

تأثير الدايفنهايدرامين في التغيرات المحدثّة بالاميدوكارب في نشاط خميرة الكولين استراز وحركة الأمعاء الدقيقة في أفراخ الدجاج

ندى خليل إبراهيم وغادة عبد المنعم فارس

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

الخلاصة

الهدف من الدراسة فحص وتقييم التداخل بين الاميدوكارب والدايفنهايدرامين على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز ومعدل المرور بالأمعاء الدقيقة في أفراخ الدجاج. ثبت الاميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وبشكل معنوي نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم والدماغ لأفراخ الدجاج مقارنة مع مجموعة السيطرة داخل الجسم وبنسبة ٦٩ و ٢١% على التوالي بعد ٣٠ دقيقة من الحقن. وأدى حقن الدايفنهايدرامين لوحده بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد إلى انخفاض معنوي في نشاط الخميرة بعد ٣٠ دقيقة من الحقن في بلازما الدم والدماغ داخل الجسم وبنسبة ٢٩,٧ و ٣٥,٧ على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة. وقلل الدايفنهايدرامين المحقون مباشرة بجرعة ٥ ملغم/كغم تحت الجلد بعد حقن الاميدوكارب من النسبة المئوية لتثبط نشاط الخميرة في بلازما الدم والمحدث بالاميدوكارب ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وبنسبة حماية ٣٣,٢%. وأدى حقن الاميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد إلى زيادة معنوية في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة بعد ١٥ و ٣٠ دقيقة من الحقن وبنسبة ٩٢,٦ و ١٠٠% على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين قلل الدايفنهايدرامين ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد المحقون قبل ١٥ دقيقة من الاميدوكارب من الزيادة الطارئة في معدل المرور بالأمعاء الدقيقة والمحدث بالاميدوكارب لوحده وبنسبة ٨٠,٦ و ٧٠,٥% على التوالي ومنعت جرعتا الدايفنهايدرامين المرور بالأمعاء الدقيقة كلياً عند حقنها مباشرة بعد الاميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وبنسبة ١٠٠ و ١٠٠% على التوالي. تشير الدراسة الحالية إلى فائدة الدايفنهايدرامين في الوقاية والعلاج من الزيادة الطارئة في حركة الأمعاء الدقيقة والمحدث بالاميدوكارب في أفراخ الدجاج وانه لا يوجد تداخل سلبي بين العقارين على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم والدماغ داخل الجسم الحي بل وفرالدايفنهايدرامين حماية ضد الفعل التثبيطي للاميدوكارب على مستوى نشاط الخميرة.

Effect of diphenhydramine on the changes in cholinesterase activity and intestinal motility induced by imidocarb in chicks

N.K. Ibrahim and G.A. Faris

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

Abstract

This study examines and evaluates the interaction between imidocarb and diphenhydramine on the level of cholinesterase activity and small intestinal transit (SIT) in chicks. Imidocarb at 45 mg/kg, s.c. significantly inhibited plasma and brain cholinesterases, 30 min after injection by 69 and 21%, respectively. Diphenhydramine at 5 mg/kg, s.c significantly inhibited plasma and brain cholinesterase by 29.7 and 35.7%, respectively and significantly decreased the inhibitory effect of imidocarb on plasma cholinesterase by 33.2%. Imidocarb at 40 mg/kg, s.c. significantly increased SIT 15 and 30 min after injection by 92, 100%, respectively. Diphenhydramine at 5 and 10 mg/kg, s.c., 15 min before imedocarb at 40mg/kg, s.c. significantly decreased SIT produced by imidocarb alone by 80.6 and 70.5 %, respectively and prevented the SIT when given immediately after imedocarb at 40 mg/kg, s.c. by 100%.The data revealed that diphenhydramine has a beneficial effect in controlling the SIT modulated by imidocarb in chicks and there was no adverse interaction between two drugs at the level of cholinesterase.

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

المقدمة

بكميات وافرة من العلف والماء وتم تربيتها لحين إجراء التجارب عليها بعمر ٧-١٤ يوم، تراوحت أوزانها ما بين ٨٦-١٠٢غم.

تحضير الأدوية للحقن

تم تحضير جرع عقار الاميدوكارب باستخدام الماء المقطر، في حين حضرت جرع الدايفينهيدرامين باستخدام المحلول الملحي الفسلجي، وكان حجم الحقن للجرع المعطاة لكلا العقارين ٥ مل/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد.

