

تأثير عقار الانروفلوكساسين على حركة العضلة الملساء للاثني عشري في دجاج اللحم

ماجد حميد محمد

فرع الأمراض والدواجن - كلية الطب البيطري - جامعة بغداد

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة على (20) فرخة لحم بعمر (45) يوم حصل عليها من أحد الحقول التجارية، قسمت الأفراخ الى مجموعتين متساويتين (10) أفراخ لكل مجموعة، حيث جرعت المجموعة الأولى بعقار الانروفلوكساسين والمجموعة الثانية مجموعة سيطرة. ظهر في هذه الدراسة ان هناك انخفاض في حركة الأمعاء بفروق معنوية بين مجموعة المعالجة بالانروفلوكساسين ومجموعة السيطرة عند إضافة كل من الاتروبين، الاسيتابل كولين، الاتروبين مع الاسيتابل كولين، كذلك وجد أن إضافة بروبرانولول بروبرانولول مع الادرينالين أدى أيضاً الى انخفاض حركة الأمعاء في مجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة. أوضحت الدراسة أن استخدام عقار الانروفلوكساسين يؤدي الى تثبيط معنوي في النقل النسقي للعضلة الملساء للاثني عشري في مجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة.

Effect of Enrofloxacin Drug on Duodenum Smooth Muscle Movement in Broiler

Majed H. Al - Saygh

Department of Pathology & Poultry Disease College of Veterinary
Medecine , University of Baghdad , Baghdad - Iraq.

Summary

Twenty chicks at (45) days old were used and divided into two equal groups , one act as treatment (Baytril)[®] dosed orally (10 mg/kg) for 5 days, while the control group dosed with distilled water.

Duodenum was isolated in vi tro examined with autonomic agents.

The result showed significant decrease in intestinal motility between treatment and control group after addition of atropine, acetylcholine, atropine flowed acetylcholine and after addition propranolol and propranolol flowed adrenaline.

Concluded from this study that using of Enrofloxacin case a negative alteration tonic and rhythmic contraction of intestinal (smooth muscles).

المقدمة

يعد الانروفلوكساسين من مجموعة (Quinolone carboxylic acid) تم أنتاجه عام (1983) كمركب (Baytril®) للاستعمال البيطري، حيث أستخدم في علاج الاصابات الجرثومية في الدواجن والأبقار والكلاب والقطط والخنازير (Ovand, et al 1999). يعد الانروفلوكساسين واحد من أكثر مركبات الفلوروكوينولونات أستخدماً في الطب البيطري وهو عبارة عن بلورات صفراء شاحبة اللون قليلة الذوبان في الماء (FAO, 1995). تتباين الجرعة الدوائية حسب أنواع الحيوانات ففي الدجاج والديك الرومي تتراوح الجرعة بين (5 - 10) ملغم / كغم من وزن الجسم والمدة (3 - 5) يوم (Andona et al ., 1995). أظهرت الدراسات أن أستخدم جرعة لهذه المستحضرات لها تأثيرات جانبية مثل الغثيان، التقيؤ، الأسهال فضلاً عن أعراض أخرى مصدرها بشكل عام تأثر الجهاز العصبي (Henderson, 1995). علاوة على ذلك لعقارات مجموعة (Quinolones) تداخل دوائي مع مضادات الحموضة الحاوية على الشوارد المعدنية وصفت أنها عقاقير تخلب الهوابط (Drug cation chelation) فضلاً عن وجود التداخل الدوائي مع الاعضاء الحيوية في الجسم (Timmonas & Sterglanz, 1978). إن من المعروف فسلجياً أن للشوارد دوراً يبرز في الفعاليات الايضية والفسيوولوجية للجسم ولعل أبرزها التقلص العضلي مكوناً فيها الناقل العصبي وتقلص العضلة الملساء وعمل مستقبلاتها، ويعد K^+ , Cl^- , Na^+ , Ca^{++} مفاتيح لعملها بصورة متناسقة مكوناً اليه ذات نسق فعال يبدأ من الجهد الفعال (Action potential) الى تداخل البروتينات الجزيئية (الاكتين والمايوسين) في العضلة فضلاً عن تكوين النواقل العصبية وتحريرها في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي (Ganong, 1995) يستخدم الـ (Baytril®) في العراق بصورة شائعة ولفترات غير محدودة دون المبالاة للتأثيرات الجانبية التي يسببها هذا العقار، وبالنظر لما سبق سلطنا الضوء في بعض تأثيرات الانروفلوكساسين في حركة معي الدجاج في الزجاج (in vitro) لما لها دور في معدل الايض الاساسي والكفاءة الإنتاجية للطير وتكون ممهدة لدراسات مستقبلية لهذا الغرض.

