن ونسبة ارتباط واطئة بالبلازما بروتين مع حجم توزيع عال (٥).

تمتلك مركبات الكوينيلونات المفطورة الصناعية العديد من التأثيرات السمية على كل من الجهاز العصبي المتمثلة بالسمية العصبية (Neurotoxicity) (٧) والجهاز المناعي والجهاز القلبي الوعائي (٩،٨) وفقر الدم التحللي (Hemolytic anemia) (١٠). لذا فان خطورة الانروفلوكساسين تكمن في انتقاله عن طريق الحليب وأحداثه لنفس التأثيرات السمية في الرضع.

توصل الباحث El-Sooud (١١) الى أن معاملة إناث الماعز المرضعات بالتداخل الدوائي (الالبندازول+الانروفلوكساسين) قد أدى الى أحداث تغيرات في الحركية الدوائية للانروفلوكساسين المتمثلة في الانخفاض المعنوي في عمر نصف طرحه ومترافا مع الانخفاض المعنوي في مستوياته في الحليب. ولأن عقار الالبندازول قد خفض تركيز الانروفلوكساسين في الحليب لذلك كان الهدف من دراستنا الحالية هو اختبار تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالالبندازول على منع السمية التطورية والسلوكية العصبية للانروفلوكساسين في الرضع. ومن الجدير بالذكر أن التداخل بين الالبندازول والانروفلوكساسين يعتبر من التداخلات الدوائية الواسعة الاستخدام في مجال الطب البيطري لعلاج العديد من الحالات السريرية (١١) حيث يعتبر الالبندازول كعلاج ضد الديدان الداخلية والانروفلوكساسين يستخدم كمضاد للميكروبات في حيوانات المزرعة (١،١٠،١٢،١٣).

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة إناث جرذان مرضعات مختبريه بيضاء اللون Albino rats تم تربيتها في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري/جامعة الموصل وانحصرت أوزانها بين (٢٠٠ - ٢٥٠) غم للحيوانات البالغة و (٥-٣٧) غم للصغار الرضع، مع مراعاة أن أوزان الجرذان متقاربة في التجربة الواحدة، وتمت تربية الحيوانات في ظروف مختبريه خاصة

قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين بجرعة (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل). المجموعة الثالثة، عوملت الأمهات المرضعات بالألبندازول بجرعة (٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) قبل ساعة من حقنها بالملح الفسيولوجي. المجموعة الرابعة (مجموعة التداخل)، عوملت الأمهات المرضعات بالألبندازول بجرعة (٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين بجرعة (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل).
علما بان جميع الأمهات المرضعات وفي المجاميع كافة عوملت في الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة. وكان حجم الجرعة بالماء المقطر (٤ مل/كغم، عبر الفم) والمحلول الملحي الفسيولوجي (٥ مل/كغم، بالعضل).

التحليل الإحصائي

حللت البيانات المعلمة Parametric إحصائيا باستخدام اختبار تحليل One way analysis of variance وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى L.S.D The least significant difference (19)، أما البيانات الواردة بشكل نسب مئوية فقد تم تحليلها باستخدام اختبار Chi- square test (٢٠) وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات كافة عند مستوى احتمال ($0.05 > P$).

النتائج

تحديد سمية الانروفلوكساسين على الرضع المعرضين له عن طريق الحليب بالاعتماد على النسبة المئوية لبقاء هذه الرضع إلى عمر الفطام

أدى تعرض صغار الجرذان الرضع للانروفلوكساسين عن طريق الحليب الى حدوث تأثيرات تطويرية سمية شديدة وبطريقة معتمدة على الجرعة المعاملة بها الأمهات المرضعات تمثلت في الانخفاض المعنوي في النسبة المئوية لبقاء الرضع من أمهات معاملة بالجرعة العالية من الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم) الى (صفر%) مقارنة بالنسبة المئوية لبقاء الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (صفر) (السيطرة)، ٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠ ملغم/كغم) والتي بلغت (١٠٠%، ١٠٠%، ١٠٠%، ١٠٠%) وعلى التوالي، شكل رقم (١). ومن الجدير بالذكر أن إناث الجرذان المرضعات لم تظهر عليها أية تأثيرات سمية نتيجة المعاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠ ملغم/كغم، بالعضل) خلال الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة.

تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالألبندازول على منع السمية التطورية للانروفلوكساسين في الرضع

أدى معاملة الأمهات المرضعات بالألبندازول وجرعة ٣٠٠ ملغم/كغم قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين بالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم) إلى منع حدوث السمية التطورية للانروفلوكساسين المتمثلة في الزيادة المعنوية في النسبة المئوية

أم على حدة مع صغارها الثمانية). المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة السالبة)، عوملت الأمهات المرضعات بالماء المقطر قبل ساعة من حقنها بالمحلول الملحي الفسيولوجي. المجموعة الثانية (مجموعة السيطرة الموجبة)، عوملت الأمهات المرضعات بالماء المقطر قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين بجرعة (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل). المجموعة الثالثة والرابعة والخامسة، عوملت الأمهات المرضعات بالألبندازول (معلق فموي ٢٥ ملغم/مل، أنتاج شركة AI- Taaer Veterinary Burean Drugs الهند) بجرعة (١٠٠ أو ٢٠٠ أو ٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) وعلى التوالي قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل).

علما بان جميع الأمهات المرضعات وفي المجاميع كافة عوملت في الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة. وكان حجم الجرعة بالماء المقطر (٤ مل/كغم، عبر الفم) والمحلول الملحي الفسيولوجي (٥ مل/كغم، بالعضل).

وبعد معاملة الأمهات المرضعات تم متابعة الصغار الرضع وحتى عمر الفطام البالغة ٢١ يوما، وذلك من خلال متابعة الصغار الرضع يوميا وتسجيل أي حالة هلاك تحصل للصغار الرضع وذلك لتحديد النسبة المئوية لبقاء الصغار الرضع إلى عمر الفطام.

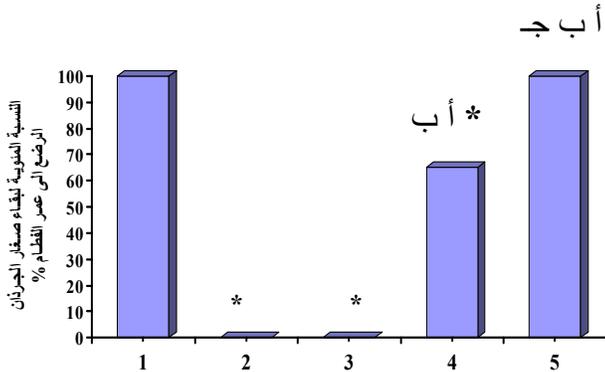
تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقا بالألبندازول على منع السمية السلوكية- العصبية للانروفلوكساسين في الرضع

تم تقييم تأثير معاملة إناث الجرذان المرضعات بالانروفلوكساسين لوحده او تداخله مع الألبندازول على حدوث السمية السلوكية- العصبية في الرضع والتي تم الكشف عنها باستخدام الاختبار السلوكي العصبي (اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم Right reflex (١٨) الخاص بالصغار الرضع، حيث يبين هذا الاختبار تكامل وظائف الجهاز العصبي وقابلية الرضع في تعديل وضع جسمها، حيث يتم وضع المولود على السطح مضطجعا على ظهره، ويتم حساب الوقت اللازم لكي يستطيع المولود تصحيح وضعيته بوقت لا يتجاوز ثانيتين لكل مولود، وتم إجراء الاختبار على المواليد الرضع للمجاميع كافة في الأيام (٥، ٤، ٣، ٢) بعد الولادة (١٨).

