

## تأثير الجرعة الواطئة والعالية للأوكسي تتراساكلين على بعض الجوانب الكيميائية والحياتية والدموية في عجول التسمين

إسماعيل حسن محمد

كلية الطب البيطري / جامعة الموصل / العراق

تاريخ الاستلام تاريخ القبول

2005/6/25 200/10/24

### ABSTRACT

The aim of present study was to study the effect of low and high dose of oxytetracycline on some biochemical profiles and hematological values in fattening calves. The study comprised 20 animals which were subdivided into two groups according to the dose of oxytetracycline that injected intramuscularly (i.m.). the first group was injected by a low dose of 10 mg/kg body weight (B.W), while the second group with a high dose of 20mg/kg B.W, once a day for sequence 3 days. Blood samples were drawn before injection and after 2,5,12, and 24 hours of injection. Serum glucose, cholesterol urea, and hemoglobin (Hb) levels and packed cell volume (PCV) were measured. There was no significant effects of low dose on all investigations while high dose exhibits a significant effects on all parameters especially on third day of injection. There was a significant decrease in glucose, cholesterol , Hb levels and PCV, and an increase in urea level.

### الخلاصة

يهدف هذا البحث إلى معرفة تأثير الجرعة الواطئة والعالية للأوكسي تتراسايلين على بعض جوانب الكيمياء الحياتية والدموية في عجول التسمين . تناول البحث 20 حيوانا قسمت إلى مجموعتين اعتمادا على جرعة الأوكسي تتراسايلين المحقونة بالعضلة. المجموعة الأولى حقنت بالجرعة الواطئة 10ملغم / كغم وزن الجسم بينما المجموعة الثانية بالجرعة العالية 20 ملغم / كغم وزن الجسم مرة واحدة باليوم ولمدة ثلاثة أيام متتالية . سحب الدم قبل إعطاء الجرعة وبعد 2, 5, 12, و 24 ساعة من إعطاء الجرعة. تم قياس مستوى الكلوكوز ، الكولسترول و اليوريا والهيموكلوبين وحجم الخلايا المرصوصة . لم تظهر الجرعة الواطئة تأثيرا معنويا على كل الفحوصات بينما أظهرت الجرعة العالية تأثيرا معنويا على كل المقاييس وخاصة في اليوم الثالث من الحقن . هنالك انخفاض معنوي في مستوى الكلوكوز و الكولسترول و الهيموكلوبين وحجم الكريات المرصوصة وارتفاع في مستوى اليوريا في مصل الدم .

## المقدمة INTRODUCTION

يعد الأوكسي تتراساكيلين من المضادات الحيوية شائعة الإستعمال في مجال الطب البيطري إذ هو من المضادات الحيوية واسعة الطيف broad sepctrum antibiotics ويستخدم في أنواع عديدة من الحيوانات ( Aiello , 1998 ) .

الأوكسي تتراساكيلين سهل الإمتصاص و التوزيع إلى معظم أنحاء الجسم فهو يعبر عدداً من الحواجز الحيوية و يصل إلى الموقع المصاب و يحدث التأثير المطلوب ( Brander *et al.* , 1982 ) .

يعمل الأوكسي تتراساكيلين على تثبيط صنع الجراثيم للبروتين ( Merle *et al.* , 1995 ) من خلال إرتباطه بـ 30 S ribosome و هذا يمنع تكون معقد الحامض الأميني و tRNA الناقل و بذلك لا تتشكل السلسلة الببتيدية و يتوقف صنع البروتين ثم يتوقف نمو الجراثيم ( Sand and mandell , 1985 ) ، ( Mikota and Plumb , 2003 ) .

لقد وجد أن إعطاء الأوكسي تتراساكيلين بجرعته العلاجية للأصحاء ( الإنسان ) يؤدي إلى خفض غير معنوي في مستوى كلوكوز الدم ( Sen and Mukerjee , 1969 ) و يؤدي إلى تقليل كفاءة الجراثيم ( عند الإعطاء الفموي ) في الأمعاء من حيث تحويل الكوليسترول إلى كوبروستانول coprostanol و كوبروستانون coprostanone مع قلة كمية الستيرويدات المتعادلة المؤسثرة esterified neutral sterols التي تظهر مع البراز ، و لم يلاحظ أن ذلك يؤثر في مستوى الكوليسترول و ثلاثي الكليسيريد Triglyceride في الدم ( Korpela *al.* , 1984 ) .