قياس نشاط خميرة الكولين استراز

قسمت الأفراخ عشوائياً إلى أربعة مجاميع منفصلة تألفت كل مجموعة من ٥ أفراخ حققت المجموعة الأولى بالماء المقطر وبحجم ٥ مل/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد وبعده مباشرة أعيد حقنها بالمحلول الملحي الفسلجي (شركة النصر للكيميائيات الدوائية، مصر)، تحت الجلد (مجموعة السيطرة). وحقنت المجموعة الثانية بالماء المقطر تحت الجلد وبعدها مباشرة أعيد حقنها بالدايفينهيدرامين لوحده (مسحوق الدايفينهيدرامين هايدروكلورايد، الشركة العامة للأدوية والمستلزمات الطبية، نينوى NDI) بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وتم التوصل إلى هذه الجرعة اعتماداً على تجارب أولية حيث كانت أفضل جرعة وفرت الحماية ضد التسمم بالاميدوكارب عند إعطائه قبل ٥ دقائق ومباشرة. في حين حقنت المجموعة الثالثة بالأميدوكارب (الاميدوكارب دايبوروبايونيت ١٢%)، إنتاج شركة Saudi pharmaceutical industries المملكة العربية السعودية) بجرعة ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد بعدها مباشرة حقنت بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الجلد. أما المجموعة الرابعة فحقنت بالأميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وتم اختيار الجرعة اعتماداً على تجارب أولية حيث لم تسبب تسمم حاد للأفراخ، بعدها مباشرة تم حقنها بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد. ثم جمعت عينات الدم والدماغ من الأفراخ بعد مرور ٣٠ دقيقة من الحقن في المجاميع كافة اعتماداً على تجارب أولية ودراسة سابقة (١٦) حيث تم سحب الدم بقطع الوريد الوداجي ووضع الدم في أنابيب اختبار حاوية على الهيبارين بنسبة (١٠:١) مغمورة بالثلج المجروش، فصلت البلازما عن كريات الدم الحمر باستخدام جهاز الطرد المركزي وبسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة (١٧)، وضعت البلازما في حاويات بلاستيكية مغمورة بالثلج واجري عليها قياس نشاط خميرة الكولين استراز مباشرة وقتلت الحيوانات بخلع الرقبة واستخراج الدماغ الكلي وتم مجانسة أنسجة الدماغ في محلول داري فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين KH₂PO₄ ذو باها (pH=٨)، (١٨). اخذ ٠,٢ مل من عينات البلازما والدماغ واضيفت ٠,١ مل من المحلول المائي (٧,٥%) ليودييد الاستيل الكولين (شركة Molekula, انكلترا) كمادة أساسية substrate لقياس نشاط خميرة الكولين استراز بالطريقة الكهرومترية المحورة (١٩).

يعد الاميدوكارب دايبوروبايونيت (Imidocarb dipropionate) من مشتقات الكربانيليد Carbanilide، وهو عقار شائع الاستخدام في حقل الطب البيطري لعلاج حالات الإصابة بأوالي الدم Anti-blood protozoal (١-٣). وبالرغم من توفر العديد من العقارات المستخدمة في الوقاية والعلاج من الإصابة بأوالي الدم إلا أن الاميدوكارب يعد أكثرها كفاءة وأمان (٤) لامتلاكه مدى امان واسع High therapeutic index مقارنة مع باقي العقارات (٥). غير أن فعاليته العلاجية غالباً ما تكون مصحوبة بظهور آثار جانبية وسمية على الحيوانات المعاملة به وخاصة بالجرع العالية والتي تشمل الاكتئاب Depression والالعب Salivation والتدمع Lacrimation وتضيق البؤبؤ وزيادة حركة الأمعاء والمغص والإسهال الشديد والتعرق وزيادة الإفرازات الأنفية وضيق التنفس والرقود Decumbency (٦-٨) فضلاً عن العلامات العصبية والارتجاج العضلي والتشنج وزيادة ضربات القلب وترداد التنفس في الأغنام (٩). وافترض الباحثون ان اسباب هذه العلامات ناتجة عن الفعل الكولين العالي للعقار Excessive cholinergic action الناتج عن التثبيط العكوسي Reversible inhibition لخميرة الكولين استراز (١٠، ١١) في حين اشارت بحوث اخرى الى عدم اقتران ظهور هذه الاعراض بالتأثير على نشاط الخميرة في الخيول (٨) و اشار الباحثون الى امكانية التغلب على هذه العلامات السمية باستخدام الادوية المضادة للفعل الكوليني Anticholinergic drug مثل الاتروبين والكلايكوبايروليت Glycopyrrolate (١٢). ولكون الاتروبين يمتلك التأثيرات المضادة للآثار الجانبية المسكرينية فقط (١٣) ويفتقد القابلية على كبح التأثيرات الناجمة عن تنشيط المستقبلات النيكوتينية (فضلاً عن عدم امتلاكه لأي تأثير على نشاط خميرة الكولين استراز (١٣، ١٤) لذا فقد كان الهدف من الدراسة الحالية تقييم استخدام الدايفينهيدرامين للوقاية والعلاج من بعض الآثار الجانبية للاميدوكارب (تأثيره في المرور بالأمعاء الدقيقة وفي نشاط خميرة الكولين استراز) في نموذج أفراخ الدجاج كون الدايفينهيدرامين يمتلك الفعل المضاد للمستقبلات المسكرينية والنيكوتينية معاً ومعرفة الآلية الحقيقية المثبطة للآثار الجانبية للاميدوكارب وإمكانية التغلب عليها باستخدام الدايفينهيدرامين كونه يمتلك الفعل المثبط العكوسي لخميرة الكولين استراز في بلازما دم ودماغ أفراخ الدجاج (١٥).

