

## الفاعلية المسكنة من الألم للزلازين والدايبايرون في حالة الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج

يعرب جعفر موسى و فؤاد قاسم محمد

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

(الإستلام ٢ نيسان ٢٠١٢؛ القبول ١٣ حزيران ٢٠١٢)

### الخلاصة

تم دراسة تأثير الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في التأثير المسكن من الألم للزلازين والدايبايرون والناجمة عن التحفيز الكهربائي وحقن الفورمالديهايد في القدم لأفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوم ومقارنتها مع مجموعة السيطرة التي تم إعطائها ماء الشرب العادي. أدت المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين في ماء الشرب بتركيز ٠,٥ ٪ لأفراخ منذ اليوم الأول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها إلى إحداث الإجهاد التأكسدي في هذه الأفراخ من خلال الانخفاض المعنوي في تركيز الكلوتاثيون وصاحبه ارتفاع معنوي في تركيز المألوندايالديهايد في بلازما الدم والدماغ الكلي خلال اليوم السابع والعاشر والرابع عشر من عمر هذه الأفراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة. كانت الجرعة الفاعلة الوسطية (الجف-٥٠) المسكنة من الألم بالتحفيز الكهربائي للزلازين والدايبايرون في أفراخ مجموعة السيطرة هي ٠,٧٩ و ٦٥,٣ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل على التوالي بينما أدى الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج إلى التقليل من هذه القيم في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين لتصبح ٠,٣١ و ٣٧,٢ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل ونسبة ٦١ و ٤٣ ٪ على التوالي. أدى حقن الزلازين والدايبايرون بجرعة ٠,٥ و ٧٠ ملغم/كغم في العضل على التوالي في أفراخ مجموعة السيطرة إلى تسكينها من الألم الناتج عن التحفيز الكهربائي ونسبة ٥٠ و ٦٦,٦٧ ٪ على التوالي بينما سبب حقنهما بالجرعة نفسها في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين زيادة النسبة المئوية للتسكين من الألم لتصبح ٨٣,٣٣ و ٨٣,٣٣ ٪ على التوالي. وسبب حقن الأفراخ المجهدة بالزلازين والدايبايرون بجرعة ١ و ١٠٠ ملغم/كغم في العضل على التوالي قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد من خلال الزيادة المعنوية في الفترة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم المحقونة بالفورمالديهايد ونقصان معنوي في عدد مرات رفعها فضلاً عن التقليل من الزمن المستغرق من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها مقارنة بمجموعة السيطرة. تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج يعمل على زيادة التأثير والفاعلية المسكنة من الألم عند إعطاء المسكنات المركزية والطفوية وهي الزلازين والدايبايرون.

### The analgesic efficacy of xylazine and dipyrone in hydrogen peroxide-induced oxidative stress in chicks

Y.J. Mousa, F.K. Mohammad

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

#### Abstract

The effect of oxidative stress-induced by hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) on the analgesic effect of xylazine and dipyrone in 7-14 days old chicks was studied, compared with the control group that given plane tap water.  $H_2O_2$ , 0.5 % in water, induced oxidative stress in chicks by significantly lowering glutathione, rising malondialdehyde in plasma, whole brain during the day 7<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> of chicks old in comparison with the control group. The analgesic median effective doses ( $ED_{50}$ ) of xylazine and dipyrone in the control group were determined to be 0.79 and 65.3 mg/kg, intramuscularly (i.m.), respectively whereas  $H_2O_2$  treated groups decreased these values to be 0.31 and 37.2 mg/kg, i.m. by 61 and 43%, respectively. Intramuscular injection of xylazine and dipyrone at 0.5, 70 mg/kg respectively causes analgesia from electro-stimulation induced pain in 50, 66.67% respectively in control groups whereas  $H_2O_2$  treated chicks increases the analgesic efficacy to be 83.33 and 83.33% respectively. Xylazine and dipyrone injection at 1 and 100 mg/kg, i.m. 15 minutes before formaldehyde injection in right planter foot of stressed chicks causes analgesia from pain induced by formaldehyde through significant increases in onset of

lifting of formaldehyde injected foot, significantly decreases its lifting numbers, decreases the time elapsed of lifting of formaldehyde injected foot in comparison with the stressed control group that injected with saline in right planter foot. The data of this study indicate that H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress potentiate the analgesic efficacy of the central and peripheral analgesics of xylazine and dipyrone in chicks.