إن العلاج مدة طويلة بالأوكسي تتراساكيلين يسبب تغيرات في خلايا الدم فضلاً عن أذى الكبد و الكلى ، كما يلاحظ كذلك زيادة تركيز النتروجين غير البروتيني في مصل الدم serum NPN ثم اضطراب توازن النتروجين في الجسم ( Gabuzada *et al.* , 1958 ) negative nitrogen balance .

## المواد و طرائق العمل

## MATERIAL AND METHODS

تناولت الدراسة (20) عجلاً سليماً من عجول التسمين المحلية بأعمار تقارب السننتين وبأوزان تقارب الـ (200) كغم للعجل الواحد ، وزعت على مجموعتين و كالآتي :

1- المجموعة الأولى عددها (10) عجول ، سحب الدم منها لإتخاذها عينات سيطرة و عولمت بعد سحب الدم مباشرة بالأوكسي تتراسايكلين 20% Almycin من إنتاج شركة Norbrook بجرعة 10 ملغم / كغم من وزن الجسم حقناً بالعضل مرة واحدة في اليوم مدة ثلاثة أيام متتالية ( Aiello , 1998 ) و عدت هذه المجموعة مجموعة الجرعة الواطئة .

2- المجموعة الثانية عددها (10) عجول ، سحب الدم منها لإتخاذها عينات سيطرة و عولمت بعد سحب الدم مباشرة بالأوكسي تتراسايكلين 20% Almycin من إنتاج شركة Norbrook بجرعة 20 ملغم / كغم من وزن الجسم حقناً بالعضل مرة واحدة في اليوم مدة ثلاثة أيام متتالية ( Aiello , 1998 ) و عدت هذه المجموعة مجموعة الجرعة العالية .

سحب الدم من الوريد الوداجي لكل العجول قبل أول معاملة بالأوكسي تتراسايكلين مباشرة كما ذكر سابقاً لإتخاذها عينات سيطرة وبعد ساعتين وخمس ساعات و 12 ساعة و 24 ساعة من المعاملة بالأوكسي تتراسايكلين في كل يوم . قدر مستوى الكلوكونز ( ملغم / 100 مل ) في مصل الدم بإستخدام عدة المحاليل الجاهزة ( Radox kit ) ومستوى الكوليسترول ( ملغم / 100 مل ) في مصل الدم بإستخدام عدة المحاليل الجاهزة ( Biomerieux kit ) ومستوى الهيموكلوبين ( غم / دل ) بإستخدام عدة المحاليل الجاهزة من صنع شركة Radox الإنكليزية المنشأ وفقاً لـ ( Tietz , 1982 ) ، وقدر حجم الخلايا المرصوصة PCV % وفقاً لـ ( William et al . , 1993 ) ، وقدر مستوى اليوريا ( ملغم / دل ) بإستخدام عدة المحاليل الجاهزة من صنع شركة Radox الإنكليزية المنشأ وفقاً لـ ( Tietz , 1982 ) . صممت التجارب وفقاً للتصميم العشوائي الكامل ( CRD ) Factorial Experimental Completely Randomized Design ، وقد أستخدم تحليل التباين analysis of variance وإختبار T ( T- Test ) عند مستوى إحتتمالية (  $p < 0.05$  ) وفقاً لـ ( Steel and Tooier , 1980 ) وذلك لإختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات الحسابية ومعرفة الخطأ القياسي  $Mean \pm S.E$  .

## النتائج والمناقشة

## RESULTS AND DISCUSSION

أظهرت نتائج البحث في اليوم الثالث أن الجرعة الواطئة بالأوكسي تتراساكلين لم تؤثر على الفحوصات الكيمياوية والدموية كما هو بالجدول ( 1 ، 2 ، 3 ) .