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة أفراخ دجاج ثنائية الغرض نوع (هبرد) من كلا الجنسين تم تجهيزها من قبل مفقس الأيمن في مدينة الموصل، بعمر يوم واحد ووضعها في أقفاص التربية وتجهيزها بالظروف القياسية الخاصة بأفراخ الدجاج من درجة الحرارة (٣٢-٣٥م) والتهوية والإضاءة والفرشة وجهزت

وزن الجسم تحت الجلد وبعده مباشرة أعيد حقنها بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الجلد وبحجم ٥ مل/كغم من وزن الجسم وحقنت الأفراخ في المجموعة الثانية والثالثة بالاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد بعدها مباشرة حقنت بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد على التوالي، ثم جرعت الأفراخ في المجموع كافة مباشرة بالحبر الأسود ٠,٢٥ مل عبر الفم ثم قتلت بعد ٣٠ دقيقة من التجريع وحسبت النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة فضلا عن حساب النسبة المئوية لتثبيت المرور بالأمعاء الدقيقة وكما ذكر سابقا.

التأثير الوقائي للدايفينهيدرامين عند إعطائه قبل ١٥ دقيقة من حقن الاميدوكارب في حركة الأمعاء الدقيقة

استخدم في هذه التجربة ٣٠ فرخا قسمت عشوائيا إلى ستة مجاميع منفصلة تألفت كل مجموعة على ٥ أفراخ حقنت أفراخ المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الجلد و بعد مرور ١٥ دقيقة أعيد حقنها تحت الجلد بالماء المقطر. أما المجموعة الثانية فحقنت الأفراخ بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الجلد و بعد مرور ١٥ دقيقة أعيد حقنها بالاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد، وحقنت الأفراخ بالمجموعة الثالثة والرابعة بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد على التوالي و بعد مرور ١٥ دقيقة أعيد حقنها تحت الجلد بالماء المقطر، وفي المجموعة الخامسة والسادسة حقنت الأفراخ بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد و بعد مرور ١٥ دقيقة أعيد حقنها تحت الجلد بالاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم من وزن الجسم. ثم جرعت الأفراخ في المجموع كافة مباشرة بالحبر الأسود ٠,٢٥ مل عبر الفم و قتلت بعد ١٥ دقيقة من التجريع وحسبت النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة فضلا عن حساب النسبة المئوية لتثبيت المرور بالأمعاء الدقيقة وكما ذكر سابقا.

التحليل الإحصائي

حلت النتائج إحصائيا باستخدام تحليل التباين one way analysis of variances ثم أخضعت النتائج للاختبار الفرق المعنوي الأدنى) LSD (least significant difference test (٢١) وكان مستوى الاختلاف المعنوي عند مستوى احتمالية ($P < 0,05$).

النتائج

سبب حقن الاميدوكارب لوحدة بجرعة ٤٠ ملغم /كغم من وزن الجسم تحت الجلد زيادة معنوية في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة وبنسب ٩٢,٦% بعد ١٥ دقيقة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٣) وبنسبة ١٠٠% بعد ٣٠ دقيقة

قياس المرور بالأمعاء الدقيقة (SIT) Small intestinal transit
يقيس هذا الاختبار حركة الأمعاء الدقيقة GIT ونسبة المرور فيها والتي تكون حساسة للأدوية المؤثرة في الجهاز الكوليني الفعل (٢٠).

تأثير الاميدوكارب في المرور بالأمعاء الدقيقة

استخدم في هذه التجربة ١٥ فرخا قسمت عشوائيا إلى ٣ مجاميع منفصلة ضمت كل مجموعة منها ٥ أفراخ صومت الأفراخ في التجربة الحالية والتجارب اللاحقة عن العلف فقط لمدة ٢٠ ساعة، في حين زودت بالماء على الدوام، تم معاملة الأفراخ بالمجموعة الأولى (السيطرة) بالماء المقطر بحجم ٥ مل/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وفي المجموعة الثانية والثالثة بالاميدوكارب بجرعة ٢٠ و ٤٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد على التوالي وبعدها جرعت الأفراخ بالمجموع كافة مباشرة بالحبر الأسود بجرعة ٠,٢٥ مل عبر الفم باستخدام محقنة التجريع Gavage needle و قتلت الأفراخ بالمجموع الثلاثة بعد ٣٠ دقيقة من التجريع بالحبر بخلع الرقبة وفتح البطن وقطع الاتصال بين الأمعاء والمعدة وقيس طول الأمعاء الكلي من الفتحة البوابية Pyloric sphincter الى منطقة النقاء الأمعاء الدقيقة بالأعورين وقيست المسافة التي انتقل فيها الحبر داخل الأمعاء لكل فرخ (سم) وتم حساب النسبة المئوية لمرور الحبر بالأمعاء وحسب المعادلة التالية (٢٠):

$$\text{النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة} = \left\{ \frac{\text{المسافة المقطوعة من قبل الحبر الأسود في الأمعاء الدقيقة}}{\text{الطول الكلي للأمعاء الدقيقة}} \right\} \times 100$$