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

## المقدمة

الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين له تأثيرات ضارة على التخدير المحدث بالدواء المخدر البنتوباربيتال Pentobarbital في الجرذان (١٥) والبروبوفول Propofol في أفراخ الدجاج (١٣). أما الفرضية المتعلقة بهذه الدراسة فتعزى إلى قابلية بيروكسيد الهيدروجين على إحداث الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة إنتاج الجذور الحرة داخل خلايا جسم الكائن الحي والتي تتداخل مع عمل مكونات الخلية ومن أهمها مستقبلات الأدوية البروتينية فضلاً عن تحطيم الخلايا ومن أهمها الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي والتي هي مركز ميكانيكية عمل الزيلازين والذي قد يؤثر بالنتيجة على الفاعلية الدوائية للمسكنة من الألم في أفراخ الدجاج.

ونظراً لقلة البحوث في هذا المجال فقد كان هدف البحث دراسة تأثير الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في التأثير المسكن من الألم للزيلازين والدايبايرون والنتيجة عن التحفيز الكهربائي وحقق الفورمالديهايد في القدم لأفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوم ومقارنتها مع مجموعة السيطرة التي تم إعطائها ماء الشرب العادي.

## المواد وطرائق العمل

### الحيوانات

استخدمت أفراخ دجاج اللحم من نوع Ross ومن كلا الجنسين وبأوزان تراوحت ما بين ٣٨-٩٠ غم وواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة، وتم جلب الأفراخ بعمر يوم واحد ووضعت في أقفاص التربية مع توفير الظروف الملائمة من درجة الحرارة (٣٢-٣٥ م<sup>°</sup>) والتهوية والإضاءة والفرشة والعلف المركز والماء وتمت تربيتها حين إجراء التجارب عليها بعمر ٧-١٤ يوماً.

### تحضير الأدوية وطريقة الحقن

حضرت الجرعة المطلوبة من الزيلازين (alfasan، هولندا) والدايبايرون (معامل الأدوية السعودية، السعودية) باستخدام المحلول الملحي الفسلي وكان حجم الحقن لكل من الزيلازين أو الدايبايرون أو المحلول الملحي الفسلي هو ٥ مل/كغم من وزن الجسم في العضل لأفراخ الدجاج.

### إحداث الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج

تم إعطاء بيروكسيد الهيدروجين (Thomas Baker Chemical Limited، انكلترا) بتركيز ٠,٥ ٪ في ماء الشرب لأفراخ الدجاج

يسبب الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress زيادة كمية الجذور الحرة Free Radicals داخل خلايا الجسم والنتيجة عن التعرض للمركبات المؤكسدة Oxidants مثل بيروكسيد الهيدروجين ويتم الاستدلال على حالة الإجهاد التأكسدي بقياس تركيز الكلوتاثيون (GSH) Glutathione والمالوندايديهايد Malondialdehyde (MDA) في بلازما الدم وأنسجة الكائن الحي إذ يعمل الإجهاد التأكسدي على حدوث انخفاض في تركيز الدفاعات الخلوية ومنها الكلوتاثيون متزامناً مع حدوث ارتفاع في تركيز المالوندايديهايد (١-٣).

ينتمي الزيلازين إلى الأدوية المحفزة لمستقبلات الفا٢ الأدرينالية  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists والتي تستخدم على نطاق واسع في الحيوانات الكبيرة والصغيرة نتيجة امتلاكها فعالية مسكنة للألم Analgesic (٥,٤). تعود ميكانيكية عمل الزيلازين في تسكينه من الألم إلى قدرته على تحفيز مستقبلات الفا٢ الأدرينالية الموجودة في النهايات العصبية مما يؤدي إلى التقليل من دخول أيون الكالسيوم وبالتالي التقليل من إفراز الناقل العصبي المهيج النورأدرينالين Noradrenaline مسبباً إزالة الاستقطاب Depolarization وتنشيط جهد الفعل Action Potential للخلية العصبية في الجهاز العصبي المركزي والطرقي (٥,٤).

