

PHARMACOKINETIC OF CHLORAMPHENICOL IN CALVES INFECTED
EXPERIMENTALLY WITH SALMONELLA TYPHIMERIUM

Ali Aziz Alkhatat¹. Faisal Gazi Habasha² Khalid Michae².

Department of pharmacology and toxicology and Department of Medicine², College of Veterinary Medicine, University of Baghdad.

SUMMARY

The pharmacokinetic of chloramphenicol was studied in 8 calves. These calves were infected experimentally with *Salmonella typhimorium*. The drug was injected intramuscularly at a dose of 50 mg/kg b.w. every 12 hours for a total of 7 injections. The treatment started 48 hours after the appearance of the clinical symptoms (fever, diarrhea and dehydration). Blood samples were taken at regular intervals after the 1st and 7th injection and at 12 hour intervals during treatment. Plasma disappearance curves were constructed by which the biological half lives ($t_{1/2s}$) and volume of distribution (vds) were calculated.

Peak plasma concentrations were 22.57 and 46.46 ug/ml after the 1st and 7th injection respectively. Both occurred 3 hours after injection. The concentrations after 12 hours ranged from 5.9 to 21.6 ug/ml. The $t_{1/2s}$ were 4.34 and 8.73 hrs and the values of (vd) were 1.4 and 0.8 l/kg after the 1st and 7th injection respectively.

- 8- Sisodia, C.S., Gupta, V.S., Dunlop, R.H. and Radostitis, O.M. (1973): Chloramphenicol concentration in blood and milk of cows following Parenteral administration. *Cand. Vet. J.* 14:187.
- 9- Burrow, G.E., Barto, P.B., and Tripp M.L. (1983): Comparative pharmacokinetics of antibiotics in newborn calves: Chloramphenicol, lincomycin, and tylosin. *Am. J. Vet. Res.* 44: 1053.
- 10- Sisodia, C.S., Karmer, L.L., Gupta, V.S., Lerner, D.J., and Taksas, L. (1975): A pharmacological study of chloramphenicol in horses. *Cand. J. Comp. Med.* 39: 216.
- 11- Daws, L. E., Neff, C.A., Baggot, J.D., and Poweres, T.E. (1972): Pharmacokinetics of chloramphenicol in domesticated animals. *Am. J. Vet. Res.* 33: 2259.
- 12- Khazal, K.f. (1982): Comparison of pharmacokinetic parameter of chloramphenicol in dog using colorimetric gas chromatography and microbiological methods. M.S. Thesis, O.S.U.

الكبد والكليتين والرثتين والطحال والقلب والعفلات الهيكلية اعلى من تراكيزه في بلازما الدم وهذه تعطي اهمية قصوى في علاج العديد من الاخماج التي تتركز في هذه الانسجة (11).
 لوحظ اختلاف بين عمري نصف الدواء بعد الجرعة الاولى والسابعة (٤٣ر و ٨٧٣ر) ساعه على التوالي ان سبب طول نصف عمر الدواء قد يفسر على اساس ضعف عملية الايض التي سببتها الاصابة بالمرض حيث ان خلايا الكبد ضرورية لعملية لعلمية الاقتران بالكلوكورنيد وقد لا يكون ذلك بنفس الاختلاف في العجول السليمة او في حيوانات اخرى (12).

REFERENCES

- 1- Clark, C.H. (1978): Clinical uses of chloramphenicol, Med. vet. Practice. 59: 889.
- 2- Ziv, G., Bogin, E., and Salman, F.G. (1973): Blood and milk levels of chloramphenicol in normal and mastatic cows and ewes after intramuslar administration of chloramphenicol and chloramphenicol sodium succinate.
- 3- Godman, L.S., Gilman, A. (1975) The Pharmacological Basis of Therapeutics (5th edition) MacMillian Publishing Co. Inc. New York.
- 4- Pilloud, M. (1973): Pharmecokingtics, plasma protein binding and dosage of chloremphenicol in cattle and horses. Res. Vet. Sci. 15: 231.
- 5- Grove, D.C. and Randel, W.A. (1955): Assay Methods of antibiotic Monograph No. 2, Medical Encyclopedia, Inc. New York
- 6- English, P.B., and Withy, D. (1959): Serum, urine and tissue levels of chloramphenicol in the horse. Aust. Vet. J. 35:187.
- 7- Decorte-Baeten, K., and Debaeaere, M. (1975): Chloramphenicol plasma levels in horses, cattle, and sheep after oral and intramuscular administration. Zbl. Vet. Med. A.22: 704.