قياس تأثير الديفينهيدرامين لوحده في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة للأفراخ

استخدم في هذه التجربة ١٥ فرخ قسمت على ثلاث مجاميع ٥ أفراخ لكل مجموعة، حقنت الأفراخ بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الجلد في حين حقنت الأفراخ بالمجموعة الثانية والثالثة بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد على التوالي. وتم قياس النسبة المئوية لتثبيت المرور في الأمعاء الدقيقة بعد ٣٠ دقيقة من تجريع الحبر كما في المعادلة التالية (٢٠):

$$\% \text{ لتثبيت} = \left\{ \frac{\text{معدل النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة} - \text{النسبة المئوية لمرور الحبر في الأمعاء الدقيقة (مجموعة السيطرة)}}{\text{الفرق الواحد المعامل بالدايفينهيدرامين}} \right\} \times 100$$

قياس تأثير الديفينهيدرامين في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة للأفراخ المعاملة بالاميدوكارب

استخدم ١٥ فرخ قسمت عشوائيا على ثلاث مجاميع كل مجموعة مؤلفة من ٥ أفراخ، حقنت الأفراخ في المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) بالاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم من

بالأمعاء لهاتين الجرعتين ٨٠,٦ و ٧٠,٥ % على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالاميدوكارب لوحده (الجدول ٣).

أدى حقن الاميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم، تحت الجلد إلى ظهور علامات التسمم على الأفراخ من ٥-١٠ دقائق وشملت الالاعاب وتهدل الأجنحة والتبرز والرقود وترافق ذلك بانخفاض معنوي في مستوى نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم والدماغ داخل الجسم بعد ٣٠ دقيقة من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة وبنسبة ٦٨,٩ و ٢١,٤ % على التوالي (الجدول ٤). وأدى حقن الدايفينهيدرامين لوحده بجرعة ٥ ملغم/كغم، تحت الجلد إلى إحداث انخفاض معنوي في نشاط الخميرة في بلازما الدم والدماغ بنسبة ٢٩,٧ و ٣٥,٧ % على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول ٤). في حين قلل الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم، تحت الجلد المحقونة مباشرة بعد الاميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم، تحت الجلد من النسبة المئوية لتنشيط نشاط الخميرة في بلازما الدم والمحدث بواسطة الاميدوكارب وبنسبة حماية ٣٣,٢ % (الجدول ٤).

من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالاميدوكارب بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد (الجدول ١). في حين سبب حقن الأفراخ بالدايفينهيدرامين لوحده بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد تثبيط معنوي لمرور الحبر داخل الأمعاء الدقيقة وكانت نسبة التثبيط ٦٧,٩ و ٧٥,٨ % على التوالي بعد ١٥ دقيقة من الحقن و ٨٦,٩ و ٧٢,٩ % على التوالي بعد ٣٠ دقيقة من الحقن مقارنة مع السيطرة (الجدول ١ و ٣). ومنعت جرعتا الدايفينهيدرامين ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد والمحقونة مباشرة بعد حقن الأفراخ بالاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم، تحت الجلد مرور الحبر بالأمعاء الدقيقة كليا لتصبح النسبة المئوية لتثبيط المرور لهاتان الجرعتان ١٠٠ % و ١٠٠ % على التوالي مقارنة مع المجموعة المعاملة بالاميدوكارب لوحده (الجدول ٢). فضلا عن انه حقن جرعتا الدايفينهيدرامين ٥ و ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد قبل ١٥ دقيقة من حقن الأفراخ بالاميدوكارب أدت أيضا إلى التقليل من الزيادة الطارئة في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة والمحدث بالاميدوكارب لوحده ٤٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد لتصبح النسبة المئوية للتثبيط المرور

الجدول (١) تأثير الاميدوكارب أو الدايفينهيدرامين في نسبة المرور بالأمعاء الدقيقة في أفراخ الدجاج.