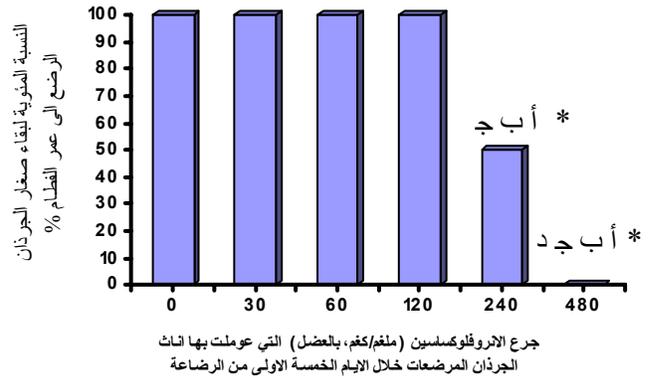
وقد تم اختيار تداخل (الألبندازول بجرعة ٣٠٠ ملغم/كغم + الانروفلوكساسين ٤٨٠ ملغم/كغم) بالاعتماد على توصلت اليه المعاملة السابقة حيث بلغت النسبة المئوية لبقاء الرضع الى عمر الفطام (١٠٠%).

استخدمت عشرون من إناث الجرذان المرضعات تم تقسيمها إلى أربعة مجاميع وبواقع خمس حيوانات لكل مجموعة (كل مجموعة تحوي خمس أمهات مرضعات مع صغارها وكل أم على حدة مع صغارها الثمانية). المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة السالبة)، عوملت الأمهات المرضعات بالماء المقطر قبل ساعة من حقنها بالملح الفسيولوجي. المجموعة الثانية (مجموعة السيطرة الموجبة)، عوملت الأمهات المرضعات بالماء المقطر

تصحيح وضع الجسم للرضع الى (٠,٧٧±٢,٨٢) و (٠,٥٧±٢,٦٤) دقيقة في اليوم الثاني والثالث بعد الولادة وعلى التوالي مقارنة بالرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين لوحده (٠,٥٦±٦,٧٣) و (٠,٢٧±١٥,٨٢) دقيقة لنفس الأيام وعلى التوالي الجدول رقم (١).



لبقاء الرضع الى (١٠٠%) مقارنة بالنسبة المئوية للبقاء الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين لوحده أو مع الألبندازول بجرعة (١٠٠ أو ٢٠٠ ملغم/كغم) والتي بلغت (صفر%) و (٦٥% و ١٠٠%) على التوالي، شكل رقم (٢).



الشكل ٢: يوضح النسبة المئوية لبقاء الرضع الى عمر الفطام من الامهات التابعة للمجموعة: ١-السيطرة (ماء مقطر، عبر الفم) قبل ساعة من (ملح الفسيولوجي، بالعضل) ٢- (ماء مقطر، عبر الفم) قبل ساعة من الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل) ٣ و ٤ و ٥- الالبندازول (١٠٠، ٢٠٠، ٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) قبل ساعة من الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل) على التوالي. *، أ، ب، ج القيمة تختلف معنويًا مقارنة بقيم الرضع من الامهات التابعة للمجموعة (١ و ٢ و ٣ و ٤) على التوالي عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

الشكل ١: يوضح النسبة المئوية لبقاء الصغار الرضع إلى عمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (صفر، ٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠ ملغم/كغم، بالعضل) خلال الأيام الخمسة الأولى من الرضاعة. * أ ب ج د - القيم تختلف معنويًا مقارنة بقيم صغار الجردان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (٠) (السيطرة) و ٣٠ و ٦٠ و ١٢٠ و ٢٤٠ ملغم/كغم) وعلى التوالي وعند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