المناقشة

اشارت النتائج الى ان الكلورامفينكول بصيغة القاعده وبجرعة قدرها (50) ملغم/ كغم من وزن الجسم قد اعطي ذروة التركيز في البلازما (22ر57) مكغم/مل بعد (3) ساعات من الزرق وكانت النتيجة مقاربة لما وجدته (1) لدى استعماله نصف الجرعه المذكوره وقد وجد باحثون اخرون (2,5) ان ذروة التركيز تتعلق ايضا بنوع الملح الدوائي المستعمل.

لقد حدد اقل تركيز دوائي مؤثر على الجراثيم الحساسة ب (5) مكغم /مل (6) وفي دراستنا وجدت تراكيز اعلى من ذلك في دم العجول منذ الساعه الاولى (6ر58) مكغم/مل وحتى الثانية عشر (5ر4) مكغم /مل وارتفعت هذه القيم بعد الجرغ اللاحقه وتنسجم هذه النتيجة مع بحث (2) الذي استعمل جرعة (30) ملغم/كغم . يتبين ان اعطاء الدواء كل (12) ساعه ضروري للمحافظة على المستوى العلاجي ووجد ان قيمة عمر نصف الدواء كانت اعلى من ما وجدته باحثون اخرون في الحيوانات الاخرى فقد كان معدل عمر نصف الدواء بالجرعة المستعملة في العجول يتراوح بين (43ر4-8ر7) ساعه بعد الزرقه العضلية الاولى والسابعه على التوالي في حين ان اعمار النصف للكلورامفينكول في الخيول والخنازير والماعز كان (0.9) و(1ر3) و(2) ساعه على التوالي (7) وكانت نتائجنا ايضا اعلى بقليل مما وجد في الابقار البالغة وبنفس الجرعة حيث كان عمر النصف (3ر5) ساعه (8).

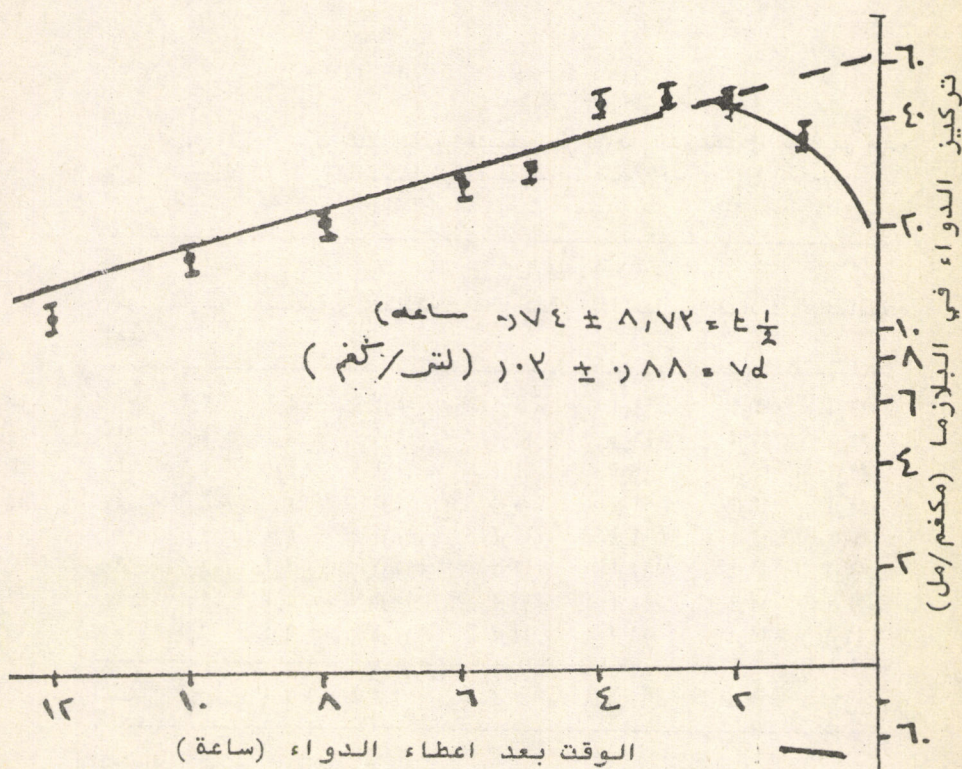
ان الاختلاف في القيم بعمر النصف بين انواع الحيوانات وبين الحيوانات الصغيرة والبالغة يعزى للاختلاف في سرعة الايض خاصة عملية الاقتران مع حامض الكلوكورونيك الذي ينتج عن تباين في فعالية خميرة الكلوكورونيل ترانسفيراز.