المواد وطرائق العمل

الإفراخ: تم الحصول على 20 فرخة لحم بعمر (45) يوم من قطعان فروج لحم، قسمت لمجموعتين متساويتين الأولى كانت مجموعة المعالجة (Baytril®)، والثانية مجموعة سيطرة.

تم إعطاء الانروفلوكساسين عن طريق الفم بمحقنة نبيذة وبجرعة (10) ملغم/كغم لمدة (5) أيام في حين جرعت مجموعة السيطرة بمحلول الملح الفسيولوجي.

تحضير وعزل الأثني عشري:-

أخذت قطع من اثني عشر الدجاج وبطول (2) سم نقلت في وعاء بتري حاوي محلول التايرويد مع مد أوكسجيني، ربطت إحدى النهايات بـ (Transducer) والنهاية الأخرى متصلة بـ مشبك التهوية (Airiator) وترك تجويف الأمعاء مفتوح من الطرفين، نقلت قطع الأثني عشري إلى حمام عضوي حاوي على محلول التايرويد بدرجة حرارة (37)م (Giewbyccz & Barnes 1991) ترك النسيج لمدة (5) دقائق تحت الشد isometric (20) نيوتن وسجلت الحركة النسقية الطبيعية للأمعاء لمدة (30) ثانية لكل من مجموعة السيطرة والمعالجة باستخدام جهاز الفيزوكراف¹ (Physiograph) عومل النسيج في المجموعتان بسلسلة من مواد لاختيار التأثيرات على حركة الشد (Tonic) والنسق (Rhythmic) للنسيج وسجلت الحركة بسرعة (0.25) دقيقة وكما يلي:-

1. (0.2) محلول مل ادرينالين $(5 \times 10)^{-5} M$.
2. (0.2) محلول مل ايسوبرينالين $(10)^{-4} M$.
3. (0.2) محلول مل فينتولامين $(10)^{-4} M$.
4. (0.2) محلول مل بروبرانولول $(10)^{-4} M$.
5. (0.2) محلول مل الاسيتايل كولين $(10)^{-5} M$.
6. (0.2) محلول مل الاتروبين $(10)^{-5} M$.

النتائج

أظهرت الإفراخ المعالجة بعقار الانروفلوكساسين إن هناك انخفاض في نسق العضلة الملساء (1.20 ± 0.03) مقارنة بمجموعة السيطرة (0.37 ± 0.03) جدول رقم (1) مخطط رقم (1) (A, B) وعند إضافة بروبرانولول وجد هناك انخفاض في نسق العضلة الملساء في مجموعة المعالجة (1.82 ± 0.04) مقارنة بمجموعة السيطرة (1.36 ± 0.01) جدول رقم (1) مخطط رقم (1) (C, D)، كما لوحظ زيادة في تقلص حركة الأمعاء في

¹ (Narco Biosystems. HGouston – Texas).

مجموعة المعالجة عند إضافة الأدرينالين بعد بروبرانولول (1.79 ± 0.08) مقارنة بمجموعة السيطرة (1.39 ± 0.04) جدول رقم (1) مخطط رقم (E, F) (1) كما لوحظ انخفاض في حركة الأمعاء عند إضافة الأستيايل كولين بعد الأتروبين في مجموعة المعالجة (0.09 ± 0.02) مقارنة بمجموعة السيطرة (0.34 ± 0.008) جدول رقم (1) مخطط رقم (G,H) (1) لوحظ أيضاً انخفاض حركة الأمعاء عند إضافة الأستيايل كولين في مجموعة المعالجة (1.12 ± 0.09) مقارنة بمجموعة السيطرة (1.88 ± 0.05) جدول رقم (1)، فضلاً عن ذلك لوحظ انخفاض حركة الأمعاء عند إضافة الأتروبين الى مجموعة المعالجة (0.11 ± 0.07) مقارنة بمجموعة السيطرة (0.3 ± 0.003) جدول رقم (1) ولم يظهر فرق معنوي ($P \geq 0.01$) عند إضافة الأيزوبرينالين الى مجموعة المعالجة (0.81 ± 0.05) مقارنة بمجموعة السيطرة (0.84 ± 0.08) جدول رقم (1)، وكذلك فينتولامين الى مجموعة المعالجة (1.03 ± 0.03) مقارنة بمجموعة السيطرة (1.11 ± 0.06) جدول رقم (1)، كما لم يظهر فرق معنوي ($p \geq 0.01$) عند معاملة الفيننتولامين بعد الأدرينالين في مجموعة المعالجة (0.48 ± 0.004) مقارنة بمجموعة السيطرة (0.57 ± 0.007) جدول رقم (1).

