

تأثير الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين في عدد من القيم الكيميائية الحياتية والدموية في الجرذان

نشأت غالب مصطفى

فرع الفلسفة والكيمياء الحياتية والأدوية - كلية الطب البيطري

جامعة الموصل - الموصل / العراق

تاريخ الاستلام تاريخ القبول

2005/3/14 2005/9/18

ABSTRACT

Oxytetracycline is the most important used antibiotic in the field of treatment of infectious animal diseases, therefore we perform this research to study the effects of this important antibiotic on some biochemical and hematological parameters . Twenty eight adult male albino rats were used, which divided into four groups (7 rats for each group) : control group: was injected with distilled water , group 2 was given normal dose (100mg/kg of B.W) group 3 was given high dose (500mg/kg of B.W) group 4 was given very high dose (1000mg/kg of B.W). Oxytetracycline was injected daily for three days, and in the fourth day hemoglobin concentration and PCV% were estimated , Serum was separated and S.Glucose , S. Cholesterol , and S. Urea were determined using Kits (Randox Co. England made) . Results show insignificant effects of normal dose except a decrease in S.Cholesterol . The high dose produce a significant increase in S.Glucose and decrease in S. Cholesterol without any effect on other parameters .Injection of very high dose of Oxytetracycline cause a decrease in S. Cholesterol, Hb and PCV , with an increase in S. Glucose and S. Urea levels , we conclude that Oxytetracycline has obvious effect on both biochemical and hematological values, and this effect is more clear by increasing the dose of Oxytetracycline .

الخلاصة

نظراً لأهمية الأوكسي تتراسايكلين كمادة دوائية ولعدم وجود بحوث كافية تهتم بتأثيرات هذا المضاد الحيوي لذلك تم إجراء هذه البحث لدراسة تأثير هذا الدواء في عدد من القيم الكيميائية الحيوية المهمة ، حيث تم استعمال (28) من ذكور الجرذان المختبرية البيض البالغة وقسمت على أربع مجموعات ، في كل مجموعة (7) جرذان ، المجموعة الأولى هي مجموعة السيطرة . وعوملت المجموعة الثانية بجرعة (100 ملغم/كغم من وزن الجسم) والمجموعة الثالثة بجرعة (500 ملغم/كغم من وزن الجسم) والمجموعة الرابعة بجرعة (1000 ملغم/كغم من وزن الجسم) من الأوكسي تتراسايكلين الذي تم حقنه يومياً بالعضل ولمدة ثلاثة أيام . وفي اليوم الرابع تم قياس مستوى الكلوكوز والكوليسترول واليوريا في مصل الدم فضلاً عن تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة PCV. وبينت نتائج التحليل الإحصائي أن الجرعة الأولى (الاعتيادية) أدت الى خفض معنوي في مستوى الكوليسترول ولم يكن تأثيرها واضحاً على مستوى باقي القياسات ، أما الجرعة الثانية (العالية) فقد أدت الى ارتفاع طفيف على مستوى الكلوكوز مع انخفاض في مستوى الكوليسترول. أما الجرعة الثالثة (العالية جداً) فقد أدت الى انخفاض كبير في مستوى الكوليسترول والى ارتفاع في مستوى الكلوكوز واليوريا وانخفاض في تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة. وكانت هذه التغييرات كلها معنوية تحت مستوى احتمالية ($0.05 > P$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ونستنتج من ذلك بان للأوكسي تتراسايكلين تأثير واضح على القيم الكيميائية الحيوية والدموية قيد الدراسة ويبدو هذا التأثير أوضح عند زيادة جرعة الأوكسي تتراسايكلين.