المجاميع	النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة (%)	النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة (%)
سيطرة (ماء مقطر)	٣,٦٧ ± ٥٨,٠٧	—
الاميدوكارب ٢٠ ملغم/كغم، تحت الجلد	٣,٢٩ ± ٦٤,١٤	—
الاميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم، تحت الجلد	١٠٠ ± ٠,٠٠*	—
سيطرة (محلول ملحي فسلجي)	٧,٥٩ ± ٥٤,٩	—
الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم تحت الجلد	٨,٢١ ± ١٧,٦٠*	٦٧,٩
الدايفينهيدرامين ١٠ ملغم/كغم تحت الجلد	٦,٤١ ± ١٣,٢٠*	٧٥,٨

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لخمسة أفراخ/مجموعة، (*) القيمة تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (>٠,٠٥)، (أ) القيمة لفرخ واحد (لم تدرج في التحليل الإحصائي)، (أ) القيمة تختلف معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة بالاميدوكارب بجرعة ٢٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد عند مستوى (>٠,٠٥)، تم قتل الأفراخ بعد ٣٠ دقيقة من تجريع الحبرز.

الجدول (٢) تأثير الدايفينهيدرامين بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم، تحت الجلد المحقون مباشرة بعد إعطاء الاميدوكارب بجرعة ٤٠ ملغم/كغم على نسبة المرور بالأمعاء الدقيقة في أفراخ الدجاج.

المجاميع	النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة (%)	النسبة المئوية لتثبيط المرور بالأمعاء الدقيقة (%)
سيطرة اميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + محلول ملحي فسلجي	١٥,٢٢ ± ٤٥,٠٨	—
اميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم	صفر* (٥/٥)	١٠٠
اميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + الدايفينهيدرامين ١٠ ملغم/كغم	صفر* (٥/٤)	١٠٠ (٥/٤)

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لخمسة أفراخ/مجموعة، (*) القيمة تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية (>٠,٠٥)، تم قتل الأفراخ بعد ٣٠ دقيقة من تجريع الحبر.

الجدول (٣) التأثير الوقائي للدايفينهيدرامين المحقون بجرعة ٥ و ١٠ ملغم/كغم، تحت الجلد قبل ١٥ دقيقة من إعطاء الاميدوكارب ٤٠ ملغم /كغم على نسبة المرور بالأمعاء الدقيقة في أفراخ الدجاج.

المجاميع	النسبة المئوية للمرور بالأمعاء الدقيقة (%)	النسبة المئوية لتثبيط المرور بالأمعاء الدقيقة (%)
سيطرة (ماء مقطر + محلول ملحي فسلجي)	$2,71 \pm 0,57$	—
الاميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + محلول ملحي فسلجي	$7,38 \pm 9,62$ *	—
ماء مقطر + الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم	$1,46 \pm 3,51$ ^{أ،ب} *	٨٦,٩
ماء مقطر + الدايفينهيدرامين ١٠ ملغم/كغم	$4,21 \pm 7,2$ ^أ *	٧٣,٩
اميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم	$3,68 \pm 8,74$ ^أ *	٨٠,٦
اميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم + الدايفينهيدرامين ١٠ ملغم/كغم	$4,56 \pm 13,27$ ^أ *	٧٠,٥

القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي، (*) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية ($>0,05$)، (أ) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالاميدوكارب لوحده عند مستوى احتمالية ($>0,05$)، (ب) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالاميدوكارب ٤٠ ملغم/كغم، تحت الجلد + الدايفينهيدرامين ١٠ ملغم/كغم، تحت الجلد عند مستوى احتمالية ($>0,05$)، تم قتل الأفراخ بعد ١٥ دقيقة من تجريع الحبر.

الجدول (٤) قياس تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم والدماغ للأفراخ المعاملة بالاميدوكارب و الدايفينهيدرامين داخل الجسم الحي *In vivo*.

المجاميع	بلازما الدم		الدماغ	
	نشاط الخميرة (التغير في الباه/٣٠ دقيقة)	النسبة المئوية للتثبيط (%)	نشاط الخميرة (التغير في الباه/٣٠ دقيقة)	النسبة المئوية للتثبيط (%)
السيطرة (ماء مقطر + محلول ملحي فسلجي)	$0,073 \pm 0,074$	—	$0,021 \pm 0,056$	—
ماء مقطر + الدايفينهيدرامين ٥ ملغم/كغم	$0,021 \pm 0,052$ *	٢٩,٧	$0,025 \pm 0,36$ *	٣٥,٧
الاميدوكارب ٥ ملغم/كغم + محلول ملحي فسلجي	$0,026 \pm 0,023$ ^أ *	٦٨,٩	$0,045 \pm 0,44$ *	٢١,٤
الاميدوكارب + الدايفينهيدرامين	$0,042 \pm 0,48$ ^{أ،ب} *	٣٥,٧	$0,034 \pm 0,43$ *	٢٣

القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي، (*) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية ($>0,05$)، (أ) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالدايفينهيدرامين بجرعة ٥ ملغم/كغم، تحت الجلد عند مستوى احتمالية ($>0,05$)، (ب) القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالاميدوكارب بجرعة ٤٥ ملغم/كغم، تحت الجلد عند مستوى احتمالية ($>0,05$).