المناقشة

كان الهدف من الدراسة الحالية هو تقييم تأثير معاملة إناث الجردان المرضعات بالانروفلوكساسين لوحده أو تداخله مع الالبندازول على حدوث السمية التطورية و السلوكية العصبية في الرضع بالاعتماد على النسبة المئوية لبقاء الرضع الى عمر الفطام فضلا عن استخدام الاختبار السلوكي العصبي (اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم). تم في دراستنا الحالية اختيار إناث الجردان المرضعات وذلك لأنها تعد نموذجا مثاليا لدراسة تأثيرات انتقال المركبات الدوائية للرضع عبر الحليب (٢٢،٢١) فقد أدى استخدام إناث الجردان المرضعات الى اكتشاف آليات حديثة لانتقال المركبات الدوائية تدعى آلية انتقال الدواء من خلال النسيج أطلائي للغدد اللبنية (Lactating mammary epithelial drug transport LMEDT) (تم اكتشافها من قبل (٢٤،٢٣) وقد ساعد هذا الاكتشاف كثيرا في تفسير آليات انتقال كثير من المركبات الدوائية عبر الحليب.

تأثير معاملة إناث الجردان المرضعات مسبقا بالالبندازول على منع السمية السلوكية العصبية للانروفلوكساسين في الرضع أدى تعرض صغار الجردان الرضع للانروفلوكساسين لوحده عن طريق الحليب الى إحداث السمية السلوكية العصبية الشديدة المتمثلة في الإطالة المعنوية الكبيرة في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع جسم الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين لوحده بالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم) حيث وصل الوقت الى (٠,٥٦±٦,٧٣) و (٠,٢٧±١٥,٨٢) دقيقة في اليوم الثاني والثالث بعد الولادة وعلى التوالي مقارنة بالرضع من أمهات مجموعة السيطرة (٠,١٤±٢,٦٥) و (٠,٤٧±٢,٣٢) دقيقة لنفس الأيام الجدول رقم (١). في حين أدى معاملة إناث الجردان المرضعات بالالبندازول و بجرعة ٣٠٠ ملغم/كغم قبل ساعة من حقنها بالانروفلوكساسين بالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم) إلى منع حدوث السمية السلوكية العصبية للانروفلوكساسين على الرضع والتي ظهرت على شكل انخفاض معنوي كبير في الوقت اللازم لإنهاء منعكس

الجدول ١: يوضح التغيرات في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع الجسم لصغار الجرذان الرضع المعرضين للانروفلوكساسين لوحده أو تداخله مع الألبندازول.

منعكس تصحيح وضع الجسم (ثانية)				
مجاميع إناث الجرذان المرزعات المعاملة	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع	اليوم الخامس
الأولى السيطرة السالبة (الماء المقطر، عبر الفم) + (الملح الفسيولوجي، بالعضل)	٠,١٤±٢,٦٥	٠,٤٧±٢,٣٢	٠,١٨±١,٥٦	٠,٦٣±١,١٢
الثانية السيطرة الموجبة (الماء المقطر، عبر الفم) + الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل)	* ٠,٥٦±٦,٧٣	* ٠,٢٧±١٥,٨٢	•	•
الثالثة الألبندازول (٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) + (الملح الفسيولوجي، بالعضل)	١٠,٣٩±٢,٥٨	١٠,١٠±٢,٣٠	٠,٢٦±١,٨٩	٠,٥٣±١,٥٤
الرابعة التداخل الألبندازول (٣٠٠ ملغم/كغم، عبر الفم) + الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم/كغم، بالعضل)	١٠,٧٧±٢,٨٢	١٠,٥٧±٢,٦٤	٠,٢٠±٢,٢٥	٠,٨٧±١,٩٤

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل(مواليد خمس أمهات/مجموعة). *، أ القيم تختلف معنوياً مقارنة بقيم الرضع من إناث الجرذان المرزعات في المجاميع (الأولى والثانية) وعلى التوالي وعند نفس اليوم عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥. • لم تظهر القياسات نتيجة لهلاك جميع الصغار الرضع لهذه المجموعة في اليوم الرابع.

