المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٣، عدد إضافي ١، ٢٠٠٩ (٣٣-٤٠)
وقائع المؤتمر العلمي الخامس، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل

التأثيرات التطورية السمية في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

محمد خالد شندالة وأحمد محمد الجبوري

فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية لتقييم التأثيرات التطورية السمية في صغار الجرذان الرضع المعرضة للانروفلوكساسين من خلال الحليب. فقد أظهرت النتائج أن الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (٣٠ و٦٠ و١٢٠ملغم /كغم، بالعضل) ولمدة ٥ أيام متتالية (خلال فترة الرضاعة الأولى) واعتمادا على الجرعة اضطرابا في النمو تمثل في الانخفاض المعنوي في معدل مقياس النمو رافقها أيضا تأخراً معنوياً في ظهور علامات النضوج (ظهور الشعر وظهور القواطع وفتح العيون) مقارنة بقيم مجموعة السيطرة. اضافة الى تسجيل زيادة معنوية في نشاط خميرة الالنين امينوترانسفيراز في بلازما مع حدوث أطالة معنوية في الوقت اللازم لانهاء منعكس تصحيح وضع الجسم في اليوم (٣ و ٤ و ٥) بعد الولادة للصغار من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (١٢٠ملغم /كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة. نستنتج من هذه النتائج أن للانروفلوكساسين تأثيرات تطورية سمية في الجرذان الرضع المعرضين للعقار عن طريق الحليب.

Developmental toxic effects in suckling pups of rats from dams treated with enrofloxacin

M. K. Shindala, A. M. AI-Jobory

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

Abstract

The aim of the present study was to assessment of developmental toxic effects in suckling pups of rats exposed to enrofloxacin through the milk. Suckling offspring of rats from dams treated with enrofloxacin (30, 60, 120 mg/kg, i.m.) for 5 consecutive days (first nursing period) demonstrated in dose dependently retardation in somatic growth which appearred as a significantly decreased index of development accompanied by a significantly delayed in maturation landmark of development (fur development, tooth eruption, eye opening) in comparison with the control value. In addition, significantly increased in the plasma Alanine amino transferase activity as well as the response time to surface righting reflex on postnatal day (PND3, 4 and 5) was significantly delayed in pups from dams treated with enrofloxacin (120 mg/kg) in comparison with the control group. In conclusion, the results suggest that enrofloxacin induced developmental toxic effects in suckling pups of rats exposed to its through the milk.

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

المقدمة

يعد عقار الانروفلوكساسين (Enrofloxacin) من مشتقات الكوينيلونات المفلورة الصناعية (Synthetic Fluoroquinolone) الواسعة الاستخدام في مجال الطب البيطري بوصفه مضاد واسع الطيف للميكروبات حيث يمتلك فعالية ضد البكتريا السالبة الكرام وبعض البكتريا الموجبة الكرام

والمايكوبلازما والركتسيا في حيوانات المزرعة (الأبقار، والأغنام، والخيول، والدواجن) (١-٤).

يطرح الانروفلوكساسين في الحليب بتراكيز عالية وبنسب أعلى من تركيزه في البلازما (٥-٩) فقد توصل العالم Haritova وجماعته (٨) في خلال دراسته للحركية الدوائية للانروفلوكساسين في حليب الأغنام المرضعات المعاملة بجرعة (٥ ملغم/كغم، بالعضل) ولمرة واحدة الى أن المساحة تحت منحنى تركيز الدواء بالحليب/المساحة تحت منحنى تركيز الدواء بالمصل (AUC_{milk} / AUC_{serum}) قد بلغت (٨,١٥ ± ٠,٩) على التوالي وقد عزى الباحث سبب المستويات العالية من الانروفلوكساسين في الحليب الى امتلاكه درجة ذوبان عالية في الدهن وان نسبة ارتباطه واطئة بالبلازما بروتين مع حجم انتشار عالي.

