

تأثير عقار السبروفلوكساسين على مستوى خميرة الفوسفاتيز القاعدية  
في الفئران السليمة  
لمى وليد خليل العمر  
فرع الفسلجة , كلية الطب البيطري / جامعة بغداد

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير عقار السبروفلوكساسين على مستوى خميرة الفوسفاتيز القاعدية Alkaline Phosphatase في مصل دم الفئران السليمة حيث تم استخدام جرعة علاجية والثانية مضاعفة (5 ملغم / كغم و 10 ملغم / كغم ) ولوحظ من النتائج حصول ارتفاع في مستويات هذه الخميرة وبشكل يتناسب مع ازدياد الجرعة ومن المتوقع ان يكون لهذه الزيادة تأثير على خلايا الجسم خاصة الكبد والكليتين والعظام التي يتوفر فيها الانزيم مسببا تلفها .

المقدمة

يعد السبروفلوكساسين ( Ciprofloxacin ) احد افراد مجموعة الفلوروكوينولونز ( Fluoroquinolones ) التي يشتق تركيبها من حامض النالدكسيك المضاف لها الفلور . بدأت الدراسات حوله منذ سنة 1983 من قبل شركة Bayer في المانيا الغربية

Bayer AG wuppert-  
al West Germany واعطي الرمز Bay 09867 .  
(Caekueberg and Pattyn , 1984)

يتكون حامض النالدكسيك من حلقتين A , B تمتلك ذرتين من النتروجين في الموقعين 1 , 8 وينتج السبروفلوكساسين عن استبدال مجموعة المثيل (CH) في الموقع (8) وادخال ذرة فلور في الموقع (6) واستبدال مجموعة المثيل في الحلقة A بالبيبرازينيل ( Piperazinyli ) وتغيير مجموعة الاثيل C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> المتصلة بجزيئة النتروجين في الحلقة B بالسايكلوبروبيل (Cyclopropyl) لذا فان التركيب الكيميائي للعقار هو :-

1-cyclopropyl . 7- piprazinyli . 6 - fluoro - 1 . 4 -  
dihydro -4 -oxo . 3-quininolone carboxylic acid  
(Wolfson Land Hooper, 1985)

توجد خميرة الفوسفاتيز القاعدية بفعاليتها الاعتيادية في معظم انسجة وسوائل الجسم وبشكل خاص في العظم والكليتين والكبد وبمستوى ادنى في الامعاء

الدقيقة والغدد اللبنية ، أما وجودها في مصل الدم فمصدره من الخلايا المولدة للعظام (Osteoblasts) والكبد . تزداد فعالية هذه الخميرة وتركيزها في مصل الدم بعد تحطيم خلايا بعض الأعضاء في حالات مرضية معينة مثل لين العظام (Osteomalacia) والتهابها (Osteitis) فتعكس بهذا شدة الإصابة وان تحديد مناسبتها في مصل الدم يساعد على تشخيص الحالة المرضية (Harper , 1971) .

كما ان زيادة تراكيز خميرة الفوسفاتيز القاعدية في مصل دم الانسان يعد من الاعراض الجانبية الملحوظة التي تظهر بعد اعطاء الفلوروكوينولونات ( Neer , 1988) لذا وجدنا انه من المناسب ، كهدف للدراسة الحالية استقصاء تأثير السبروفلوكساسين ( ciprofloxacin) في مستويات الخميرة المذكورة في مصل الدم في الفئران الطبيعية غير المصابة .

### المواد وطرائق العمل

#### حيوانات التجربة :

استخدمت في الدراسة (15) من ذكور الفئران السويسرية المهقاء حيث بلغ معدل اوزانها (20) غم ، تم الحصول عليها من بيت الحيوانات المختبرية ( كلية الطب البيطري / جامعة بغداد ) تمت تربية الحيوانات في اقفاص بلاستيكية خاصة ابعادها (25 سم X 15 سم) وفي ظروف مسيطر عليها ( درجة حرارة 26 - + 1 م ونظام اضاءة 14 ضوء و 10 ظلام ) وقدم لها العلف ( عليقة خاصة ) والماء بشكل حر طيلة التجربة . قسمت الحيوانات الى ثلاثة مجاميع متساوية ( 5 فئران في كل مجموعة ) عدت الاولى مجموعة سيطرة والثانية والثالثة مجاميع معالجة .

#### المعالجة :

تم معالجة المجموعتين الثانية والثالثة بمحلول المضاد الجرثومي السبروفلوكساسين . بالتجريع الفمي بواسطة انبوبة اللي المعدي وبجرعة 5 ملغم / كغم و 10 ملغم / كغم من وزن الجسم ( الجرعة العلاجية و نصف الجرعة العلاجية ) على التوالي ، اما مجموعة السيطرة فقد جرعت وبنفس الطريقة بكمية مناسبة من المحلول الفسلي . تمت المعالجة مرة يوميا ولمدة 5 ايام متتالية .