يمكن أن تعزى هذه النتيجة الى امتلاك المركبات الكوينيلونات المقفورة تأثيرات سمية منها على الخلايا الكبدية (٢٧) وعلى الجهاز المناعي والجهاز القلبي الوعائي (٩,٨) وأحداثه لحالة فقر الدم ألتحلي (١٠) وبناء على ما سبق فإن تعرض الصغار الرضع للانروفلوكساسين عن طريق الحليب من الممكن قد احدث هذه التأثيرات السمية في الرضع فضلا عن ذلك ولان جميع الأعضاء الداخلية يكتمل نموها أثناء الحمل في ما عدا الجهاز العصبي، والجهاز المناعي والجهاز التناسلي حيث لا يكتمل نموها وتطورها خلال فترة الحمل بل تستمر هذه الأجهزة بالنمو إلى ما بعد الولادة (٢٨) لذلك فقد يؤدي تعرض الصغار الرضع للانروفلوكساسين عن طريق الحليب وبتركيز عالية الى التأثير على عمليات النمو والتطور لهذه الأجهزة ففي حالة تأثير هذه المواد على الجهاز العصبي فانه سوف يؤدي إلى عدم اكتمال وظائف الدماغ ومما يؤكد هذا الاستنتاج ما توصلت اليه نتائج دراستنا الحالية حيث أدى تعرض الرضع للانروفلوكساسين لوحده عن طريق الحليب الى أحداث سمية سلوكية عصبية تمثلت في الإطالة المعنوية في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع جسم الرضع في اليوم الثالث مقارنة بالرضع من مجموعة السيطرة ولنفس اليوم.

أما فيما يخص تأثير معاملة إناث الجرذان المرزعات مسبقا بالألبندازول على منع حدوث السمية التطورية للانروفلوكساسين في الرضع فقد توصلنا في دراستنا الحالية الى أن إعطاء الألبندازول للأمهات المرزعات وبجرع مختلفة قبل ساعة من حقن الانروفلوكساسين وبجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم) قد أدى الى وقاية الرضع من السمية التطورية للانروفلوكساسين وبشكل يعتمد على الجرعة الوقائية للألبندازول المعاملة بها الأمهات المرزعات تمثلت في بقاء جميع الصغار الرضع على قيد الحياة وكما موضح في الشكل رقم (٢) ويمكن تفسير التأثير الوقائي

تم معاملة إناث الجرذان المرزعات سواء بالانروفلوكساسين لوحده أو تداخله مع الألبندازول خلال الخمسة أيام الأولى من الرضاعة وذلك لان تعرض الرضع للمركبات الدوائية عن طريق الحليب في الأيام الأولى من الرضاعة قد يؤدي الى أحداث تأثيرات سمية اشد مقارنة في الأيام المتقدمة من الرضاعة وذلك لان عمر الرضيع يؤثر في سلوك الحركة الدوائية لهذه المركبات وتعود التغيرات في سلوك الحركة الدوائية إلى أن عملية الايض في الكبد والطرح في الكلية للعقار في الرضع غير مكتملة النمو والوظيفة مما يؤدي الى زيادة تركيزه في الجسم ومن ثم تراكمه في معظم أنسجة الجسم وحدث التأثيرات السمية الرضع (٢٥).