تحدث مركبات الكوينيلونات المفلورة العديد من التأثيرات السمية منها اعتلال المفصل (Arthropathy) (١٠،١١) اضافة الى امتلاكها تأثيرات سمية على كل من الجهاز المناعي والجهاز القلبي الوعائي (١٢،١٣) وكذلك الجهاز العصبي المتمثلة بالسمية العصبية (Neurotoxic effect) (١٤،١٥) فضلا عن أحدثها لفقر الدم ألتحللي (Hemolytic anemia) (١٦) كما وان له تأثيرات سمية على الجهاز التناسلي الذكري (١٧) وعلى كفاءة الكلية متمثلة في وجود بلورات في البول (Crystalluria) مما قد يؤدي إلى انسداد الحالب (Obstructive uropathy) (١٨) وبالنظر لامتلاك الانروفلوكساسين لهذه التأثيرات السمية المذكورة أعلاه لذا تكمن خطورة انتقاله عن طريق الحليب واحتمال أحداثه لنفس هذه التأثيرات في الرضع حيث أشار الباحثان Spigset and Hagg (19) الى الخطورة الكبيرة لانتقال المركبات الدوائية عبر الحليب الى الرضع وان كانت بمستويات واطئة وذلك لأنه قد يكون العضو الهدف لهذه المركبات الدوائية الجهاز العصبي المركزي بسبب عدم اكتمال نمو الحاجز الدموي الدماغي في الرضع لذا كان الهدف من دراستنا الحالية هو تقيم التأثيرات التطورية السمية في صغار الجرذان الرضع المعرضة للانروفلوكساسين عن طريق الحليب.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة إناث جرذان مرضعات مختبرية بيضاء اللون Albino rats تم تربيتها في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري / جامعة الموصل. وجرت تربية الحيوانات في ظروف مختبرية خاصة امتازت بدورة ضوئية ١٠ ساعات ضوء و١٤ ساعة ظلام، وكانت درجة حرارة المختبر الذي تمت فيه التربية (٢٢±٢) درجة مئوية، وضعت الجرذان في أقفاص بلاستيكية خاصة معدة لهذا الغرض ومزودة بالماء والعلف بكميات وافرة وبشكل متواصل، وتم الحصول على العلف من بيت الحيوانات التابع لكلية الطب البيطري/جامعة الموصل. و لكي يتم تعريض المواليد الرضع للدواء عن طريق الحليب بصورة متساوية تم تحديد ٨ مواليد لكل أم وقد اعتبر يوم الولادة للمواليد باعتباره اليوم صفر (٢٠-٢٢) ومن الجدير بالذكر أن مدة الرضاعة في الجرذان تبلغ (٢٠) يوما ويتم فطامها في اليوم ٢١ بعد الولادة (٢٣) وتقسم فترة الرضاعة في الجرذان الى فترتين الأولى تمتد من (١-١٠) يوم والثانية من (١١-٢٠) يوم (٢٤).

تصميم التجربة

في هذه التجربة قسمت إناث الجرذان المرضعات (العشرين) إلى اربعة مجاميع؛ المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة)، ضمت خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة (٤٠) عوملت الأمهات (الملح الفسيولوجي ٢ مل /كغم، بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية أثناء فترة الرضاعة الأولى. المجموعة الثانية والثالثة والرابعة، ضمت كل مجموعة خمسة أمهات مرضعات مع مواليدها البالغة (٤٠) وعوملت الأمهات بالانروفلوكساسين (١٠ %، إنتاج شركة The Arab Veterinary Drug، الأردن) بجرعة (٣٠،٦٠، ١٢٠ ملغم/كغم، بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية أثناء فترة الرضاعة الأولى وعلى التوالي وقد تم اختيار الجرع بالاعتماد على تجارب أولية وكان حجم جرعة الحقن (٢ مل /كغم). تم متابعة الصغار الرضع يوميا وحتى عمر الفطام البالغة (٢١) يوم.

درست التجربة المعايير التالية

أ. دراسة التغييرات في معدل أوزان جسم المواليد الرضع وبصورة دورية في الأيام (صفر، ٣، ٧، ١٤، ٢١) لمعرفة التغييرات في معدل أوزان جسم المواليد الرضع نتيجة التعرض للدواء عن طريق الحليب.

ب. دراسة التغييرات في معدل نمو جسم المواليد الرضع (مؤشر النمو-development index) (٢١،٢٢) وذلك من خلال قياس طول الجسم من قمة الرأس إلى قمة الذيل بصورة دورية في الأيام (صفر، ٣، ٧، ١٤، ٢١) لمعرفة التغييرات في معدل نمو جسم المواليد الرضع نتيجة التعرض للدواء عن طريق الحليب.

ج. دراسة التغيرات في مدة ظهور علامات النضوج (بالأيام) مثل فتح الأذان والعيون وظهور الشعر والقواطع في المواليد الرضع لمعرفة التغيرات في مدة ظهور علامات النضوج في المواليد الرضع نتيجة التعرض للدواء (٢١).