يعمل الزيلازين على تسكين الألم في قدم الجرذان (٦) والنتائج عن حقن البروستاكلاندين Prostagl.in E<sub>2</sub> المحفزة للألم في القدم اليمنى للجرذان عن طريق تحفيزه لممر L-arginine/nitric oxide/cGMP Pathway (٧) أو عن طريق تحفيزه لمستقبلات الفا٢ الأدرينالية نوع  $\alpha_{2C}$  وتحفيزه لعملية إفراز الأفيونات الداخلية Endogenous opioids في الجرذان (٨) وتم كذلك التوصل إلى هذه النتيجة من خلال استخدام الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) مثل الدايبايرون والذي يمتلك فعالية مسكنة من الألم (٩) إذ وجد أن الدايبايرون يعمل على تسكين الألم الناتج عن حقن البروستاكلاندين في القدم عن طريق تحفيزه لممر L-arginine/nitric oxide/cGMP Pathway فضلاً عن تقليله من إنتاج المادة الالتهابية البروستاكلاندين داخل الجسم والمهمة في إحداث الاستجابة الالتهابية والألم (٩,١٠).

ولوحظ في دراسات سابقة أن بيروكسيد الهيدروجين يعمل على إحداث الإجهاد التأكسدي عند إعطائه بتركيز ٠,٥ ٪ مع ماء الشرب في الجرذان (١١) والأرانب (١٢) وأفراخ الدجاج (١٣,١٤) وبتركيز ١ ٪ في ماء الشرب في الجرذان (١٥) وأن

صعوداً أو نزولاً في مقدار الجرعة ولثلاثة من أفراخ الدجاج بعد حدوث التغيير (حدوث أو عدم حدوث التسكين من الألم).

امتدت جرعة الزيلازين بين ١-٠,٥ ملغم/كغم في أفراخ مجموعة السيطرة و ١-٠,٢٥ ملغم/كغم في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين بينما امتدت جرعة الدايبايرون بين ٦٠-١٠٠ ملغم/كغم في أفراخ مجموعة السيطرة و ١٠٠-٢٠ ملغم/كغم في أفراخ مجموعة بيروكسيد الهيدروجين وتم تثبيت حدوث أو عدم حدوث التسكين لكلا أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهد بيروكسيد الهيدروجين المستخدمة في التجربة بالرموز المذكورة في أعلاه ومقارنتها بجدول قياس الجف-٥٠ الذي ذكره Dixon (1980) إذ يمكن حساب الجف-٥٠.

وتم حساب نسبة تأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين على الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيلازين والدايبايرون ووفق المعادلة الآتية:  
نسبة الانخفاض في الجف-٥٠ المسكنة للألم = الجف-٥٠ المسكنة للدواء (السيطرة) - الجف-٥٠ المسكنة للدواء (بيروكسيد الهيدروجين) / الجف-٥٠ المسكنة للدواء (السيطرة) × ١٠٠

#### قياس التأثير المسكن من الألم للزيلازين والدايبايرون باستخدام جهاز المحفز الكهربائي في الأفراخ غير المجهد والمجهد بيروكسيد الهيدروجين

ضمت هذه التجربة قياس التأثير المسكن من الألم للزيلازين والدايبايرون لكل من أفراخ مجموعتي السيطرة والمجهد بيروكسيد الهيدروجين لبيان مدى تأثير الفعالية المسكنة من الألم لهذه الأدوية وعلاقتها مع حالة الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين.

تم استخدام ٢٤ من أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة، تراوحت أوزان الأفراخ بين ٥٠-١٣٥ غم. واستخدم جهاز المحفز الكهربائي لغرض إحداث الألم لدى الأفراخ وحسب الطريقة وإعدادات الجهاز المذكورة في أعلاه.