### تحضير النماذج وتحليلها:

بعد انتهاء فترة المعالجة تم الحصول على نماذج من الدم بواسطة السحب المباشر من القلب باستخدام محاقن نبيذة سعة 2 مللتر . تم فصل مصل الدم بعد تجلته وباستخدام جهاز الطرد المركزي وحفظت النماذج بدرجة 4 م° لحين التحليل. تم قياس مستويات خميرة الفوسفاتيز القاعدية Alkaline Phosphates باستخدام طريقة تحرير الفينول ( Phenol ) بواسطة الانزيم وتحليلة للـ Phenyl Phosphate واعتمدت وحدة الـ King - ( K.A ) Armstrong - كوحدة قياس حيث تمت قراءة الكثافة الضوئية بطول موجي 510 nm باستخدام جهاز المطياف Spectrophotometer ( Wotton and Freeman 1976 ) وقد أخضعت النتائج للتحليل الاحصائي واستخرج المعدل والخطأ القياسي لها .

### النتائج والمناقشة

يوضح الجدول (1) معدل مستوى خميرة الفوسفاتيز القاعدية ( K. A. ) في مصل دم حيوانات التجربة حيث بلغت معدلاته ( 23,4 ، 16,2 ، 9,6 ) في مجموعة السيطرة والمعالجة بالجرعة العلاجية ( 5 mg / Kg ) والمعالجة بضعف الجرعة العلاجية ( 10 mg / Kg ) على التوالي ، لم يكن هنالك تباين احصائيا معنويا لمستوى خميرة الفوسفاتيز القاعدية بين افراد حيوانات كل من مجاميع التجربة مما يشير الى كون الحيوانات بحالة صحية متقاربة ولم تكن متأثرة بظروف داخلية مثل الاختلافات الفسلجية بين الجنسين والوزن والعمر او خارجية مثل التغذية والاضاءة والتهوية وغيرها وان معدل مستوى الخميرة في حيوانات السيطرة كان مقاربا للمستوى الطبيعي المسجل في دراسات سابقة ( Schalm , 1980 ) .

أدى العلاج بالسبروفلوكساسين الى ارتفاع مستوى الخميرة في مصل الدم وكانت الزيادة متناسبة طرديا مع زيادة الجرعة . دلت الدراسات السابقة على ارتفاع مناسب خميرة الفوسفاتيز القاعدية في مصل دم المرضى الذين عولجوا بالسبروفلوكساسين بجرعات تتراوح بين 3 - 300 ملغم / كغم من وزن الجسم ( Halkin , 1988 ; Neer , 1988; Gudiol et . al, 1989 ; ) (Schacht and hullman , 1989) الا انه لم تتوفر اية اشارة حول تناسب مستوى الخميرة مع جرعة العقار المعطاة .

ان عقار السبروفلوكساسين شأته شأن أي من افراد مجموعة الفلوروكوينولونات ( fluoroquinolones ) يتأیض بأكسدته في الكبد متحوला الى مركبين هما Oxo- ciprofloxacin , Sulfo - ciprofoxac والآخر يتأیض الى Des-ethylen- ciprofloxacin وكما وجد لهذا العقار نواتج ايضية اخرى ناتجة عن اقتران الـ Des - ethylen - cip مع حامض الفورميك ( Formic Acid ) Richards , et . al, 1988 .

بينت بعض الدراسات ان تعرض الكبد لكميات كبيرة من هذه النواتج الايضية ادى الى ظهور تأثيرات سمية لها تمثلت بتلف شديد وتخرهذه الخلايا ( Frost et. Al, 1989 ; Abadia , et.al, 1995 ; Villeneve et. Al , 1995 ) ان تأثيرات السبروفلوكساسين الانفة الذكر سواء كانت تغيرات مرضية في انسجة العظام والمفاصل ام نشاطات سمية وتغيرات في خلايا الكبد قد تفسر وبشكل معقول الزيادة الحاصلة في مستويات خميرة الفوسفاتيز القاعدية في مصل الفئران المعالجة بهذا العقار في الدراسة الحالية ، خصوصا عند الاخذ بالاعتبار بأن الحيوانات المستخدمة في هذه الدراسة كانت طبيعية ولم تكن متأثرة بظروف تشترك مع العقار في احداث مثل هذه التغيرات النسيجية وان مايؤيد ذلك هو تناسب مستويات الخميرة طرديا مع الجرعة المعطاة من العقار اذ ان وجود عوامل مرضية تؤدي بالاضافة الى التأثيرات الجانبية للعقار الى انعدام التناسب لاختلاف شدة التغيرات بين الحيوانات المعالجة واختلاف درجة تأثيرها في مستوى الخميرة تبعا لذلك ( Halkin , 1988; Arcieri , 1989 ) .