د. دراسة التغيرات في السلوك العصبي للصغار الرضع المعرضين للدواء عن طريق الحليب وذلك بواسطة إجراء اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم Right reflex (٢٤) حيث يبين هذا الاختبار تكامل وظائف الجهاز العصبي وقابلية الصغار في تعديل وضع جسمها، يتم وضع المولود على سطح مستوي مضطجعا على ظهره، ويتم حساب الوقت اللازم لكي يستطيع

المولود تصحيح وضعيته بوقت لا يتجاوز الثانيتين لكل مولود، وتم إجراء الاختبار على المواليد الرضع للمجاميع كافة في الأيام (٥,٤,٣,٢) بعد الولادة (٢٤).

وبعد الانتهاء من دراسة التغيرات في المعايير (أ, ب, ج , د) المذكورة سابقا على المواليد الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة صفر و ٣٠ و ٦٠ و ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم التي امتدت من اليوم الأول للولادة حتى عمر الفطام البالغة (٢١ يوما) تم تقسيم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة إلى عمر الفطام كل وفق مجموعته إلى أربع مجاميع احتوت كل مجموعة على ٤٠ مولودا بقيت على قيد الحياة إلى عمر الفطام من أمهات تم معاملتها سواء بالملح الفسيولوجي (مجموعة السيطرة) أو بالانروفلوكساسين بجرعة (٣٠ و٦٠و ١٢٠ ملغم/كغم، بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية أثناء الرضاعة الأولى. وقد انحصرت أوزان هذه الصغار بين (٣٢-٥٤) غراما.

وقد تم دراسة المعيار التالي على الصغار التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام

هـ. قياس مستوى الكلوكوز ونشاط خميرة الالنين امينو ترانسفيراز في بلازما دم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة إلى عمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين وبجرعة (٣٠ و٦٠و ١٢٠ ملغم/كغم، بالعضل) ولمدة خمسة أيام متتالية.

لإجراء هذه القياسات فقد تم اختيار ٤٠ من صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة إلى عمر الفطام من المجاميع المذكورة سابقا (الأولى والثانية والثالثة والرابعة) عشوائيا وبواقع عشرة حيوانات لكل مجموعة (٥ حيوانات لكل قياس)، وبعد اختيار الحيوانات تم سحب الدم من الضفائر الوريدية لعين الصغار بعمر الفطام (٢١ يوم)، وفصلت البلازما لقياس مستوى الكلوكوز ونشاط خميرة الالنين امينو ترانسفيراز حيث استخدمت عدة تحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة Spinreact الاسبانية.

التحليل الإحصائي

حللت البيانات إحصائيا باستخدام اختبار تحليل التباين (one way analysis of variance) وبعدها طبق عليها اختبار الفرق المعنوي الأدنى (The least significant difference L.S.D) وباستخدام البرنامج الاحصائيSPSS (٢٥)، وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات كافة عند مستوى احتمال (أ) ($P< 0.05$).

النتائج

دراسة التغييرات في معدل أوزان جسم المواليد الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

أظهرت الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم انخفاضا معنويا في معدل وزن الجسم في اليوم الحادي والعشرين مقارنة بالصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة٣٠ و ٦٠ ملغم/كغم في نفس الأيام (الجدول-١).

دراسة التغييرات في معدل مقياس النمو لجسم المواليد الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

أظهرت الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم انخفاضا معنويا في معدل مقياس النمو في اليوم الحادي والعشرين مقارنة بمجاميع الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (مجموعة السيطرة) و ٣٠ و ٦٠ ملغم/كغم في نفس الأيام(الجدول-٢).

دراسة التغيرات في مدة ظهور علامات النضوج ونموها بالأيام في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

أظهرت الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تاخر معنوي في مدة ظهور الشعر والقواطع وفتح العيون مقارنة بمجاميع الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (مجموعة السيطرة) و٣٠ و٦٠ ملغم/كغم لنفس علامات النضوج (الجدول-٣).

الجدول (١): التغيير في معدل أوزان جسم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين (صفر،٣٠، ٦٠، ١٢٠ملغم/كغم، بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية.