لقد وجدت ايضا بعض الارتفاعات المفاجئة والموقنه في تراكيز العقار في بلازما الدم خلال مدة اختفائه من الدم في عجلين من اصل ثمانية ويقترن سبب ذلك الى ان الكلورامفينكول او مئيفاته المطروحه بواسطة سائل المصراء يتم اعاده امتصاصها بواسطة الامعاء الى الدورة الدموية والدوره المعوية الكبدية) والتي تبدأ بالظهور كل 90 دقيقة .

وجد ان حجم الانتشار الظاهري للكلورامفينكول في دم عجول التجربة كانت 1ر4 و 9ر، لتر بعد الزرقه العضلية الاولى والسابعه على التوالي وبمقارنة هذه النتيجة مع ما وجدته (1) فان ذلك مشابه لحجم الانتشار الظاهري للعجول التي زرقت عضليا بجرعه مقدارها 25 ملغم/كغم في حين كانت بحدود (0.9) لتر في العجول في عمر 4 اسابيع و 1ر4 لتر في العجول في عمر 6 اسابيع (9) . ويعزى سبب وجود قيم مختلفة لحجم انتشار الكلورامفينكول على مدى قابليته على النفاذ الى الانسجة والسوائل الجسمية (10) وحتى النفاذ من خلال الحواجز كالحاجز المخي الشوكي (2) حيث كانت تراكيز الكلورامفينكول في انسجة

الحركية الدوائية للكلورامفينكول بعد الزرقه العضلية السابعة
شكل رقم (٢)

وصل تركيز العقار بعد الجرعة السابعة ذروته ومعدلها (٤٦ر٤٦) مكغم/مل بعد (٣) ساعات من الزرقه وانخفض الى (٢١ر٥٥) مكغم/مل بعد (١٢) ساعه وكان نصف عمر الدواء (٨ر٧٣) ومعدل حجم الانتشار الظاهري (٠.٨٨) لتر/كغم.



شكل رقم (٢): منحنى اختفاء الكلورامفينكول بعد الجرعة العلاجية السابعة (٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم) عدد الحيوانات-٨.

وصل تركيز العقار بعد الجرعة الاولى ذروته ومعدلها (٢٢ر٥٧)مكغم/مل بعد (٣) ساعات من الزرق وانخفض الى (١٠ر٦٥) مكغم /مل بعد (٨) ساعات والى (٥ر٤١) مكغم/مل بعد (١٢) ساعة وكان معدل نصف عمر الدواء (٤ر٣٤) ساعة وحجم الانتشار الظاهري (١ر٤) لتر/كغم .

تراكيز الكلورامفينكول اثناء فترة العلاج (جدول رقم ١)
 كان معدل تراكيز العقار بعد (١٢) ساعة من الزرق العظمية الاولى الى السابعة يتراوح بين (٤ر٥-٢١ر٦) مكغم/مل .