الجدول (1) : تأثير الجرعة الواطئة ( 10 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الأول

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكون المصلي ( ملغم/دل )	2.46 ± 57	1.68±60	1.78±54	2.34±55	2.49±56
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	1.20±162	1.85±154	1.51±157	1.81±160	1.64±166
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	1.26±24	1.03±21	0.77±26	1.20±24	0.99±22
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.52±10	0.61±11	0.60±11	0.82±11	0.76±10
حجم الخلايا المرصوصة %	1.57±30	1.83±33	2.06±33	2.46±33	2.30±30

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

الجدول (2) : تأثير الجرعة الواطئة ( 10 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الثاني .

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكون المصلي ( ملغم/دل )	2.46 ± 57	1.75 ± 58	1.94±56	2.25±60	1.66±60
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	1.20±162	2.92±151	1.84±154	1.83±157	2.51±161
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	1.26±24	0.85±22	1.20±23	1.31±24	1.62±24
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.52±10	0.48±9	0.61±9	0.76±9	0.68±10
حجم الخلايا المرصوصة %	1.57±30	1.44±27	1.84±27	2.28±27	2.05±30

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

الجدول (3) : تأثير الجرعة الواحدة ( 10 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الثالث .

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكون المصلي ( ملغم/دل )	2.46 ± 57	1.72 ± 50	2.14±49	1.84±51	2.13±53
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	1.20±162	2.51±149	2.08±152	2.18±154	2.27±158
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	1.26±24	0.63±27	0.96±26	1.36±26	1.20±24
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.52±10	0.27±7	0.43±8	0.47±9	0.61±9
حجم الخلايا المرصوفة %	1.57±30	0.80±24	0.96±24	1.76±27	1.61±27

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

بينما كان هناك تأثير معنوي للجرعة العالية على جميع الفحوصات في اليوم الثالث ، كما موضح بالجدول ( 4 ، 5 ، 6 ) .

الجدول (4) : تأثير الجرعة العالية ( 20 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الأول .

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكون المصلي ( ملغم/دل )	1.45±60	1.26±55	1.28±52	1.72±53	1.78±55
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	2.47±140	2.50±137	3.76±139	2.34±135	2.63±141
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	0.87±20	-0.98±22	1.13±20	1.04±18	1.13±23
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.57±11	0.52±12	0.63±11	0.63±10	0.58±11
حجم الخلايا المرصوفة %	1.73±33	1.57±36	1.92±33	1.92±30	1.89±33

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

الجدول (5) : تأثير الجرعة العالية ( 20 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الثاني .

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكوز المصلي ( ملغم/دل )	1.45±60	1.23±51	1.33±44	1.42±48	1.75±53
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	2.47±140	0.85±126	1.30±128	1.64±131	1.09±133
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	0.87±20	1.03±25	0.94±26	1.28±25	0.84±22
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.57±11	0.36±9	0.44±9	0.57±10	0.69±10
حجم الخلايا المرصوصة %	1.73±33	1.17±27	1.77±27	1.97±30	1.23±30

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

الجدول (6) : تأثير الجرعة العالية ( 20 ملغم / كغم من وزن الجسم ) من الأوكسي تتراساكلين في عدد من الجوانب الكيمياء الحياتية و الدموية في عجول التسمين المحلية في اليوم الثالث .

القياسات	السيطرة العدد=10	2 ساعة من الحقن	5 ساعة من الحقن	12 ساعة من الحقن	24 ساعة من الحقن
مستوى الكلوكوز المصلي ( ملغم/دل )	1.45±60	1.63±46*	1.35±47*	1.56±49*	2.49±52
مستوى الكوليسترول المصلي ( ملغم/دل )	2.47±140	3.13±119*	2.75±122*	2.98±124*	2.92±127
مستوى اليوريا المصلي ( ملغم/دل )	0.87±20	1.24±27*	1.69±28*	1.34±27*	0.91±24
مستوى الهيموكلوبين ( غم/دل )	0.57±11	0.31±6*	0.29±6*	0.49±7	0.50±9
حجم الخلايا المرصوصة %	1.73±33	0.64±18*	0.57±18*	1.33±21*	0.98±27

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

\* القيمة تختلف معنوياً عن مجموعة السيطرة عند مستوى إحصائية أقل من 0.01

الاختلاف بين تأثير الجرعة الواطئة والعالية هو أن الجرعة العالية تسمح ببقاء الأوكسي تتراساكلين في الدم لفترة أطول مما عليه الجرعة الواطئة مما يسمح للأوكسي تتراساكلين بإظهار تأثيره المعنوي ( Bush , 2002 ) .