المناقشة

والتي أشارت إلى أن استخدام مثبطات الكولين استراز مثل الدايلورفوس في الفئران (٢٥،٢٢-٢٧) والدايزينون في الفئران (٢٨) وأفراخ الدجاج المعاملة بالليفاميزول (٢٩) أدى إلى زيادة في حركة الأمعاء الدقيقة وربطت بالبحوث أعلاه هذه التأثير بالزيادة العالية لكميات الاستيل كولين وبالتالي التحفيز العالي للمستقبلات المسكيرينية مما يؤدي بدوره إلى إحداث المغص والإسهال في الحيوان (٢٢،٢٦) وتؤكد ذلك من خلال دراستنا في تجربة نشاط خميرة الكولين استراز، حيث لاحظنا أن حقن الاميدوكارب وبالجرع تحت الحادة أدى إلى تثبيط معنوي لنشاط الخميرة في بلازما الدم والدماغ وترافق ذلك بظهور عدد من علامات التسمم منها زيادة عدد مرات التبرز مما يدل على زيادة في حركة الأمعاء الدقيقة. وقللت جرعات الدايفينهيدرامين ٥ و ١٠ ملغم /كغم، تحت الجلد وبشكل معنوي من معدل المرور

في دراستنا الحالية لاحظنا إن الاميدوكارب أدى إلى زيادة معنوية في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة Small intestinal transit وأفراخ الدجاج مما يشير إلى حدوث زيادة واضحة في حركة الأمعاء الدقيقة والذي قد يرجع إلى تثبيط الاميدوكارب لنشاط خميرة الكولين استراز مؤدياً إلى تجمع الناقل العصبي (الاستيل كولين) وبكميات عالية وبالتالي إلى التحفيز العالي للجهاز الجنب ودي السمبثاوي Excessive parasympathetic stimulation على مستوى القناة المعوية المعدية (١٣،٢٢) وجاء هذا التأثير مماثلاً لما ظهر في الخيول (٨،١٢) والمعز (٢٣) والكلاب (٢٤) المعاملة بالجرع العلاجية أو السمية من الاميدوكارب، وكانت هذه النتيجة متوافقة مع الدراسات السابقة

معنوي من النسبة المئوية لتنشيط نشاط الخميرة والمحدث بالاميدوكارب في بلازما الدم فقط ولم يؤد إلى زيادة تثبيطها في الدماغ داخل الجسم الحي وبالتالي وفر حماية للخميرة ضد التثبيط الزائد بالاميدوكارب وهذه النتيجة أكدت ما اشارت إليه البحوث السابقة من إن الدايفينهيدرامين يعمل مثبطاً وقائياً لخميرة الكولين استراز بنوعيه الحقيقي والكاذب والذي بدوره يقلل من شدة تثبيط هذه الخميرة بالمثبطات الفسفورية العضوية والكارباميتية (٣٦،١٥،١٤). تشير الدراسة الحالية إلى فائدة الدايفينهيدرامين في تقليل الزيادة الطارئة في حركة الأمعاء الدقيقة والمحدث بالاميدوكارب وأنه لا يوجد تداخل سلبي بين الاميدوكارب والدايفينهيدرامين على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز داخل الجسم الحي بل هو وفر الحماية ضد الفعل المثبط للاميدوكارب على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم ولم يؤد إلى زيادة تثبيط نشاط الخميرة في الدماغ.

الشكر والتقدير

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

المصادر

1. EMEA(The European Agency of the Evaluation of Medical Products).Committee for veterinary medicinal products;2003. P.3-final.
2. Katayama T, Yasuhiro H, Kazuhiro N, kyoko K, Kozo Y, Shinzo O. Imidocarb,apotent anti-protozoal up-regulates-10 production by murine acrophages. Biochemical and Biophysical Communications. 2003;2: 414-418..
3. Vial H J, Gorenflot A. Chemotherapy against babesiosis. Vet Parasitol. 2006;(138)1-2: 53 – 58.
4. Alsaad K M and AL-Mola G M. Clinical and pathological study of equine babesiosis in drought horses in Mosul. Iraqi J Vet Sci. 2006; 20(1): 89-101.
5. Kirkham W W. The treatment of equine babesiosis. Journal of American Veterinary Association. 1969;155(2): 457-460.
6. Adams H R.Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th ed. A Blackwell Publishing CO. Iowa State Press; 2001.pp. 1013-1014.
7. EMEA(The European Agency of the Evaluation of Medical Products). Committee for veterinary medicinal products; 2001. P.1-final.
8. Kutscha J. Effects of specific equine babesiosis treatments on equine oro-cecal transit time as measured by the lactose C-Ureide Breath Test. Thesis University of Pretoria.2008; pp.11-130.
٩. الدليمي، عمر فاروق يونس (٢٠١٠).التأثيرات الجانبية للأيميدول®(اميدوكارب دايبروبايونيت) في الأغنام.تقرير دبلوم عالي،جامعة الموصل،الموصل، العراق.
10. Tecles F and Ceron J J. Determination of whole blood cholinesterase in different animal species using specific substrates. Res. Vet. Sci. 2001; 70: 233 -238.
11. Donnellan C, Page P, Nurton P, van den Berg J S, Guthrie A. Effect of atropine and glycopyrrolate in ameliorating the side effects caused by imidocarb dipropionate administration in horses. ACVIM Abstracts, 2003; 454.
12. Donnellan C. Effect of atropine and glycopyrrolate in ameliorating the clinical signs associated with the inhibition of cholinesterase activity by imidocarb dipropionate in horses. Thesis University of Pretoria. 2006; pp.14-84.