(mg)		Autonomic agent
Treatment	Control	
1.20 ± 0.03 *	1.37 ± 0.03	Normal Rythmic contraction
0.81 ± 0.05	0.84 ± 0.08	10^{-4} M Isoprenalin
1.03 ± 0.03	1.11 ± 0.06	10^{-4} M Phentolamin
0.48 ± 0.004	0.57 ± 0.01	Phentalamin + adrenalin
1.82 ± 0.04 *	1.36 ± 0.01	10^{-4} M Propranolol
1.79 ± 0.08 *	1.39 ± 0.04	Propranolol + adrenalin
1.12 ± 0.09 *	1.88 ± 0.05	10^{-5} acetylcholine
0.11 ± 0.01 *	0.3 ± 0.003	10^{-5} Atropin
0.09 ± 0.02 *	0.34 ± 0.008	Atropin + acetylcholine

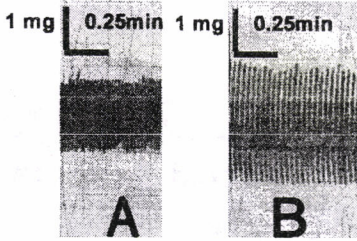
جدول (1) يستعرض النقل النسيقي الطبيعي (Normal Rythmic Contraction) للأنتي عشري في الزجاج *In vitro* ممثلة بقوة الشد (mg) لمجموعتي السيطرة والمعالجة تحت تأثير مركبات وادوية الجهاز العصبي اللاإرادي.

عدد العينات = 10

الأرقام تمثل Mean \pm SE للعينات.

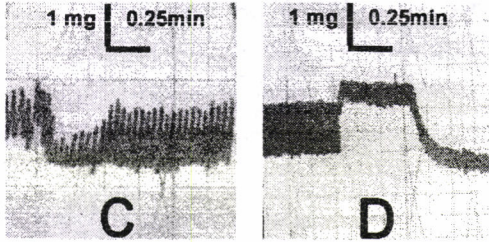
* تمثل فرق معنوي $P < 0.01$ بين مجموعتي السيطرة والمعالجة.

(1) مخطط



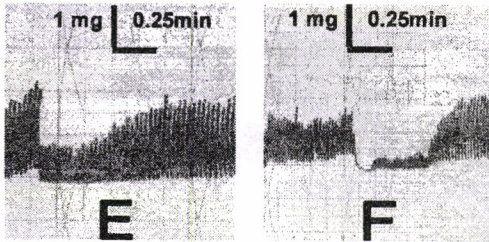
تأثير الأروفلوكساسين على أفراس اللحم بعمر (45) يوم
وبجرعة (10) ملغم/كغم لمدة (5) أيام على تقلص
العضلات الملساء للأثني عشري.

سجلت التقلص النسقي للأثني عشري الطبيعي تحت الشد
(20) نيوتن لمدة (5) دقائق بعد حضن الأمعاء في
محلول التايرويد.



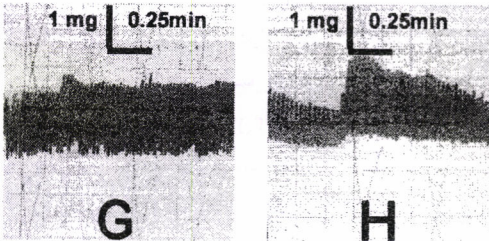
A. يمثل المخطط التقلص الطبيعي النسقي
للأثني عشري.