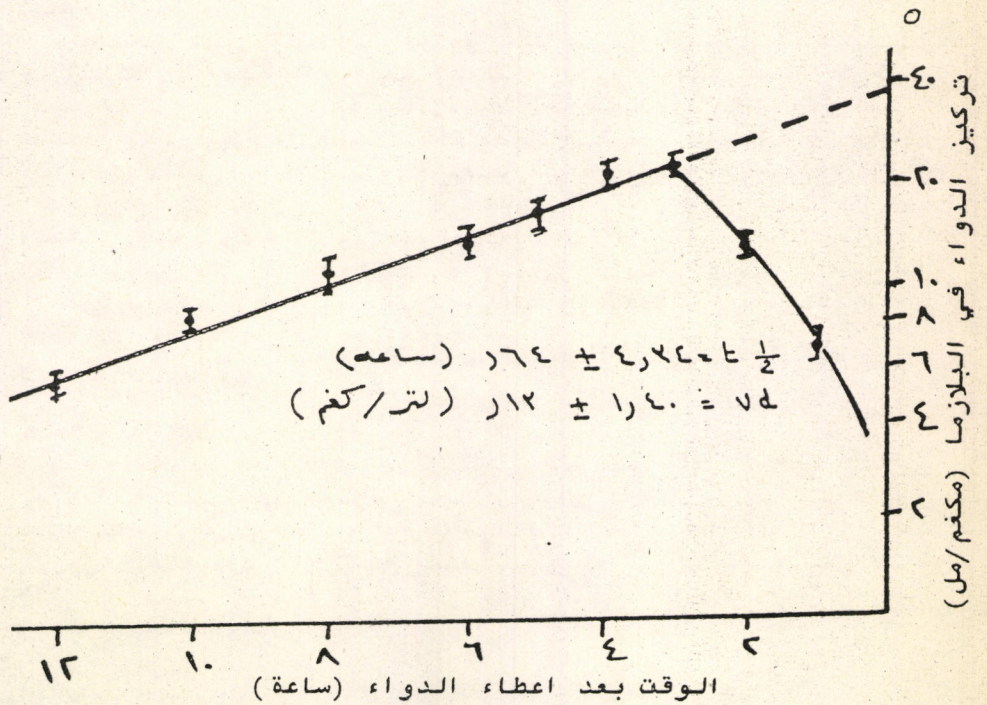
جدول رقم (١): تراكيز الكلورامفينكول في بلازما الدم بعد ١٢ ساعة من كل زرقه عظمية لجرعة قدرها ٥٠ ملغم /كغم من وزن الجسم

رقم الجيل	اولى	الثانية	الثالثة	الرابعة	الخامسة	السادسة	السابعة
١	٣ر٢	٤ر٦	٥ر٥	٦ر٢	٩ر٦	١٢ر٤	١٧ر٦
٢	٥ر٦	٦ر١	٦ر٦	١٢ر٤	١٦ر٨	٢٠ر٢	٢٢ر٠
٣	٤ر٦	٧ر٢	١٠ر٨	١٤ر٤	١٧ر٢	٢٢ر٠	٢٧ر٢
٤	٦ر٦	٥ر٠	٩ر٦	٨ر٦	١٢ر٠	١٢ر٢	١٧ر٤
٥	٨ر٢	٨ر٠	١٠ر٦	١٤ر٢	١٤ر٨	١٦ر٤	٢٠ر٨
٦	٤ر٣	٥ر٢	١٠ر٢	١٢ر٤	١٤ر٨	١٦ر٢	١٨ر٦
٧	٤ر٤	٤ر٨	١٠ر٤	١٦ر٢	١٥ر٤	١٧ر٢	٢١ر٢
٨	٦ر٤	٦ر٤	١٠ر٨	١٤ر٢	١٦ر٢	١٩ر٤	٢٦ر٦
المعدل	٥ر٥	٩ر٣	٩ر٣	٣ر٣	١٤ر٦	١٧ر٤	٢١ر٦
الانحراف القياسي %	٤ر٠	٧ر٠	٧ر٠	١ر٠	١ر٨	١ر١٠	١ر٣

نتريت الصوديوم وتكوين اللون الارجواني باضافة
 الضوئية متناسب مع تركيز الدواء .
 تم حساب عمر نصف الدواء وحجم الانتشار الظاهري من ثابت
 انحدار المنحني الذي قدر بطريقة (Least Square).

النتائج

الحركية الدوائية للكلورامفينيكول بعد الزرقعة العضلية الاولى
 (شكل رقم ١)



شكل رقم (١): منحني اختفاء الكلورامفينيكول بعد الجرعة
 العلاجية الاولى (٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم)
 عدد الحيوانات-٨.

العوامل المرضية ضده . فقد وجد ان الدواء فعالا في علاج الاصابات السريرية والتجريبية بانواع من السالمونيلا (2,1) لقد جرت دراسات عديدة في مختلف انواع الحيوانات الحقلية لتقدير التركيز الادنى الكافي لتثبيط انواع الجراثيم المرضية بهذا العقار ووجد ان هذا التركيز يتراوح بين (5-0) مكغم /مل وقد وجد ان حساسية عتر عديدة من السالمونيلا تتحسن للدواء بتراكيز 25 مكغم/مل (3).