أدى تعرض صغار الجرذان الرضع للانروفلوكساسين عن طريق الحليب الى أحداث تأثيرات سمية تطورية شديدة وبطريقة معتمدة على الجرعة المعاملة بها الأمهات المرزعات من الانروفلوكساسين تمثلت في هلاك جميع الرضع من أمهات معاملة بالجرعة العالية (٤٨٠ ملغم/كغم) وجاءت هذه النتيجة متفقة مع (٢٦) الذي أشار الى أن زيادة جرعة المركبات الدوائية المستخدمة من قبل المرزعات سوف يؤدي ذلك الى انتقال تراكيز عالية من الدواء عبر الحليب الى الرضع مقارنة بالجرع الواطنة وبناء على هذا الاستنتاج فإن معاملة أمهات الجرذان المرزعات بالجرع العالية من الانروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم / كغم) في دراستنا الحالية سوف يؤدي ذلك الى عبور العقار الى الحليب بتركيز عالية مقارنة بالجرع الأخرى مما يؤدي إلى تعرض الصغار الرضع الى مستويات عالية من الانروفلوكساسين عن طريق الحليب وكما هو معروف فان آلية أيض وطرح الدواء غير كاملة التطور (٢٥) مما سوف يؤدي إلى زيادة تركيز الدواء وتراكمه في أنسجة الجسم المختلفة لصغار الرضع وخاصة عند تعرضها لمستويات عالية من العقار عن طريق الحليب وبالتالي حدوث التأثيرات السمية في الرضع، كما

قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالألبندازول وبجرعة (٣٠٠ ملغم/ كغم) قبل ساعة من حقنها بالأنتروفلوكساسين وبجرعة العالية (٤٨٠ ملغم / كغم).

ومما يؤكد التأثير الوقائي للألبندازول ضد السمية السلوكية العصبية للأنتروفلوكساسين في الرضع المعرضين له عن طريق الحليب هو الانخفاض المعنوي الكبير في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع الجسم للرضع من أمهات معاملة بالألبندازول (٣٠٠ ملغم/ كغم) قبل ساعة من حقنها بالأنتروفلوكساسين (٤٨٠ ملغم / كغم) في اليوم الثالث بالمقارنة مع الرضع المعرضين للأنتروفلوكساسين لوحده عن طريق الحليب.

نستنتج من دراستنا الحالية أن معاملة إناث الجرذان المرضعات مسبقاً بالألبندازول قد أدى الى وقاية الرضع من السمية التطورية والسلوكية العصبية للأنتروفلوكساسين.

شكر وتقدير

تم دعم البحث من قبل كلية الطب البيطري /جامعة الموصل.

المصادر

1. Elsheikh HA, Taha AW, Khalafallah AI, Osman IA. Diposition kinetics of enrofloxacin in sheep and goats following intravenous and intramuscular injection using a microbiological assay. Res Vet Sci. 2002;73:125-129.
2. Martínez M, Mcdermtt P, Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones : Aperspective for the use in domestic animals. Vet J. 2006;172:10-28.
3. Elmas M, Uney K, Yazar E, Karabacak A. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Angora rabbits. Res Vet Sci. 2007;82:242-245.
4. Araymayona JJ, Mora J, Fraile LJ. Penetration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk and pharmacokinetics of the drugs in lactating rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin. Vet J. 1996;19:122-126.
5. Haritova A, Lashev L, Pashov D. Pharmacokinetics of enrofloxacin in lactating sheep. Res Vet Sci. 2003;74:241-245.
6. Idowu OR, Peggins JO. Simple,rapid determination of enrofloxacin and ciprofloxacin in bovine milk and plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Pharm Biomed Anal. 2004;35:143-153.
7. Papich MG. Saunders hand book of veterinary drug.2nd ed,Saunders Elsevier, New York USA; 2007. p.236-237.
8. Lipsky AB, Baker AC. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on a new agents. Cli Infect Dis.1999;28:352-364.
9. Owens J, Ambrose PG. Pharmacodynamics of quinolones In: Nightingale CH, Murakawa T, Owens J. Antimicrobial Pharmacodynamics in theory and clinical practice, Marcel Dekker, Inc, New York USA; 2002. p.155-176.
10. Aiello SE. The Merck of Veterinary Manual. 8th ed., Merck and Co, Inc. Whitehouse Station, USA. N.J; 2005. p.2072-2074.
11. El-Sooud KA. Influence of albendazole on the disposition kinetics and milk antimicrobial equivalent activity of enrofloxacin in lactating goats. Pharmacol Res. 2003;48:389-395.
12. Reinemeyer G R, Courteny C H. Antinematodal Drug. In: Richard H A. (ed). Veterinary Pharmacology Therapeutics 8th ed. Blak Well Publishing Company. Iowa State Press USA; 2001. p.948-953.