المقدمة

يعد الأوكسي تتراسايكلين من أكثر المضادات الحيوية استعمالاً في مجال علاج الحيوانات المصابة بالأمراض المعدية وفي دراسة أجريت في محافظة نينوى خلال الأعوام 1988-1991 وجد أن أكثر المضادات الحيوية استعمالاً في المجترات هو الأوكسي تتراسايكلين (1) ينتمي الأوكسي تتراسايكلين الى مجموعة التتراسايكلينات Tetracyclines التي تعد من المضادات الحيوية واسعة الطيف Broad spectrum antibiotics وتملك نواة تتكون من أربع حلقات (2) وتنتجها بكتريا *Streptomyces rimosus*. ومن صفاته الطبيعية أنه عديم الرائحة وذو لون أصفر ويزوب في الماء بدرجة قليلة وله فعل مضاد لمعظم البكتريا السالبة والموجبة لصبغة كرام G+ and G- Bacteria وكما ان له فعالية ضد المايكوبلازما Mycoplasma والركتسيا

Rickettsia والكلاميديا Chlamydia والأميبا Amebae والمايكوبكتريا Mycobacteria والأوالي الطفيلية Protozoa والسبايروكيّتا Spirochetes ولكن فعاليته تكون ضعيفة جداً ضد الفطريات (3). إن معظم التتراسايكليينات صعبة الامتصاص من القناة الهضمية لذلك تعطى عن طريق الحقن وبعد الاعطاء تنتوزع داخل الجسم على نحو واسع وتتركز في الكبد والطحال والعظام والاسنان ويتم طرحها عن طريق البول والبراز وتتراكم في الجسم عند وجود قصور كلوي 0 إن آلية عمل الأوكسي تتراسايكلين تتم بتنشيط صنع البروتين بالارتباط مع الرايبوسوم 30 S Ribosome مما يمنع تكون معقد الحامض الأميني الحامض النووي الرايبوزي الناقل tRNA وبذلك لا تتكون السلسلة الببتيدية ويتوقف صنع البروتين وبالتالي يتوقف نمو هذه البكتريا (4). وكما تتركز المادة الدوائية داخل الخلايا البكتيرية فان هذه العملية لاتحدث في خلايا المضيف ، وان عملية صنع البروتين في خلايا المضيف أقل تأثراً بفعل الأوكسي تتراسايكلين من صنع البروتين في الخلايا البكتيرية (5).

ويؤدي العلاج مدة طويلة بالأوكسي تتراسايكلين الى تغييرات في خلايا الدم ويسبب أذى للكبد والكلى وتكون هذه التغييرات أكثر وضوحاً في حالة الحمل (6) كما تلاحظ زيادة تركيز النتروجين غير البروتيني في مصل الدم Serum non protein nitrogen (S.NPN) ثم حدوث اضطراب في توازن النتروجين في الجسم Negative nitrogen balance ولمعرفة تأثير الأوكسي تتراسايكلين وبالجرع العالية على بعض القياسات المهمة والتي لها علاقة وثيقة بتأثيرات المادة الدوائية قيد الدراسة تم قياس القيم الكيميائية الحياتية (مستوى الكولستيرول والكلوكوز واليوريا في مصل الدم) والقيم الدموية (تركيز الهيموكلوبين ونسبة الخلايا الدموية المرصوة) في الجرذان البالغة.

مواد وطرائق العمل

تم استخدام ذكور الجرذان المختبرية البيض البالغة Adult white albino rats اذ استخدم (28) جرذاً وقسمت إلى أربع مجموعات تضم كل مجموعة (7) جرذان وكما يأتي :

1. المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) - وهي جرذان سليمة وحقنت الماء المقطر .
2. المجموعة الثانية - وحقنت بالجرعة الاعتيادية من الأوكسي تتراسايكلين (100ملغم/كغم من وزن الجسم) .
3. المجموعة الثالثة - وحقنت بالجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين (500ملغم/كغم من وزن الجسم) .

4. المجموعة الرابعة - وحقت بالجرعة العالية جداً من الأوكسي تتراسايكلين (1000 ملغم/كغم من وزن الجسم) .