B. يمثل المخطط انخفاض في التقلص النسقي
الطبيعي للأثني عشري بعد إعطاء
الأروفلوكساسين.



C. التقلص النسقي الطبيعي بعد إعطاء
الأتروبين مع الاستايل كولين في مجموعة
السيطرة.

D. انخفاض في التقلص النسقي الطبيعي بعد
إعطاء الأتروبين مع الاستايل كولين في
مجموعة المعالجة.



E. التقلص النسقي الطبيعي لمجموعة
السيطرة بعد إعطاء الأترينالين مع
بروبراتولول.

F. التقلص النسقي الطبيعي لمجموعة
المعالجة بعد إعطاء الأترينالين مع
البروبراتولول.

G. التقلص النسقي الطبيعي لمجموعة
السيطرة بعد إعطاء البروبراتولول.

H. التقلص النسقي الطبيعي لمجموعة
المعالجة بعد إعطاء البروبراتولول.

المناقشة

فسلجياً يمتاز المعى بنشاط حركي وشد نسقي، مسيطر عليه باليتين أو لاهما عصبية والأخرى هورمونية فضلاً عن (Autocoid) بسلسلة من المنعكسات على أمدين طويل وقصير. ان التغيرات الحاصلة على مجاميع هذه النظم الفسلجية للمعى تولف وتغير في الحركات والفعل الانعكاسي العصبي لها مغيراً نوع الفعل (Katzung and Bertram 1995). أظهرت الدراسات أن لسلسلة من عقاقير الكوينولونس دور مباشر أو غير مباشر في العضلات الملساء عموماً (Henderson 1995) لذا جاءت هذه الدراسة لمعرفة تأثير عقار الأثروفلوكاسين على حركة العضلة الملساء للأنتى عشري.

(Nex et al, 1990) عزی أسباب انخفاض حركة الأمعاء في مجموعة المعالجة بالأثروفلوكاسين الى التداخل مع أيونات Ca^{++} ، Mg^{+} الضرورية في عملية النقل، حيث أن لهذا العقار القدرة على خلب الهوابط (Drug cation chelating) ولكن هذا يتناقض مع ما حصل فعلاً حيث أن لمحلول التايرويد (محلول متوازن يحوي Mg^{+} ، Ca^{++}) المستخدم في التجربة، لذا نستبعد هذا التفسير.

ونعلل هذا الانخفاض في حركة المعى في مجموعة المعالجة بسبب التأثير المباشر أو غير المباشر على مستقبلات (Autocoid) المسؤولة مباشرة عن التنظيم الطويل والقصير لنقل الشد والنسق أهمها بروتاكلاندين أو هستامين.

فضلاً عن ذلك ذكر (Neo & Sharma 2001) إن لحامض النالدكسك تأثير مثبط لتحرير استايل كولين وهستامين من خلايا العقدة (Basophil)، كما أشار (Roscoe et al 2001) إن لنواة الأثروفلوكاسين وهي حامض النالدكسك دوراً في تثبيط عوامل الأستتساخ (Transcription factor) على مستوى تكوين البروتينات لمستقبلات جدار الخلية المسؤولة عن نقل العضلات الملساء حيث وجد أيضاً (Roscoe et al 2001) أن هناك أستنفاد لعوامل الأستتساخ المسؤولة عن تحرير على مستوى الجينات لـ Adenosin و Prosta cyclen مؤدية بذلك الى عرقلة تنظيم حركة الأمعاء بصورة مباشرة ومقيداً بشكل غير مباشر عن آلية تكوين الأنزيمات المولدة أو المحررة لهذه العوامل خلال فترات زمنية لا تتجاوز (45) دقيقة في الزجاج (In vitro).

وفي الدراسات الهستوكيميائية والتحليلية (In vivo) بعد 3.5 ساعة من الأمتصاص الأقصى للدواء.