بالأمعاء الدقيقة للأفراخ وكانت النسبة المئوية لتثبيط المرور في الأمعاء الدقيقة (٦٧,٩% و ٧٥,٨%) على التوالي. وجاء هذا التأثير مماثلاً لتأثير هذا العقار في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة في الفئران (٢٩,٢٧) والذي قد يعود لفعل الدايفينهيدرامين المماثل للاتروبين في كبحه للمستقبلات المسكرينية في العضلات الملساء للأمعاء الدقيقة والتي تعمل على تقليل حركتها (٣١,٣٠). ونجحت جرعتا الدايفينهيدرامين في التقليل من الزيادة الطارئة في معدل المرور في الأمعاء الدقيقة المحدث بالاميدوكارب ٤٠ ملغم /كغم تحت الجلد عند حقنه (بشكل علاجي) مباشرة بعد حقن اميدوكارب حيث منع المرور بنسبة ١٠٠% و ١٠٠% على التوالي وكذلك عند حقنه بشكل وقائي قبل حقن الاميدوكارب ب ١٥ دقيقة ثبت المرور بنسبة ٨٠,٦ و ٧٠,٦% على التوالي مما يدل على التداخل الايجابي المفيد بين العقارين على مستوى الوقائي والعلاجي ليشمل التقليل من حركة الأمعاء الدقيقة والتي تكون مصدر مغص والم الحيوان. وجاءت هذه النتائج متوافق مع الفعل العلاجي والوقائي للدايفينهيدرامين في التقليل من المرور في الأمعاء الدقيقة للفئران المعاملة بالدايكورفوس (٢٧) والتي ربط السبب بالفعل المضاد للمستقبلات المسكرينية للدايفينهيدرامين فضلاً عن الحماية التي يوفرها الدايفينهيدرامين ضد زيادة تثبيط نشاط الخميرة بالاميدوكارب والتي سنناقشها لاحقاً وهذه النتائج قد يكون لها منافع في التطبيقات السريرية العلاجية والوقائية في الحيوانات المختلفة المعرضة للتسمم بالاميدوكارب.كما بينت تجارب قياس نشاط خميرة الكولين استراز عند حقن الأفراخ بالاميدوكارب حدوث تثبيط معنوي في نشاط الخميرة في بلازما الدم والدماغ وجاءت النتيجة متوافقة مع الدراسات السابقة والتي أشارت إلى أن حقن الاميدوكارب في العجول والمعز (٣٢,٢٣) وفي الخيول (١١) أدى إلى انخفاض معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم، والى انخفاض نشاط الخميرة في بلازما الدم والدماغ في الأغنام (٩) في حين لم تتفق مع (٣٣) والذي أكد إن حقن المعز بالاميدوكارب بجرع علاجية لم يحدث تثبيط معني لنشاط الخميرة كما أشارت دراستنا إن تثبيط الاميدوكارب لنشاط الخميرة في بلازما الدم كان اعلى منه في الدماغ (الحقيقة) داخل الجسم in vivo وجاءت هذه النتيجة الكاذبة مطابق لدراسة سابقة أجريت في الخيول خارج الجسم in vitro حيث لوحظ ان الاميدوكارب أدى إلى تثبيط نشاط الخميرة الحقيقية والكاذبة (١٠) ويعود السبب في ذلك لكون الخميرة الكاذبة تتأثر بسعة بالمثبطات مقارنة مع الحقيقية في الجرذان والطيور البرية (٣٥,٣٤) وظهرت دراستنا ايضا ان الدايفينهيدرامين لوحده سبب انخفاض معنوي في نشاط الخميرة في بلازما الدم والدماغ وهذا مماثل لما ذكره الشمري (١٥) في أفراخ الدجاج غير إن (٢٧) ذكرا أن حقن الدايفينهيدرامين في الفئران أدى إلى انخفاض معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم فقط وقد يعود السبب في ذلك إلى اختلاف نوع الحيوان المختبري في حين قلل الدايفينهيدرامين المحقون مباشرة بعد الاميدوكارب وبشكل