وضعت حيوانات المجموعات الأربع في أقفاص بلاستيكية كبيرة - كل مجموعة على حدة - وعولمت تحت نفس الظروف من درجة حرارة وإضاءة (إذ كانت درجة حرارة الغرفة 25م وعدد ساعات الاضاءة والظلام 12/12 ساعة) وكان الماء والغذاء يقدم لها بوفرة *ad libitum* وكانت الجرذان تبدو سليمة ظاهرياً وبحالة صحية جيدة . حققت مجموعة السيطرة بالماء المقطر بحجم مساو لحجم الدواء في باقي المجموعات - أما المجموعات الثلاث الأخرى فقد تم حقنها بمستحضر الأوكسي تتراسايكلين بتركيز 20% (والمصنع من قبل شركة Bayer) تم حقن المادة الدوائية بالعضل لمدة ثلاثة أيام (7) وحسب الجرعة المبينة لكل مجموعة وفي اليوم الرابع تم سحب الدم من وريد منظمة العين الداخلية - Retro-ocular vein وذلك بعمل جرح بسيط باستعمال أنبوبة شعرية تحوي مانع التخثر الهيبارين ، وتم الحصول على حوالي 3 مل من الدم (8) ومباشرة تم تقدير تركيز الهيموكلوبين Hb باستخدام عدة القياس الجاهزة Kit من صنع شركة Radox الأنكليزية وفقاً لـ Tietz (8) وتم قياس حجم الخلايا المرصوصة PCV بوضع الأنابيب الشعرية بعد اغلاق أحد طرفيها بالطين الاصطناعي - في جهاز الطرد المركزي الخاص بـ PCV وبسرعة 12000 xg ولمدة 5 دقيقة ثم أخذت قراءة كل أنبوبة شعرية بوضعها على المسطرة الخاصة بهذا الاختبار ، وفقاً لـ Williams et al (9) . تم بعد ذلك فصل المصل بنبذ الدم مباشرة ثم قدر مستوى الكلوكوز ومستوى الكوليسترول ومستوى اليوريا باستخدام عدة القياس الجاهزة Kit من صنع شركة Radox الأنكليزية وفقاً لـ Tietz (8).

تم تصميم التجارب وفقاً للتصميم العشوائي الكامل Factorial Experimental Completely Randomized design (CRD) وذلك لمعرفة تأثير الجرع المختلفة من الأوكسي تتراسايكلين على مستوى القيم المدروسة في هذا البحث . وقد استخدم تحليل التباين Analysis of variance واختبار T (T-test) عند مستوى احتمالية ($0.05 > \alpha$) وفقاً لـ Steel and Torrie (10) وذلك لاختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات الحسابية ومعرفة الخطأ القياسي $\text{Mean} \pm \text{S.E}$.

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وكما موضح في الجدولين (1) و(2) ما يأتي :

1. مستوى الكوليسترول :

أدى حقن الجرعة الاعتيادية من الأوكسي تتراسايكلين الى خفض معنوي في مستوى الكوليسترول (4.9 ± 57.3 ملغم / 100مل) كما أن الجرعة العالية والعالية جدا أدتا الى خفض مستوى الكوليسترول وبشدة أكثر (9.5 ± 53.9 ملغم / 100مل) و (6.0 ± 44.0 ملغم / 100مل) على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة (8.1 ± 69.6 ملغم / 100مل) ، حيث أنه بزيادة الجرعة المعطاة يكون انخفاض مستوى الكوليسترول أكثر وهذا يتفق مع محمد (7) وقد يكون السبب في ذلك مشابها لطريقة المضاد الحيوي النيومايسين Neomycine في خفض مستوى الكوليسترول في الدم وذلك باحداث تغييرات في فلورا الأمعاء والتي بدورها تزيد من طرح الأحماض الصفراوية وبالتالي خفض مستوى الكوليسترول في الدم (11) وذكر Benzo (12) أن إعطاء الفئران الأوكسي تتراسايكلين لعدة أيام يؤدي الى ارتفاع مستوى الشحوم الكبدية Haptic lipids.