الأيام	وزن الجسم بالغرام للمواليد الرضع (الانروفلوكساسين ملغم /كغم، بالعضل)			
	مجموعة السيطرة	٣٠	٦٠	١٢٠
صفر	±٤,٩١ ٠,٠٩	±٥,٠٨ ٠,١٣	±٤,٩١ ٠,١٠	±٥,٠٢ ٠,٧٣
٣	±٥,٨٨ ٠,١١	±٧,٥٣ ٠,١٧	±٥,٨٥ ٠,١٢	±٧,٢٢ ٠,٨١

		*ج	أ	*ب ج
٧	١٢,٩٦± ٠,٢٧ جد	١٢,٤٧ ±٠,١٥ جد	١٢,٤٨± ٠,٣٣ جد	١٠,٤٥± ٠,١٢ *أب جد
١٤	٢١,٦٠± ٠,٧٣ جد ه	٢٤,٥٣ ±٠,٣٠ *جد ه	٣٢,٤٣± ٠,٣٩ *أ جد ه	٢١,٩٩± ٠,٤٩ أبجد ه
٢١	٣٢,٥٥± ٠,٤٢ جد ه و	٣٨,٦٤ ±٠,٣٦ *جد ه و	٥٤,٧٠± ٠,٢٠ *أ جد ه و	٣٣,٦٠± ٠,٥١ *أ ب جد ه و

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لمواليد خمس أمهات / مجموعة.

*- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم مجموعة السيطرة في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٣٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

ب-القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٦٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

جـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم صفر (أول يوم الولادة) في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

د- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الثالث في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

هـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم السابع في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

و- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الرابع عشر في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

الجدول (٢): التغيير في معدل مقياس نمو جسم صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين (صفر،٣٠، ٦٠، ١٢٠ملغم/كغم،بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية.

مقياس نمو جسم صغار الجرذان (ملم) (الانروفلوكساسين ملغم /كغم، بالعضل)				
الأيام	مجموعة السيطرة	٣٠	٦٠	١٢٠
صفر	٤٨,٢١± ٠,٥١	٤٧,٩٤ ±٠,٤٩	٤٨,٢٧± ٠,٤٢	٤٧,١٦± ٠,٣٧
٣	٥٤,٥٧± ٠,٩٦ جـ	٥٣,٨٩ ±٠,٤٤ جـ	٥٠,٣٨± ٠,٧٧ *أ جـ	٥١,٢١± ٠,٤٨ *أ جـ

		*ب جـ	أ	*جـ	
٧	٦٤,٩٢± ٠,٧٧ د	٦٠,٧٨ ±٠,٦٨ *جـ د	٥٩,١١± ٠,٨٩ *جـ د	٦١,٧٦± ٠,٦٨ *ب جـ د	
١٤	٨١,٥٠± ٠,٦٥ جـ د ه	٨٣,١٦ ±٠,٦٩ جـ د ه	٨٧,٥٥± ٠,٩٢ *أ جـ د ه	٧٣,٥٣± ١,١٢ *أ ب جـ د ه	
٢١	٩٠,٢٨± ٠,٥٣ جـ د ه و	٩٤,٨٩ ±٠,٩٠ *جـ د ه و	١٠٣± ١,١٩ *أجـ د ه و	٨٢,٦٧± ٠,٩٤ *أب جـ د ه و	

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لمواليد خمس أمهات / مجموعة.

*- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم مجموعة السيطرة في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٣٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٦٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

جـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم صفر (أول يوم الولادة) في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

د- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الثالث في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

هـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم السابع في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

و- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الرابع عشر في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

الجدول (٣): يوضح مدة ظهور علامات النضوج ونموها بالأيام في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين (صفر،٣٠، ٦٠، ١٢٠ملغم/كغم،بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية.

فترة ظهور علامات النضوج (بالأيام)				
جرعة الانروفلوكساسين ملغم/كغم بالعضل	فتح الأذان	ظهور الشعر	ظهور القواطع	فتح العيون
مجموعة السيطرة	٢,٥٠± ٠,٦٢	٥,٣٩± ٠,١٢	٧,٦٧± ٠,٩٨	١٣,٦٠± ٠,١٠
٣٠	٢,٠٠±	٥,٦٣±	٧,٤٢±	١٢,٨٣±

	٠,٣٠ *	٠,١٩	٠,١٣	٠,١٨ *
٦٠	٢,٠٧± ٠,٣٤ *	٥,٠٥± ٠,٦٧ أ	٨,٠٥± ٠,١٥ أ	١٢,٧٧± ٠,١٠ *
١٢٠	٢,٢٨± ٠,٧١ أ	٦,٦٧± ٠,١١ *أب	١٠,١٢± ٠,١٩ *أب	١٤,٤٦± ٠,١٧ * أب

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لمواليد خمس أمهات / مجموعة.

*- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم مجموعة السيطرة لنفس علامات النضوج عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٣٠ ملغم/كغم لنفس علامات النضوج عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٦٠ ملغم/كغم لنفس علامات النضوج عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

دراسة التغيرات في السلوك العصبي (اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم) لصغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

لقد أظهرت الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم زيادة معنوية في الوقت اللازم لإنهاء منعكس تصحيح وضع الجسم في اليوم الثالث والرابع والخامس مقارنة بمجاميع الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (مجموعة السيطرة) و٣٠ و ٦٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في نفس الأيام (الجدول-٤).

الجدول (٤): يوضح التغيرات السلوكية العصبية (اختبار منعكس تصحيح وضع الجسم) لصغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين (صفر،٣٠، ٦٠، ١٢٠ملغم/كغم،بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية.

جرعة الانروفلوكساسين ملغم/كغم بالعضل	فترة ظهور علامات النضوج (بالأيام)			
	اليوم الثاني	اليوم الثالث	اليوم الرابع	اليوم الخامس
مجموعة السيطرة	٢,٧٨± ١,٤٢	٢,٠٥± ٠,٤٣ ج	١,٥٥± ٠,٣١ جد	١,٣١± ٠,٧٦ جد ه
٣٠	٢,٦٥± ٠,٦٦	٢,٠٣± ٠,٩٧	١,٥٩± ٠,١٩	١,٢٦± ٠,٣٠

	٠,٣٠ *	٠,١٩	٠,١٣	٠,١٨ *
٦٠	٢,٠٧± ٠,٣٤ *	٥,٠٥± ٠,٦٧ أ	٨,٠٥± ٠,١٥ أ	١٢,٧٧± ٠,١٠ *
١٢٠	٢,٢٨± ٠,٧١ أ	٦,٦٧± ٠,١١ *أب	١٠,١٢± ٠,١٩ *أب	١٤,٤٦± ٠,١٧ * أب

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لمواليد خمس أمهات / مجموعة.

*- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم مجموعة السيطرة في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٣٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٦٠ ملغم/كغم في اليوم نفسه عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

جـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الثاني في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

د- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الثالث في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

هـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار في اليوم الرابع في نفس المجموعة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

قياس مستوى الكلوكوز ونشاط خمائر الالنين امينو ترانسفيراز في بلازما دم صغار الجرذان التي بقيت على قيد الحياة إلى عمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين

لوحظ وجود زيادة معنوية في نشاط خميرة الالنين امينو ترانسفيراز في بلازما دم الصغار من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ١٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة بمجاميع الصغار الرضع من أمهات معاملة بجرعة صفر (مجموعة السيطرة) و(٣٠، ٦٠ ملغم/كغم من وزن الجسم (الجدول-٥).

الجدول (٥): يوضح تركيز الكلوكوز ونشاط خمائر الالنين امينو ترانسفيراز في بلازما دم الصغار بعمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين (صفر،٣٠، ٦٠، ١٢٠ملغم/كغم،بالعضل) لمدة خمسة أيام متتالية.

جرعة الانروفلوكساسين ملغم/كغم بالعضل	تركيز الكلوكوز في بلازما الدم (ملغم/١٠٠ مل)	نشاط خميرة الالنين امينو ترانسفبراز في بلازما الدم (وحدة دولية/لتر)
مجموعة السيطرة	٥٤,٩٤±٠,٤٧	٢٤,٤١±٠,٣٨

٣٠	٠,٧٩±٥٥,٤٠	٠,٧٤±٤٦,٣٣ *
٦٠	٠,٧٢±٥٦,١٨	٠,٩٤±٥٠,٩٩ *أ
١٢٠	٠,٤٣±٥٤,٩٧	٠,٥٧±٥٥,٩٨ *أب

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل(٥ صغار جرذان بعمر الفطام / مجموعة).
*- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.
أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار بعمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٣٠ ملغم/كغم لنفس القياس عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.
ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيم الصغار بعمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة ٦٠ ملغم/كغم لنفس القياس عند مستوى معنوية اقل من ٠,٠٥.