وتكونت هذه التجربة من مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي) حيث تم في البداية قياس الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن لكل فرخ وبعد ذلك حقنت الأفراخ بالزيلازين بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم في العضل أو الدايبايرون بجرعة ٧٠ ملغم/كغم في العضل وتم بعد ذلك قياس هذه الفولتية بعد ١٥ دقيقة من حقن الزيلازين أو الدايبايرون. ومجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٠,٥ ٪ في ماء الشرب) حيث تم قياس الفولتية المحفزة للألم قبل حقن كل فرخ وبعد ذلك حقنت الأفراخ بالزيلازين بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم في العضل أو الدايبايرون بجرعة ٧٠ ملغم/كغم في العضل وتم بعد ذلك قياس هذه الفولتية بعد ١٥ دقيقة من حقن هذه الأدوية.

منذ اليوم الأول ولغاية اليوم الرابع عشر من عمرها إذ تؤدي تلك المعاملة إلى حدوث انخفاض معنوي في تركيز الكلوتهايون متزامناً مع الارتفاع المعنوي في تركيز الماوندالديهايد في بلازما الدم والدماغ الكلي خلال اليوم السابع والعاشر والرابع عشر من عمر أفراخ الدجاج وعلى هذا الأساس اعتمدت الفترة من ٧-١٤ يوم من عمر أفراخ الدجاج في إجراء تجارب البحث (١٤).

#### تحديد الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيلازين والدايبايرون باستخدام جهاز المحفز الكهربائي Electro-Stimulator في الأفراخ غير المجهد والمجهد بيروكسيد الهيدروجين

ضمت هذه التجربة تحديد الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيلازين والدايبايرون لكل من أفراخ مجموعتي السيطرة (المعاملة بماء الشرب العادي) والمجهد بيروكسيد الهيدروجين (بتركيز ٠,٥ ٪ في ماء الشرب).

استخدمت في هذه التجربة ٢٦ من أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً واستعمل المحلول الملحي الفسلجي لتحضير الجرعة المطلوبة من الزيلازين والدايبايرون قبل إجراء التجربة بفترة قصيرة للحفاظ على فاعلية الدواء.

تم استخدام جهاز المحفز الكهربائي (المستخدم في تحفيز العضلات) (شركة Scientific & Research Ltd، انكلترا) لغرض إحداث الألم في الأفراخ إذ وجد أن هذا الجهاز يمكن استخدامه لغرض تقييم الفعل المسكن لمحفزات الفالفا الأدرينالية (١٦-١٩).

وضبط جهاز المحفز الكهربائي اعتماداً على تجارب أولية في الأفراخ على التردد (50 Hz) Frequency، وعرض النبضة الكهربائية Width (5 ms)، ونبضات متكررة Repetitive، وأعلى فولتية Voltage للجهاز (25 Volt).

تم وضع قطبي الجهاز على الجلد في منطقة تحت الجناح للأفراخ مع ترطيب المنطقة بالماء لضمان توصيل أفضل للتيار الكهربائي وبعد ذلك تم زيادة الفولتية إلى حين حدوث الصباح والألم لدى الأفراخ.

بعدها تم حقن الأفراخ بالزيلازين أو الدايبايرون بجرعة أولية هي ١ و ١٠٠ ملغم/كغم على التوالي في العضل وبعد ١٥ دقيقة من الحقن تم وضع قطبي الجهاز مرة أخرى وزيادة الفولتية ومن ثم قراءة النتيجة النهائية وهي التسكين من الألم (أي زيادة الفولتية بعد الحقن بالزيلازين أو الدايبايرون عن الفولتية التي تم قياسها قبل حقنها) إذ يرمز لها بالرمز X أما عدم التسكين من الألم (أي بقاء أو نقصان الفولتية بعد الحقن بالزيلازين أو الدايبايرون عن الفولتية التي تم قياسها قبل حقنها) والتي يرمز لها بالرمز O، وكانت الزيادة أو النقصان بعد ذلك بجرعة الزيلازين أو الدايبايرون في حالة حدوث أو عدم حدوث التسكين من الألم للأفراخ اللاحقة بمقدار ثابت هو ٠,٢٥ ملغم/كغم بالنسبة للزيلازين و ٢٠ ملغم/كغم للدايبايرون، وتم تكرار هذه الطريقة

## النتائج

### الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزلازين والدايبايرون في الأفراخ غير المجهد والمجهد ببيروكسيد الهيدروجين

الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزلازين والدايبايرون في الأفراخ غير المجهد والمجهد ببيروكسيد الهيدروجين  
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزلازين  
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزلازين والتي أدت إلى تسكين الألم في ٥٠٪ من الأفراخ في مجموعة السيطرة (المعطاة ماء الشرب العادي) هي ٠,٧٩ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل بينما انخفضت الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزلازين في المجموعة التي عانت من الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين (بتركيز ٠,٥٪ في ماء الشرب) إلى ٠,٣١ ملغم/كغم في العضل وبنسبة ٦١٪ مقارنة بمجموعة السيطرة المعاملة بماء الشرب العادي (الجدول ١-أ).

### الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدايبايرون

كانت الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدايبايرون في مجموعة السيطرة ٦٥,٣ ملغم/كغم في العضل وانخفضت الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدايبايرون في المجموعة المجهد ببيروكسيد الهيدروجين إلى ٣٧,٢ ملغم/كغم في وكانت نسبة الانخفاض في الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدايبايرون ٤٣٪ مقارنة بمجموعة السيطرة المعاملة بماء الشرب العادي (الجدول ١-ب).

### التأثير المسكن من الألم للزلازين في الأفراخ غير المجهد والمجهد ببيروكسيد الهيدروجين

أدى حقن الزلازين في أفراخ مجموعة السيطرة بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم في العضل إلى تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٥٠٪ ورافق ذلك زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالزلازين وزيادة في التغير في الفولتية المحفزة للألم بينما أدى حقن الزلازين في الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين بالجرعة نفسها إلى تسكين الأفراخ من الألم وبنسبة ٨٣,٣٣٪ ورافق ذلك زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالزلازين وزيادة في التغير في الفولتية المحفزة للألم (الجدول ٢).

وسبب حقن الدايبايرون في أفراخ مجموعة السيطرة بجرعة ٧٠ ملغم/كغم في العضل تسكين ألم الأفراخ وبنسبة ٦٦,٦٧٪ ورافق ذلك زيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالدايبايرون وأدى حقن الدايبايرون في الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين بالجرعة نفسها إلى تسكين الأفراخ من الألم وبنسبة ٨٣,٣٣٪ فضلاً عن الزيادة في الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن بالدايبايرون وزيادة في التغير في الفولتية المحفزة للألم مقارنة بمجموعة السيطرة (الجدول ٣).

ويلاحظ من الجدول ٢ و ٣ أن الزلازين والدايبايرون سببا زيادة تسكين ألم الأفراخ في المجموعة التي عانت من الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين عند مقارنتها مع أفراخ مجموعة السيطرة المماثلة والمعاملة بماء الشرب العادي.

### قياس التأثير المسكن من الألم للزلازين والدايبايرون ضد الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى للأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين

تم قياس الفعالية المسكنة من الألم للزلازين والدايبايرون في الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين (بتركيز ٠,٥٪ في ماء الشرب) لبيان مدى التغير في التأثير المسكن للألم لهذه الأدوية من الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد ( Baker LTD Dagenham، انكلترا) في القدم اليمنى للأفراخ.

استخدمت في هذه التجربة ١٨ من أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوماً وبواقع ٦ أفراخ في المجموعة الواحدة إذ تراوحت أوزان الأفراخ بين ٤٥-٦٥ غم.

في البداية تم حقن الفورمالديهايد (وهي مادة مخرشة Corrosive) بحجم حقن ٠,٥ مل وبتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى للأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين ومقارنة تأثيره مع نفس حجم الحقن من المحلول الملحي الفسلجي إذ وجد أن له قابلية على إحداث الألم في الأفراخ. وبعد ذلك تم استخدام الأدوية المسكنة لبيان مدى التأثير على الفعالية المسكنة في الأفراخ المجهد ببيروكسيد الهيدروجين.

تكونت مجاميع الأفراخ المجهد من المجموعة الأولى (السيطرة): تم حقن المحلول الملحي الفسلجي (٥ مل/كغم) في العضل قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد (٠,٥ مل) في باطن القدم اليمنى. المجموعة الثانية: حقنت بالزلازين في العضل (١ ملغم/كغم) قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد (٠,٥ مل) في باطن القدم اليمنى. المجموعة الثالثة: تم حقن الدايبايرون في العضل (١٠٠ ملغم/كغم) قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد (٠,٥ مل) في باطن القدم اليمنى.