التأثير المعنوي للجرعة العالية على كافة الفحوصات في اليوم الثالث ( جدول 6 ) :

## 1- مستوى الكلوكوز :

أدى إعطاء الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين إلى خفض مستوى الكلوكوز في مصل الدم (  $P < 0.05$  ) مقارنة بمجموعة السيطرة ، و ظهر هذا الإنخفاض بعد ساعتين و خمس ساعات و إثنتي عشرة ساعة من إعطاء الأوكسي تتراسايكلين ، و قد يعود السبب في ذلك إلى تنشيط الأوكسي تتراسايكلين لخميرة صنع الكلاوجين Glycogen synthetase ، و تثبيطه لعملية حل الكلايوجين Glycogenolysis ( Benzo , 1987 ) ، و في تجارب خارج الجسم أجراها ( Dalp et al . , 1983 ) على مجموعة من الفئران السمينة من نوع ( ob / ob ) تبين أن المعاملة بالأوكسي تتراسايكلين تؤدي إلى ظهور إستجابة عالية و جيدة من الجزر البنكرياسية المعزولة للمواد المحفزة على إفراز هذه الجزر مقارنة بتلك غير المعاملة بالأوكسي تتراسايكلين .

## 2- مستوى الكوليسترول :

أظهرت الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين خفضاً معنوياً (  $P < 0.05$  ) في مستوى الكوليسترول بعد مرور ساعتين و خمس ساعات و إثنتي عشرة ساعة من الحقن الأخير مقارنة بمجموعة السيطرة و هذا يتفق مع محمد ( 1998 ) ، و قد يعود السبب في ذلك إلى أن الأوكسي تتراسايكلين قد يشبه المضاد الحيوي نيوماسين Neomycin في خفض كوليسترول الدم وذلك بإحداث تغييرات في فلورا الأمعاء تزيد بدورها من طرح الأحماض الصفراوية acid out put Bile مما يؤدي الى خفض مستوى الكوليسترول في الدم ( Paoletti and Fumalli , 1971 ) .

## 3 - مستوى اليوريا :

ارتفع مستوى اليوريا معنوياً (  $P < 0.05$  ) في مصل الدم بعد مرور ساعتين و خمس ساعات و إثنتي عشرة ساعة من حقن الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين مقارنة بمجموعة السيطرة ، و قد يعزى ذلك إلى أن الأوكسي تتراسايكلين يؤثر في الكلى ثم في طرح اليوريا إلى خارج الجسم ( محمد و الخفاجي ، 2001 ) ، كما يعد طرح عن طريق الكلى الطريق الرئيس للطرح للأوكسي تتراسايكلين ( Kunin and Finland , 1961 ) كذلك تؤدي الجرعة العالية من الأوكسي تتراسايكلين إلى اضطراب توازن النتروجين Negative nitrogen balance و زيادة تركيز NPN في مصل الدم .

#### 4 - مستوى الهيموكلوبين و حجم الخلايا المرصوصة :

أظهرت الجرعة العالية من الأوكسي تتراساكلين إنخفاضاً معنوياً (  $P < 0.05$  ) في مستوى الهيموكلوبين و حجم الخلايا المرصوصة مقارنة بمجموعة السيطرة و ذلك بعد مرور ساعتين و خمس ساعات من آخر حقن للهيموكلوبين و بعد مرور ساعتين و خمس ساعات و إثنتي عشرة ساعة من آخر حقن لحجم الخلايا المرصوصة و يحتمل أن يكون السبب في ذلك أن الجرعة العالية من الأوكسي تتراساكلين لها فعل مضاد للبناء و هذا يقلل من صنع البروتين و الخلايا و منها كريات الدم الحمر ( Booth *et al.* , 1977 ) .