المناقشة

تم في دراستنا الحالية معاملة إناث الجرذان المرضعات بالانروفلوكساسين لمدة ٥ أيام متتالية أثناء فترة الرضاعة الأولى وذلك لان تعرض الرضع للمركبات الدوائية عن طريق الحليب في المراحل الأولى من الرضاعة قد تؤدي الى إحداث تأثيرات سمية اشد مقارنة بالمراحل المتقدمة من الرضاعة وذلك لان عمر الرضيع يؤثر في سلوك الحركة الدوائية لمركبات الانروفلوكساسين ويعود السبب في ذلك الى أن عملية الايض في الكبد والطرح في كلية الصغار الرضع غير مكتملة النمو والوظيفة (٢٦-٢٨) حيث لاحظ العالم Fraile وجماعته (٢٩) وجود تباين كبير في سلوك الحركة الدوائية في صغار الأرانب الرضع المعاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (٧,٥ ملغم /كغم، بالخلب) وبأعمار مختلفة (١، ٨، ١٦ يوما)، حيث انخفض معنويا معدل تصفية العقار من جسم الصغار بعمر ١ يوم مقارنة بمجاميع الرضع بعمر (٨،١٦) يوم لذا تعد المراحل الأولى من الرضاعة هي الأخطر مقارنة بالمراحل الأخرى، وذلك بسب انخفاض تصفية المركبات الدوائية التي تنتقل عن طريق الحليب الى الرضع والتي سوف تؤدي الى زيادة تركيزها في الجسم ومن ثم تراكمها في معظم الأنسجة وظهور التأثيرات السمية على الرضع.

في دراستنا الحالية كانت التأثيرات التطورية السمية في صغار الجرذان الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرع (٣٠ و ٦٠ و١٢٠ ملغم / كغم، بالعضل) ولمدة ٥ أيام متتالية أثناء الرضاعة الأولى معتمدة على الجرعة المعاملة بها الأمهات المرضعات، حيث أظهرت المواليد الرضع من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (١٢٠ ملغم / كغم) انخفاضا معنويا في معدل مقياس النمو رافقها تأخر معنوي في كل من الوقت اللازم لانهاء منعكس تصحيح وضع الجسم وفي ظهور علامات النضوج (فتح الأذان و ظهور الشعر والقواطع و وفتح العيون) وقد تعزى هذه النتيجة الى عدة أسباب عديدة منها أولا: أن زيادة جرعة العقار الى ١٢٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم أدت إلى زيادة كمية طرح الدواء عن طريق الحليب مما قد يزيد من تعرض الصغار الرضع لهذا الدواء عن طريق الحليب، وجاءت هذه النتيجة متفقة مع (٣٠) الذي أشار الى أن زيادة جرعة المركبات الدوائية المستخدمة من قبل المرضعات سوف يؤدي الى انتقال الدواء بمستويات عالية عبر الحليب الى الرضع مقارنة بالجرع الواطئة، وبناء على هذا الاستنتاج فأن معاملة أمهات الجرذان المرضعات بالجرع العالية من الانروفلوكساسين (١٢٠ ملغم / كغم) أدى الى زيادة عبور العقار الى الحليب بتراكيز عالية مقارنة بالجرع الأخرى (٣٠ و ٦٠ ملغم / كغم) مما أدى إلى تعرض الصغار الرضع الى مستويات عالية من الانروفلوكساسين عن طريق الحليب والسبب الأخر في هذه التأثيرات السمية يرجع لكون الجهاز العصبي المركزي لايكتمل نموه وتطويره خلال فترة الحمل بل يستمر هذا الجهاز بالنمو إلى ما بعد الولادة (٣١) كما وان تعرض الصغار الرضع للانروفلوكساسين عن طريق الحليب بتراكيز عالية قد يؤدي إلى تراكمه بمعظم أنسجة الجسم وبضمنها الجهاز العصبي المركزي غير كامل التطور الى أحداث تغيرات في الجهاز العصبي تؤثر على كل من النمو والتطور والسلوك العصبي للرضع وذلك لان آلية أيض الانروفلوكساسين في الكبد غير كاملة التكوين في الرضع (٣٢،٣٣) فضلا عن الانخفاض الكبير في عملية تصفية الدواء من جسم الرضع (٢٧،٥-٢٩)، اضافة الى ما سبق فان نسبة الدهون تكون محدودة في المواليد الرضع وان المركبات الدوائية عالية الذوبان بالدهن سوف تتراكم وتتركز (١٠-٣٠) مرة في السائل المخي ألشوكي مقارنة بالمصل (٣٤) وما يعزز هذا الاستنتاج الذي توصلنا اليه في دراستنا الحالية هو أن الانروفلوكساسين يمتلك درجة ذوبان عالية جدا (٣٥) وتكون اكبر بمائة مرة من السايبروفلوكساسين والذي ينتمي الى نفس المجموعة (٣٦) لذلك فان الانروفلوكساسين سوف يتركز بنسبة كبيرة في الجهاز العصبي المركزي للرضع مؤديا الى ظهور التأثيرات التطورية السمية عليها.