26. Taylor P. Anticholinesterase Agents. In : Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A S. and Taylor P. (editors), Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. 8th ed., McGraw-Hill Co., Inc., New York; 1990. pp. 131 – 147.
27. Faris G A M, Mohammed F K. Assessment of subtle neurobehavioral changes induced by dichlorvos in mice. Iraqi J Vet Sci. 1998; 11: 129-137.
28. Yakoub L K, Mohammed F K. Organophosphorus diazinon-induced behavioral changes in mice. Iraqi J Vet Sci. 1996; 9: 15-19.
٢٩. النجار، أفراح سالم منصور (٢٠٠٥). التأثيرات السمية العصبية لليفاميزول في افراخ الدجاج. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
30. Pugh D M. The autonomic nervous system ,In :Brander G C, Pugh D M. Bywater R J.(Editors),Veterinary applied pharmacology and therapeutics.4th ed., Bailliere Tindall,London;1982.PP.75-100.
31. Douglas W W. Histamine and 5-hydroxy tryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Gilman A G, Goodman L S, Rall T W, Murad F. (editors), Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. Macmillan Publishing Co., New York, 1985.PP. 618 - 624.
32. Michell A R, White D G, Higgins A J, Moss P, Less P. Effect of induced hypomagnesaemia on the toxicity of imidocarb in calves. Res vet Sci. 1986; 40:264-270.
33. Singh T, varshneya C, Bahga H S, Sharma L D. Adverse effect of Imidocarb dipropionate administration in goats.1990;40(2-3);119-127.
34. Mohammed F K, Faris G A M, Shindala M K h. Comparative antidotal effects of diphenhydramine and atropine against dichlorvos – induced acute toxicosis in rats. Vet Arhiv. 2002; 72 (1) : 19 – 28.
٣٥. محمد، أشرف صديق إلياس (٢٠٠٢). مقارنة نشاط خميرة الكولين أستراز في بعض الطيور البرية المحلية وتأثيرها بالمبيدات الملوثة للبيئة. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
36. Mohammed F K, Abdul-Latif A R, Al-Kassim N A H. Interaction of diphenhydramine with cholinesterase inhibitors in mice. Toxicol Lett. 1987; 37 : 235 – 240.
13. Fikes J D. Organophosphorus and carbamate insecticides. Vet Clin North Am Small Anim Prac. 1990; 20 (2) : 353 – 367.
14. Taylor P, Kovarik Z, Reiner E, Radic Z. Acetylcholinesterase: Converting a vulnerable target to a template for antidotes and detection of inhibitor exposure. Toxicol. 2007; 233 : 70 - 78.
١٥. الشمري، يعرب جعفر موسى (٢٠٠٨) استعمال ضاد الهستامين H₁الدايفينهيدرامين للوقاية والعلاج في نموذج التسمم الحاد بالمبيدات الحشرية الفسفورية العضوية في افراخ الدجاج.رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
- ١٦.فارس، عادة عبد المنعم (١٩٩٥). تأثير مضاد الهستامين الدايفنهيدرامين في سمية مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية في الفئران. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
17. Coles E H. Veterinary clinical pathology, 4th edition, W.B. Saunders CO. Philadelphia. London. Toronto; 1986. pp.48-55.
18. Mohammed F K, St.Omer V E V.Modifications of Michel's electrometric method for rapid measurement of blood cholinesterase activity in animals:a mini review.Vet Hum Toxicol. 1982;24(2):119–121.
19. Mohammed F K, Alias A S, and Ahmed OAH. Electrometric measurement of plasma, erythrocyte and whole blood cholinesterase activities in healthy Human volunteers. J Med Toxicol. 2007a ; 3 (1) : 25 – 30.
20. Hsu W H. Xylazine-induced delay of small intestinal transit in mice. Eur. J. Pharmacol. 1982; 83: 55-60.
21. Petrie A , Watson P. Statistics for Veterinary and Animal Sciences. Blackwell Science, Oxford ; 1999. pp. 90 - 140.
22. Hayes W J. Pesticides studied in man. Willams and Wilkins , Baltimore , U.S.A.;1982.PP.284-413.
23. Ali B H, Hassan T, Suliman H B, Abdelsalam A B. Some effects of imidocarb in goats. Vet Hum Toxicol. 1985; 27:477-480.
24. Abdullah A S, Sheikh-Omar A R, Baggot J D, Zamari M. Adverse effects of imidocarb dipropionate (imizol) in dog. Vet Res Com. 1984; 8:55-59.
25. Osweiler G D, Carson T L, Buck W B, Van-Gelder G A. Clinical and diagnostic veterinary toxicology. 3rd ed., Kendall Hunt Publishing Co., Dubuque. Iowa; 1985. pp. 298-317.