إن غلق مستقبلات B بعقار البروبرانولول يسبب اختزال في حركة الأمعاء لمجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة، اما عند إضافة الأدرينالين بعد البروبرانولول حيث أن البروبرانولول له تأثير غالق لمستقبلات لمستقبلات B مسبب زيادة في نقل حركة الأمعاء في مجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة، وقد يعود السبب الى تأثير الأثروفلوكاسين على آلية النقل وللاسباب الأنفة الذكر فاقداً بذلك آلية التنظيم والتوحيد

بين الشطرين الودي والودي، حيث لم يستطع البروبرانولول في رفع مستوى النقل بين مستقبلات B ومستقبلات H ، كما أن تثبيط مستقبلات H يعمل على تقليل حساسية مستقبلات B (Rang et al, 1995).

كما أظهرت نتائج الدراسة أن استخدام الأتروبين له تأثير مثبت لحركة الأمعاء في مجموعة المعالجة مقارنة بمجموعة السيطرة بسبب تأثير الأتروفلوكساسين على آلية العمل لمستقبلات النقل التي قد تتأثر كما ورد سابقاً، فعملية الغلق لمستقبلات المسكارين قد تتأثر سلباً بعدد المستقبلات وحساسيتها فيما أنه قد يكون هناك نقصاً في الحساسية والعدد سوية. يتضح مما سبق إن لعقار الأتروفلوكساسين أثراً سلبياً على الوظيفة الطبيعية للدواء مولداً بذلك عبأً إضافياً على الطيور المجرعة ضمن الممكن أن يسبب عرقلة في الأمتصاص والهضم مقللاً بذلك من الكفاءة التحويلية وقلة في معدل الأيض الأساس للحيوان مكوناً نقصاً وزنياً واضحاً في التربية الكتلية، ولذا يجب أن تكون هناك دراسة مستفيضة حوله محوراً نوع العلاج واستراتيجية ونظام التوحد والتفريق للدواء.

References

1. Andona, A. ;Martinez, M. R. ; Diaz, M.J.; Bringas, P. Martinez, A. ; Fernadez, M.L. ; Fernadez, M.C. and Fernadez, Z. R. (1995) Pharmacokinetics and residues of Enrofloxacin in chickens. Am. J. Vet. Res., 56 (4) : 501 – 506.
2. Brown SA. (1996). Fluoroquinolones in animal Health. J. Vet. Pharmacol. Therap. 19: 1- 4.
3. FAO paper 41/7 (1995). Residues of Some Veterinary Drugs in Animal and Foods.
4. Ganong, (1995) Review of Medical Physiology. 16th edition. Long medical book prentice – Hall International Inc. P 56.
5. Giewbccz, M.A., Barnes, P.J. (1991). Selective inhibition of high affinity type IV Phosphor diestrace in bovin trachea and intestine by simple activity substrate, Biochem Pharmacol. 42: 663 – 667.
6. Henderson, A. (1995). Hepatotoxicity ciprofloxacin induced. Infectious Disease Weekly – 518: P23.
7. Katzung & Bertram G. (1995). Basic and Clinical Pharmacology. Sixth edition long medical book.

8. Neo, M. and Sharma, S. (2001). The effect of Quinolones and Teracyclen on nerve ending of scieitic nerve. J. Aus. Med. 7 (73): 92 – 97.
9. Nix, D.E., Wilton, J.H., Ronald, B. . Disteleath, L., Inhwiliams, V.C. & Norman, A., (1990). Inhibitory of Norfloxacin Absorption Antiacids. Antimicrob. Agents and Chemother 34. 432 – 435.
10. Ovand, H. G.; Gorla, N.; Luders, C.; Errecalde, C.; prieto, G. and puelles, I. (1999). Comparative Ciprofloxacin in Chicken. J. Vet. Pharmacol. Therap. 22: 209 – 212.
11. Rang, H.; Dale, M. and Ritter, J. (1995). Pharmacology, 3rd. Churchill & unigstone. P. 513.
12. Roscoe, I. ; Ibrhim, N. and Susan, F. (2001). Transcription factors and their inhibitor (Reviow) National process Academic science 6.1 (2) vol(7). P. 92.
13. Shah, P.M. & Mulert, R. (1990) Safety Profile of Quinolones. Eur. Urol. 17: 46 – 51 Abs.
14. Timmonas, K. and Sterglanz, R., (1978). Inonization and divalent cation dissociation constants of Nalidixic and oxolinic acid. Bionory. Chem.. 9: 145 – 155.
15. Winfield, A. J. and Richard, R.M. (1999) Pharmaceutical Practice 2nd, Churchill livingstone.