وفيما يخص الاطالة المعنوية في الوقت اللازم لانهاء منعكس تصحيح وضع الجسم في صغار الجرذان من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (١٢٠ ملغم / كغم) فانه قد يرجع الى التأثيرات الجانبية للعقار في الجهاز العضلي والعظمي للصغار الرضع المعرضين للدواء عن طريق الحليب وخاصة في التراكيز العالية، حيث تسبب الجرعة العالية من العقار في حدوث اعتلال المفاصل (١٠،١١).

أما بالنسبة للتغيرات الكميوحيوية في بلازما دم الصغار التي بقيت على قيد الحياة الى عمر الفطام من أمهات معاملة بالانروفلوكساسين بجرعة (١٢٠ ملغم / كغم) فقد أظهرت زيادة معنوية في نشاط خميرة الالنين أمينو ترانسفيراز ولان هذه الخميرة موجودة بشكل كبير في الكبد وأي تغير في مستواها سوف يعد مؤشرا على تحطم وأذى الخلايا الكبدية (٣٧)، وان

الزيادة في نشاط هذه الخميرة يؤكد آن تعرض الصغار الى الانروفلوكساسين عن طريق الحليب أدى الى أحداث تغيرات في نسيج الكبد وجاءت هذه النتيجة مطابقة لما توصلت الدراسات السابقة حول امتلاك المركبات الكوينيلونات المفلورة تأثيرات سمية على الخلايا الكبدية (٣٨). نستنتج من هذه النتائج أن لعقار الانروفلوكساسين تأثيرات تطورية سمية في الجرذان الرضع المعرضين له عن طريق الحليب.