للبنذازول ضد السمية التطورية للأنتروفلوكساسين في الرضع المعرضين له عن طريق الحليب والذي تسجل لأول مرة في دراستنا بالاعتماد على ما توصل اليه الباحث Asteinza وجماعته (٢٩) من أن عقار الألبندازول هو من المحفزات القوية لأنزيمات الكبد وذلك من خلال دراسة قاموا باجراها على الجرذان المعاملة بالألبندازول بجرعة (٥٠ ملغم /كغم، بالخلب) لمدة ٣ أيام متتالية أحدثت زيادة معنوية كبيرة في نشاط أنزيمات الايض الكبدية (Cytochrom P450(CYP من نوع CYP1A1-associated ethoxyresorufi O-deethylase) من (١٢,٩٨±٩١,٩٤ بيكومول بروتين/ ملغم x دقيقة) بالنسبة لمجموعة السيطرة (غير المعاملة) إلى (٣٤٧,٣±٥٩٧١,٩٥ بيكومول بروتين/ ملغم x دقيقة) في المجموعة المعاملة بالألبندازول بحيث كانت الزيادة في نشاط هذا النوع من الإنزيمات (EROD) بما يعادل ٦٥ ضعفا مقارنة بمجموعة السيطرة ويستمر تنشيط هذه الإنزيمات (CYP1A1-EROD) لفترة ١٢٠ ساعة بعد آخر معاملة بالعقار، وتدل هذه الزيادة الكبيرة على التحفيز القوي الذي يحدثه الألبندازول للإنزيمات المسؤولة عن ايض المركبات الدوائية ويمكن الاعتماد على هذه النتيجة التي توصلوا اليها (٢٩) في تفسير التأثير الوقائي للبنذازول ضد التأثيرات السمية التطورية للأنتروفلوكساسين في الرضع في دراستنا الحالية حيث أدى إعطاء الألبندازول للإناث الجرذان المرضعات قبل ساعة من حقن الأنتروفلوكساسين إلى احدث تحفيز قوي للإنزيمات (CYP 450) Cytochrom P450 في الكبد المسؤولة عن ايض الأنتروفلوكساسين مما يؤدي الى تحوله الى نواتج افضية يسهل طرحها خارج الجسم وبالتالي سوف تتخفض تراكيز العقار في انسجة جسم الأمهات المرضعات وبذلك سوف يقل عبور العقار عبر الحليب الى الرضع مما يؤدي الى وقائية الرضع من التأثيرات السمية التطورية للأنتروفلوكساسين.ومن الجدير بالذكر أن التأثير الوقائي للألبندازول ضد التأثيرات السمية التطورية للأنتروفلوكساسين في الرضع كانت معتمدة على جرعة الألبندازول المعامل بها المرضعات حيث كانت الجرعة (٣٠٠ ملغم/كغم) هي أفضل جرعة وقائية وذلك لبقاء جميع الرضع على قيد الحياة الى عمر الفطام وجاءت هذه النتيجة متفقة ايضا مع ما توصل اليه (٢٩) من إن شدة تحفيز (CYP1A1) الموجودة بالميكروسومات الكبدية كان معتمدا على الجرعة (Fold increase/dose) أي انه بزيادة جرعة الألبندازول سوف يزداد شدة تحفيز الإنزيمات وبالتالي سوف يزداد تحول الأنتروفلوكساسين الى نواتج افضية يسهل طرحها خارج جسم الأمهات المرضعات. كما يمكن تفسير التأثير الوقائي للبنذازول ضد السمية التطورية للأنتروفلوكساسين إلى احتمال تأثير الألبندازول في الحركية الدوائية للأنتروفلوكساسين المتمثلة في الانخفاض المعنوي في عمر نصف الطرح ومرافقا مع الانخفاض المعنوي في مستويات الأنتروفلوكساسين في الحليب (١١) مؤدية الى انخفاض تعرض الصغار الرضع الى الأنتروفلوكساسين عن طريق الحليب ومن ثم تقليل السمية التطورية للعقار المتمثلة في بقاء جميع الرضع على