2. مستوى الكلوكوز :

من الجدول (1) نجد أن مستوى الكلوكوز في مصل الدم لم يتأثر بشكل ملحوظ عند الحقن بالجرعة الاعتيادية (3.9 ± 74.6 ملغم / 100مل) بينما حدث ارتفاع يسير في مستوى الكلوكوز (5.1 ± 80.5 ملغم / 100مل) عند الحقن بالجرعة العالية ، وكان الارتفاع أشد (4.5 ± 98.7 ملغم / 100مل) عند الحقن بالجرعة العالية جدا ، مقارنة بمجموعة السيطرة (4.8 ± 76.0 ملغم / 100مل). وقد يكون سبب الارتفاع في مستوى الكلوكوز ناتجا من تحفيز عملية حل الكلايكوجين Glycogenolysis وتقليل مستوى خميرة تصنيع الكلايكوجين Glycogen synthetase من قبل الأوكسي تتراسايكلين كما أشار الى ذلك Benzo (12).

3. مستوى اليوريا :

نلاحظ من الجدول (1) أن مستوى اليوريا لم يتأثر على نحو واضح عند الحقن بالجرعة الاعتيادية من الأوكسي تتراسايكلين (3.0 ± 24.1 ملغم / 100مل) مقارنة بمجموعة السيطرة (4.9 ± 22.5 ملغم / 100مل) في حين كان الارتفاع في مستوى اليوريا معنويا (35.6 ± 6.4 ملغم / 100مل) عند الحقن بالجرعة العالية وكان الارتفاع أكثر (7.1 ± 48.1 ملغم / 100مل) عند الحقن بالجرعة العالية جدا . ومن المعروف أن الأوكسي تتراسايكلين يكون تأثيره كبيرا -خصوصا في الجرعة العالية- على الكلى ووظيفتها ومعلوم أن التسمم الكلوي وعجز الكلى Renal intoxication and failure من العلامات الرئيسية للتسمم بالأوكسي

تتراسايكلين اذ ينتج نخرأ في ظهارة الجهاز البولي وتتكون قوالب في النبيبات الكلوية tubular casts (1) كما تعد الكلى الطريق الرئيس لطرح الأوكسي تتراسايكلين من الجسم وأن الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين تؤدي الى اضطراب في توازن النتروجين وزيادة في تركيز النتروجين غير البروتيني NPN في مصل الدم (13).

4. تركيز الهيموكلوبين Hb وحجم الخلايا المرصوصة PCV :

نلاحظ من الجدول (2) أن كلاً من تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة لم يتأثر مستواهما على نحو ملحوظ عند الحقن بالجرعة الاعتيادية (1.52 ± 14.61 غم 100\ مل) و (3.7 ± 37.0 %) وبالجرعة العالية (0.76 ± 16.10 غم 100\ مل) و (2.5 ± 40.0 %) لتركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة الى خفض معنوي في تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة (0.31 ± 15.08 غم 100\ مل) و (2.1 ± 38.0 %) في حين أدى حقن بالجرعة العالية جداً الى خفض معنوي في تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة (0.62 ± 10.05 غم 100\ مل) و (4.1 ± 30.0 %) مقارنة بمجموعة السيطرة وكما موضح في الجدول (2) وربما كان السبب في ذلك يعود الى التأثير السمي للجرعة العالية جداً من الأوكسي تتراسايكلين التي تؤدي الى حدوث أضرار في أعضاء متعددة في الجسم ومنها الكلى والكبد وخلايا الدم البيض WBC وكريات الدم الحمر RBC كما ذكر ذلك Booth et al. (5) فضلا عن أن الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين لها فعل مضاد لعملية البناء الأيضي Antianabolic effect وهذا بدوره يقلل من صنع البروتين والخلايا ومنها خلايا الدم الحمر (5) لذلك نلاحظ حدوث انخفاض في تركيز الهيموكلوبين في الجرعة العالية جدا أما مستوى حجم الخلايا المرصوصة فيكون تابعا في الغالب للتغيير الذي يحدث في تركيز الهيموكلوبين .