استهدف هذا البحث معرفة الاهمية العلاجية لهذا العقار في حالة الاصابة التجريبية بالسالمونيلا تيغيموريوم عند اعطاء بالجرعة العلاجية ومعرفة المستوى العلاجي الذي يستمر في الدم من خلال دراسة عمر نصف الاختفاء وحجم الانتشار الظاهري.

المواد وطرق البحث

تصميم التجربة

استخدم في التجربة عجول من سلالة الفريزين الهولندي (الشركة العربية العراقية لتنمية الثروة الحيوانية) تراوحت اعمارها بين (3-5) اسبوع وترواحت اوزانها بين (40-58) كغم . خمجت هذه العجول بـ (100) سم³ من مرق الصويا -تربتريكس الحاوي على 10x10⁶ /مل تقريبا من جراثيم السالمونيلا وبعد التجرب بـ (1-2) ساعة تم تقديم الماء وبدائل الحليب لها وبمعدل مرتين باليوم الواحد وقد تم علاج هذه المجموعة بعد (48) ساعة من ظهور الحمى والاسهال وعلامات الانكاز بالسوائل التعويضية عن طريق الوريد وبالكلورامفينكول بطريقة الزرق العضلي بجرعة قدرها 50 ملغم/كغم من وزن الجسم كل (12) ساعة ولسبع مرات.

جمع نماذج الدم

تم سحب نماذج الدم من الوريد الوداجي بعد ترطيب المزرق بمادة الهيبارين لفرض الحصول على بلازما الدم وذلك قبل الزرقه الاولى وبعدها باوقات متتالية لغاية الساعة (12) بعد الزرق واخذ نموذج من الدم بنفس الطريقه كل 12 ساعة خلال فترة العلاج وبعد الزرقه السابعة اخذت النماذج بنفس الطريقه كما بعد الزرقه الاولى.

تحليل النماذج

استخدم التحليل الكيماوي والمستند الى الطريقة الموصوفة من قبل (4) لتقدير تراكيز الكلورامفينكول في عينات بلازما الدم المستند الى استخلاص العقار بواسطة مزيج الكلوروفورم وخلات الاثيل ثم اختزال مجموعة النايترو الى مجموعة امين بواسطة ميدروسلفيت الموديوم ثم تكوين شارد الدايزون بواسطة

دراسة الحركية الدوائية لعقار الكلورامفينكول
في العجول المخمجة تجريبيا بالسالمونيلاتايفيموريوم

علي عزيز الخياط ١ و فيصل غازي حباشه ٢
و خالد ميخائيل ٢

فرع الادوية والسموم ١ وفرع الطب والعلاج ٢، كلية الطب
البيطري، جامعة بغداد

الخلاصة

تمت دراسة الحركية الدوائية لعقار الكلورامفينكول في (٨) عجول خمجت تجريبيا بجرثومة السالمونيلاتايفيموريوم حيث اعطي العقار بجرعة عقلية قدرها (٥٠) ملغم /كغم من وزن الجسم كل (١٢) ساعة ولسبع جرعات وقد ابتداء العلاج بعد (٤٨) ساعة من ظهور الاعراض السرييري (الحمى والاسهال والانكاز). اخذت عينات الدم بعد اوقات منتظمة من الرقعة العضلية الاولى والسابعة لغرض دراسة الحركية الدوائية التي شملت عمر النصف ($t_{1/2}$) وحجم الانتشار الظاهري (V_d) كما اخذت نماذج الدم بعد (١٢) ساعة من كل زرقة اعطيت العجول المخمجة ايضا السوائل التعويضية.

اظهرت النتائج فيما يخص الحركية الدوائية ان تركيز العقار بعد الزرقة العضلية الاولى والسابعة كانت (٢٢ر٥٧) و (٤٦ر٤٦) مكغم /مل على التوالي وحدثت كلتاها بعد (٣) ساعات من الزرق وان التراكيز بعد ١٢ ساعة من كل زرقة تراوح بين (٥ر٩) و(٢١ر٥٥) مكغم/مل وكان معدل عمر نصف الدواء بعد الزرقة العضلية الاولى والسابعة (٤ر٣٤) و(٨ر٧٣) ساعة وحجم الانتشار الظاهري (١ر٤) و(٠.٨ر) لتر/كغم.

المقدمة

لايزال الكلورامفينكول من الادوية التي يعتمد عليها في علاج السالمونيلوسز في العجول بالرغم من التقارير العديدة التي تشير الى سميته الكامنة او الى المقاومة التي يمكن تكونها