ان الية فعل السبروفلوكساسين في رفع خميرة الفوسفاتيز القاعدية غير معروفة تماما ( Aramayona et. Al, 1996 ) الا ان بعض الدراسات تشير الى حصول تغيرات مرضية في الغضاريف والعظام في الحيوانات الفتية بعد اعطاءها جرعات عالية من الكوينولونات مما يؤدي الى تحطيم بعض خلايا هذه الانسجة وزيادة نشاط خلايا Osteoclast وفقدان الكالسيوم والفسفور منها والذي ينتج عنه ارتفاع مستوى خميرة الفوسفاتيز القاعدية في مصل الدم فبات استخدام هذه العقاقير في الحيوانات الصغيرة وخاصة الفتية منها محفوفا بكثير من الحذر ( Shah et. al, 1990 ) .

10% ciprotril محلول 100 ملغم / مللتر انتاج شركة ( فابكو جو ) عمان - الاردن

### **References**

- 1-Abadia , A.R. Francisco , L.DE and Guitani A (1995) .  
Disposition of ciprofloxacin in the isolated perfused rat  
liver. The American Society for pharmacology and  
experimental therapeutics : 23 , 197 - 200.
- 2-Aramayona J.J; Jaume M; Lorenzo . J Fraile ; Maria A.  
Grasia; Ana R. Abadia; Miguel A. Bregant (1996) .  
Penetration of enterofloxacin and ciprofloxacin into milk ,  
and pharma cokinetics of the drugs in lactating rabbits  
and neonatal offspring . AJVR . 57 (4): 547 – 553.
- 3-Arcier, G.M ; Nancy Beker (1989) . Safety of intravenous  
ciprofloxacin . AJM. Nov. 30 ; 87 ( suppl 5 A ) . 92s –  
97s)
- 4-Caekenberge, D.V. Stefanr Pattyn (1984) . In vitro  
activity of ciprofloxacin compared with those new  
fluorinated piprazinyl supstituted quinoline derevatives .  
Antimicrobial agent chemotherapy 25(3) 518 – 521.
- 5-Frost , R.W; Lettieri , . J.T; Krol G; Shambien E.C and  
Laiseter K.C (1989) . The effect of cirrhosis on the  
steady –state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin .  
Pharmacol .Ther. 45: 608 – 616.
- 6-Gudiol F ; Carmen Cabellos ; Roman Pallares ; Josefina  
L; Javier A (1989) . Intravenous ciprofloxacin therapy  
severe infections .AJM. Nov.30 87 (suppl. 5 A ) : 221S-  
227S.
- 7-Halkin G. (1988) .Adverse effects of the fluoroquinolo –  
nes . Rview of infectious disease . 10 ( suppl./1 ) : 5258-  
5261.

- 8-Harper A. Harlod (1971) . Review of physiological chemistry (15 th.) edition . Lange . Medical publication . San Francisco. Japan.
- 9-Neer T.M. (1988) . Clinical pharmacological features of fluoroquinolone antimicrobial drugs . JAVMA . 193 (5): 577 -579.
- 10- Richards D.M; Mouk J.P; Price . A; Field . B; Todd P.A. and ward (1988) . Ciprofloxacin : a review of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutics use . Drugs . 53, 373 - 447.
- 11- Schacht P; hullman R. (1989) . Safety of oral ciprofloxacin . A.JM. 87 (suppl. 5A ) : 98s -102s.
- 12- Schalm D.W; Jain N.C. and Carroll E.J. (1980) Veterinary hematology (4<sup>th</sup>.) edition . P(514). Lea Febbiger , Philadelphia .
- 13- Shah, P.M; Rotraud M (1990) . Safety profile of quinolones . Eur. Uro ; 17(suppl / 1) : 46 - 51 (13ref) .
- 14- Villeneuve , J.P; Davies C and Cote J. (1995) suspected ciprofloxacin induced hepatotoxicity . Ann. Pharmacotherapy , 29: 257 - 259.
- 15- Wolfson , J.S. and Hooper D.C. (1985) . The fluoro quinolones structure , mechanism of action resistance and spectra of activity invitro . Antimicrob .Agents and Chemother. 28: 581 - 586.

**Luma , W.K.Alumar**  
**Department of physiology**  
**The college of Veterinary Medicine , University of**  
**Baghdad**

**Summary**

This study was designed to investigate the effects of ciprofloxacin on serum alkaline phosphates level in normal mice , the dosage used is treatment and double dose ( 5-10 mg / kg ) orally for 5 days . The result showed that ciprofloxacin caused a marked increase in serum alkaline phosphates with the increase of dose , and this may be related to the damage of cell in liver , kidney and bone .