22. Alcorn J, McNamra PJ. Acyclovir, ganciclovir, and zidovudine transfer in to rat milk. *Antimicrob Agen Chemother.* 2002;46(6):1831-1836.
23. Gerk PM, Oo CY, Paxton EW, Moscow JA, McNamara PJ. Interactions between cimetidine, nitrofurantoin, and probenecid active transport into rat milk. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:175-180.
24. Gerk PM, Hanson L, Neville MC, McNamara PJ. Sodium dependence of nitrofurantoin active transport across mammary epithelia and effects of dipyridamole, nucleosides and nucleobases. *Pharmac Res.* 2002;19(3):299-305.
25. Fraile LJ, Martinez C, Aramayona JJ. Limited capacity of neonatal rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin. *Vet J.* 1997;19(4): 7-162.
26. Briggs GC. Teratogenicity and Drug in Breast Milk. In: Yong, L. Y. and Koda-Kimble, M.A.(eds). 6th ed., Applied Therapeutic, Inc. Vancouver, WA Canada; 1995;45:1-4.
27. Channa MA, Janjua MZ. Effect of ciprofloxacin on fetal hepatocytes. *J Pak Med Asso.* 2003;53:448-450.
28. Hood RD, Rousseaux CG, Blakley PM. Embryo and fetus, In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig A.(eds). *Hand Book of Toxicologic Pathology.*, 2nd ed. A Harrcourt Science and Technology Company, Academic Press California USA; 2001. p.895-932.
29. Asteinza J, Camacho-Carranza R, Reyes RE, Dorado-Gonzalez V, Espinosa-Aguirre JJ. Induction of cytochrome p450 enzymes by albendazole treatment in rat. *Environ. Toxicol Pharmacol.* 2000;9:31-37.
13. Mitchell MA. Therapeutic review of enrofloxacin. *J Exo Pet Med.* 2006;15(1):66-69.
14. Fligel SB, Vazquez DM, Watson SJ, Neal CR. Effect of tapering neonatal dexamethasone on rat growth, neurodevelopment, and stress response. *Am J Physiol Regul Comp Physiol.* 2001;282:55-63.
15. Kohn DF, Barthold SP. *Biology and Diseases of Rats.* In: Fox JG. editor. *Labrotory Animal Medicine.* Academic Press., Inc. (London) Ltd UK;1984. p.95-97.
16. Pourgholami MH, Woon L, Almajd R, Akhler J, Bowery P, Morris DL. In vitro and in vivo suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. *Canc lett.* 2001;165:43-49.
17. De Liguoro M, Longo F, Brambilla G, Cinquina A, Bocca A, Lucisano A. Distribution of anthelmintic drug albendazole and its major metabolites in ovine milk and milk products after a single oral dose. *J Dair Res.* 1996;63:533-542.
18. Mohammad FK. Assessment of behavioral, neurochemical and development effects in developing rats, following utero exposure to non teratogenic level of 2-4-D and 2,4,5.T. [dissertation]. Columbia: University of Missouri at Columbia;1984.50p.
19. Bruning JL, Kintz BL. *Computation and handbook of Statistics.* Scott, Foresman and Co, Glenview, Illinois USA; 1977. 45p.
20. Runyon RP. *Non parametric statistic: Acontemporary Approach.* Addison-Wesley Publishing Co., Masschusetts. USA; 1977. p.42-44, 83-87.
21. Kari FW, Weaver R, Neville MC. Active transport of nitrofurantoin across the mammary epithelium in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280:664-668.