### REFERENCES المصادر

- محمد ، إسماعيل حسن ، 1998 ، تأثير الأنسولين و الباراسيتامول و الأوكسي تتراساكلين على بعض الجوانب الكيميائية الحياتية في الجرذان السليمة و المصابة بالسكري المحدث بالأوكسان ، رسالة ماجستير ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل .
- محمد ، فؤاد قاسم ، نزار جبار الخفاجي ، 2001 ، علم السموم البيطرية ، الطبعة الأولى ، جامعة الموصل .
- Aiello , S.E.ed.(1998).The Merck Veterinary Manual . 8<sup>th</sup> ed. Merck and Co., Inc.,Whitouse Station , N. J., USA. 1771,1774.
- Benzo , C.A.(1987).Effect of oxytetracycline treatment on enzymes of hepatic glycogen metabolic in genetically diabetic (db/db) mice . Biochem . Med . Metab . Biol.37(1):42-50.
- Booth , N. H. , Jones , L. M. and McDonald , L. E. ( 1977 ) . Veterinary Pharmacology and Therapeutics , 4<sup>th</sup> ed. The Iowa state univ. press , p.p. : 930 – 938 .
- Brander,G.C.,Pugh,D.M.and Bywater ,R.J.(1982). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics 4<sup>th</sup> ed. Bailliere Tindall : London .Bush , M , Stoskopf , M . K . , Raath , J . P . , and Papich , M . G . 2000 . Serum oxytetracycline concentrations in African elephant ( Loxodonta africana ) calves after long — acting formulation injection . Journal of Zoo and Wildlife medicine. 31: (1) : 41 - 46 .
- Dalp,S.M.,Heick,H.M.and Begin,H.N.(1983).Insulin secretion in the obese (ob/ob)mose . The effect of oxytetracycline on Insulin release. Diabetes.32(10): 932-937.



- Gabuzda,G.J.;Gock,T.M.;Jackson,G.G.;Grigsby,M.E.;Love,B.D.;Finland,M.(1958). Some effects of antibiotics on nutrition in man including studies of the bacterial flora of the feces . A.M. Archs . Int. Med. , 101.
- Korpela,J.T.,Hamalainen ,E. and Adlercrutz ,H. (1984). Effect of oxytetracycline on bacterial metabolism of natural sterols and on serum lipids . Scand .J.Gastroenterol .19(3):401-404.
- Kunin , C.M. and Finland , M. ( 1961 ) Clinical pharmacology of tetracycline antibiotic . Clin. Pharm. Therap. 2 : 51 .
- Merle,A.,Sande and Gerald,L. , Mandell . ( 1995 ) . Tetracyclines , Chloramphenicol , Erythromycin and Miscellaneous Antibacterial Agents . In : Goodman and Gillman's . The pharmacological Basis of Therapeutics . 9ed . Macmillan Publishing Co . , Inc.New York.USA.
- Mikota , S . K . and Plumb , D . C . 2003 . Oxytetracycline , The Elephant Formulary .Elephant Care International ( [http:// www. elephant care . org](http://www.elephantcare.org) ) .
- Pauletti , R. and Fumagalli , R. ( 1971 ) . Drugs acting on blood lipids . In : Fundamental of biochemical pharmacology , baiq , Z.M. ,( ed. ) , 1<sup>st</sup> ed. , oxford , : 557 – 570 .
- Sand,M.A.and Mandell,G.L.(1985). . Tetracyclines , Chloramphenicol , Erythromycin and Miscellaneous Antibacterial Agents . In , Goodman and Gillman's . The pharmacological Basis of Therapeutics .Gillman,A.G.,Goodman,L.S.,Rall,T.W.and Murad,F.,(eds.),7<sup>th</sup> ed., Macmillan Publishing Company,New York,1170-1198.
- Sen,S.and Mukerjee,A.B.(1969).Hypoglycaemic action of oxytetracycline .J.Indian ,M.A.,52(8):366-369.
- Steel,R.G. and Tooier , J.H.(1980): Principles and Procedures of statistics , 2<sup>th</sup> ed.,McGraw-Hill Co. .
- Tietz , N . W . (1982) : Fundamentals of clinical chemistry , 2<sup>nd</sup> . W . B . Saunders Co.Philadelphia .
- William,J.W.,Bentler,E.,Eruler,A.J.,Lictman,M.A.(1993).Hematology,McGraw-Hill Co.:331-488.