الجدول (1) يوضح تأثير الجرع المختلفة من الأوكسي تتراسايكلين على مستوى الكولستيرول والكلوكوز واليوريا في مصل الدم * (Mean ± S.E)

مستوى اليوريا في مصل الدم (mg/dl)	مستوى الكلوكوز في مصل الدم (mg/dl)	مستوى الكولستيرول في مصل الدم (mg/dl)	
ج 4.9±22.5	ج 4.8±76.0	ج 8.1±69.6	المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة)
ج 3.0±24.1	ج 3.9±74.6	ب 4.9±57.3	المجموعة الثانية (مجموعة الجرعة الاعتيادية)
ب 6.4±35.6	ب 5.1±80.5	ب 9.5±53.9	المجموعة الثالثة (مجموعة الجرعة العالية)
أ 7.1±48.1	أ 4.5±98.7	أ 6.0±44.0	المجموعة الرابعة (مجموعة الجرعة العالية جدا)

- الحروف المختلفة في العمود الواحد تدل على وجود فروق معنوية تحت مستوى الاحتمالية (0.05>أ)

* كل مجموعة هي لسبعة مكررات من الجرذان

الجدول (2) يوضح تأثير الجرع المختلفة من الأوكسي تتراسايكلين على تركيز الهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة في مصل الدم * (Mean ± S.E)

حجم الخلايا المرصوصة (%)	تركيز الهيموكلوبين (g/dl)	
ج 2.1±38	ج 0.31±15.8	المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة)
ج 3.7±37	ج 1.52±14.61	المجموعة الثانية (مجموعة الجرعة الاعتيادية)
ج 2.5±40	ج 0.76±16.1	المجموعة الثالثة (مجموعة الجرعة العالية)
أ 4.1±30	أ 0.62±10.05	المجموعة الرابعة (مجموعة الجرعة العالية جدا)

- الحروف المختلفة في العمود الواحد تدل على وجود فروق معنوية تحت مستوى الاحتمالية (0.05>أ)

* كل مجموعة هي لسبعة مكررات من الجرذان

المصادر

1. محمد ، فؤاد قاسم ؛ الخفاجي ، نزار جبار. علم السموم البيطرية ، الطبعة الأولى ، جامعة الموصل (2001).
2. Tripathi K.D., Essentials of medical pharmacology, 1st ed. Jaype brothers, New Delhi (1986).
3. الخياط ، علي عزيز ؛ حنيفة مرسي ، عيسى ؛ شحاتة ، عبد الرزاق عبد اللطيف. علم الأدوية والسموم البيطرية ، الطبعة الأولى ، وزارة التعليم العالي ، العراق.
4. Sand M.A. and Mandell G.L., Goodman and Gillmans The pharmacological basis of therapeutics. Gillman A.G., Goodman L.S., Rall T.W. , Murad F.,(ed.) 7th ed. McMillan publishing Co. New York (1985).
5. Booth N.H. , Jones L.M. , McDonald L.E., Veterinary pharmacology and therapeutics, 8th ed. The Iowa State Univ. Press : 832- 834 (2001).
6. Laurence D.R. and Bennet P.N., Clinical pharmacology. 7th ed. Churchill livingstone, Edinburg (1992).
7. محمد ، اسماعيل حسن. رسالة ماجستير ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل (1998).
8. Tietz N.W., Fundemental of clinical chemistry, 3rd ed., Carl, A.B., Edward, R.A. (ed.), W.B. Saunders Co. (1999).
9. William J.W. , Bentler E., Eruler A.J. , Lictman M.A., Hematology, McGraw-Hill Co. London (1983).
10. Steel R.G. and Torrie J.H., Principles and procedures of statistics, 2nd ed., McGraw-Hill Co. (1980).
11. Pauletti R. and Fumagalli R., Drugs acting on blood lipids. Fundemental of biochemical pharmacology, Baiq, Z.M., (ed.), 1st ed., Oxford (1971).
12. Benzo C.A., Biochem. Med. Biol., 37(1):42-50 (1987).
13. Bush M. , Stoskopf M.K. , Raath J.P. and Papich M.G., J. Zoo Wildlife Med. (31) : 41-46 (2000).