شكر وتقدير

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

المصادر

1. Vancutsem PM, Babish JG, Schwark W S. The fluoroquinolone antimicrobials: structure , antimicrobial activity , pharmacokinetics , clinical use in domasic animals and Toxicity. Cornell Veterinarian. 1990; 80:173-186.
2. Anadon A, Martinez-Larramga MR, Diaz MJ. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. Am J Vet Res. 1995; 56(4): 495-501.
3. Elsheikh HA, Taha AW, Khalafallah AI, Osman IA. Diposition kinetics of enrofloxacin in sheep and goats following intravenous and intramuscular injection using amicrobiological assay. Research in Veterinary Science. 2002; 73: 125-129.
4. Elmas M, Uney K, Yazar E, Karabacak A. Pharmacokinetics of enrofloxacin following intravenous and intramuscular administration in Angora rabbits. Research in Veterinary Science. 2007; 82:242-245.
5. Araymayona JJ, Mora J, Fraile LJ. Pentration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk and pharmacokinetics of the drugs in lactating rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin.Vet Journal. 1996; 19:122-126.
6. Malbe M, Salonen M, Fang W, Oopik T, Talakas M, Sandholm, M.(1996).Diposition of enrofloxacin into udder after intravenous and intra-arterial injections into dairy cows. Journal of Veterinary Medicine.1996; A43: 377-386.
7. Gips M, Soback S. Determination of fluoroquinolone residues in milk.In: Proceeding of the 8th international congress of the Eavpt, Isreal, Abstract. 2000; No. G15,242-245.
8. Haritova A, Lashev L, Pashov D. Pharmacokinetics of enrofloxacin in lactating sheep. Research in Veterinary Science. 2003;74:241-245.
9. Idowu OR, Peggins JO. Simple ,rapid determination of enrofloxacin and ciprofloxacin in bovine milk and plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. Journal of Pharmacoceutical and Biomedical Analysis.2004; 35:143-153.
10. Egerbacher M, Edinger J, Tschulenk W. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. Am J Vet Res.2001; 62:8-704.
11. Yoon J H, Brooks JRL, Khan A, Pan H. The effect of enrofloxacin on the cell proliferation and proteoglycans in horse tendon cells. Cell Biology Toxicology.2004; 20: 41-54.
12. Lipsky AB, Baker AC. Fluoroquinolone toxicity profiles : areview focusing on anew agents. Clinical Infectious Diseases.1999; 28: 352-364.
13. Owens J, Ambrose PG.(2002). Pharmacodynamics of quinolones In: Nightingale , C.H. , Murakawa, T., Owens, J. (eds),Antimicrobial Pharmacodynamics in theory and clinical practice, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, pp.155-176.
14. Stahlman R, Lode H. Toxicity of quinolones.Journal of Pharmacology.1999;58(suppl.2) 37-42.
١٥. العبدلي، يمامة زهير صالح احمد. (٢٠٠٣). التأثيرات السمية للسايبروفلوكساسين وتداخلاته مع بعض الأدوية المسكنة في أفراخ الدجاج (رسالة ماجستير). الموصل: جامعة الموصل , الموصل , ٢٠٠٣. ص ٣٣-٣٦.
16. Aiello SE. The Merck of Veterinary Manual.8th ed. Merck and Co., Inc. Whitehouse Station, USA: N.J;2005. 2072-2074 p.
17. Aral F, Karacal F, Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. Research in Veterinary Science.2007; pp. 17:2-5.
18. Bertino J, Fish D. The safety profile of the fluoroquinolone.Clinical Therapeutics. 2000;22:798-817.
19. Spigset O, Hagg S.. Excretion of psychotropic drugs in to breast milk:pharmacokinetic overview and therapeutic implication CNS. drugs.1998; 9(2):111-134
20. Devries WB, Vander FR, Bakker JM , Kamphuis PJ, Vanoosterhout MF, Schipper ME, Smid GB, Bartelds B, Vanbel F. Alteration in adult rat heart after neonatal dexamethasone therapy.Pediatr Res. 2002; 52:900-906.
21. Flagel SB,Vazquez DM, Waston SJ, Neal CR. Effects of tapering neonatal dexamethasone on rat growth ,neurodevelopment ,and stress response. Am J Physiol Regul Comp Physiol. 2001; 282:55-63.
22. Scheepens A, Waarenburg MV, Hove DV, Blanco CE. Asingle course of prenatal betamethasone in the rat alters postnatal brain cell proliferation but not apoptosis. J Physiol.2003; 552(1)163-175.
23. Kohn DF, Barthold SP. Biology and Diseeses of Rats.In: Fox JG, editor. Labrotory Animal Medicine. Academic Press : Inc. (London) Ltd;1984. p.95-97.
24. Mohammad FK. Assessment of behavioral, neurochemical and development effects in developing rats, following utero exposusre to non teratogenic level of 2-4-D and 2,4.5.T [dissertation].Columbia: University of Missour at Columbia ; 1984. 50 p.
25. Bruning JL, Kintz BL. Computation Handbook of Statics. Illinois: Scott, Foresman and Glenview; 1977. 45 p.
26. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Stamford , CT: Appleton and Lange, 1998.
27. Kaartinen L, Pyorala S, Moilanen M.Pharmacokinetics of enrofloxacin in newborn and one week old calves. J Vet Pharmacol Ther. 1997;20:82-479.
28. Bermingham E, Papich MG, Virrette SL.Pharmacokinetics of enrofloxacin administration intravenously and orally to foals.Am.J. Vet.Res.2000;(61)6 :9-706.
29. Fraile LJ, Martinez C, Aramayona JJ. Limited capacity of neonatal rabbits to eliminate enrofloxacin and ciprofloxacin.Vet Journal.1997;19(4): 7-162.
30. Briggs GC. Teratogenicity and drug in breast milk.In: Yong LY, Koda-Kimbles MA.editors 6th ed. Applied therapeutic. Inc. Vancover, WA;1995.p.45:1-4.
31. Hood R D, Rousseaux CG, Blakley PM. Embryo and fetus, In : Haschek, W. M., Rousseaux, C. G. and Wallig, A, editors. Hand Book Toxicologic Pathology. 2nd ed.A Harrcourt Science and Technology Company: Academic Press;2001.p.895-932.
32. Short CR. Drug dispostion in neonate animale. J Am Vet Med Assoc.1984; 184: 1161-1162.
33. Papich MG, Riviere JE. Fluoroquinolones and antimicrobial drugs. In : Adams HR, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Ames: Iowa State University. Press;p.898-912.
34. Nurnberg HG. Breastfeeding and psychotropic agent. Am J Psychiatry.1981; 138:120-121.
35. Barbosa J, Brown D, Cano J, Jimenez-Lozano E, Snaz-Nebot V. Evaluation of electrophoretic method versus chromatographic, potentiometric and absorptiometric methodologies for determination pka values of quinolone in hydroganic mixture.Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2001;24:1087-1098.
36. Takas-Novak K, Jozan M, Hermecz I, Szasz G. Lipophilicity of antimicrobial fluoroquinolones. International Journal of Pharmaceutics.1992; 79: 89-96.

37. Meyer DJ, Harver JW. Veterinary Laboratory Medicine. 3rd ed. Saunders. USA; 2004. 171 p.

38. Channa MA, Janjua MZ. Effect of ciprofloxacin on foetal hepatocytes. Journal of the Pakistan Medical Assocciation. 2003;53:448-450.