وبعد ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد تم إخضاع كل فرخ من الأفراخ المجهد للقياسات المحورة لمدة ٣ دقائق (٢١) التي شملت الفترة التي يستغرقها الفرخ لرفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم بالثواني، وعدد مرات رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم، وأطول مدة مستغرقة من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها بالثواني.

### التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات المعلمية لأكثر من ثلاث مجاميع إحصائية باستخدام اختبار تحليل التباين One Way Analysis of Variance ثم أخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant Difference Test بينما تم تحليل المجموعتين المعلمية إحصائياً باستخدام اختبار Student's Unpaired T-test وغير المعلمية باستخدام اختبار Mann-Whitney-U-test Package وكان مستوى الاختلاف المعنوي لجميع الاختبارات عند مستوى معنوية أقل من ٠,٥ (أ > ٠,٥) (٢٢-٢٤).

الجدول ١-ب: تحديد الجف-٥٠ المسكنة من الألم بالتحفيز الكهربائي للدائيايرون وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.

الجدول ١-أ: تحديد الجف-٥٠ المسكنة من الألم بالتحفيز الكهربائي للزيتون وتأثير الإجهاد التأكسدي بيروكسيد الهيدروجين فيها في أفراخ الدجاج.

القياسات	النتيجة
مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي)	
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدائيايرون	٦٥,٣ ملغم/كغم، في العضل
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠٪ في ماء الشرب)	
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدائيايرون	٣٧,٢ ملغم/كغم، في العضل
نسبة الانخفاض في الجف-٥٠ المسكنة من الألم للدائيايرون	٤٣٪

القياسات	النتيجة
مجموعة السيطرة (ماء الشرب العادي)	
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيتون	٥,٧٩ ملغم/كغم، في العضل
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠٪ في ماء الشرب)	
الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيتون	٥,٣١ ملغم/كغم، في العضل
نسبة الانخفاض في الجف-٥٠ المسكنة من الألم للزيتون	٦١٪

أضيف بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء الشرب بتركيز ٥,٠٪ للأفراخ منذ اليوم الأول من عمرها لحين انتهاء التجربة بعمر ١٤ يوم، قيست الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن الدائيايرون.

أضيف بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء الشرب بتركيز ٥,٠٪ للأفراخ منذ اليوم الأول من عمرها لحين انتهاء التجربة بعمر ١٤ يوم، قيست الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن الزيتون.

الجدول ٢: التأثير المسكن من الألم للزيتون في أفراخ الدجاج غير المجهد والمجهد بيروكسيد الهيدروجين.

الزيتون (ملغم/كغم، في العضل)	التسكين من الألم	الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن	الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن	التغير في الفولتية المحفزة للألم
٥,٥	٥٠ (٦/٣)	٥,٧٥ ± ٧,١٧	٢,٥٤ ± ١٠,٦٧	٢,٥٥ ± ٣,٥٠
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠٪ في ماء الشرب)				
٥,٥	٨٣,٣٣ (٦/٥)	٥,٢٨ ± ٨,٦٧	٢,٦٩ ± ١٥,٣٣	١,٨٠ ± ٦,٦٧

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة، أضيف بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء الشرب بتركيز ٥,٠٪ للأفراخ منذ اليوم الأول من عمرها لحين انتهاء التجربة بعمر ١٤ يوم، قيست الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن الزيتون.

الجدول ٣: التأثير المسكن من الألم للدائيايرون في أفراخ الدجاج غير المجهد والمجهد بيروكسيد الهيدروجين.

الدائيايرون (ملغم/كغم، في العضل)	التسكين من الألم	الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن	الفولتية المحفزة للألم بعد الحقن	التغير في الفولتية المحفزة للألم
٧٠	٦٦,٦٧ (٦/٤)	٥,٩٥ ± ٦,٨٣	١,٥٨ ± ١١,٣٣	١,٧١ ± ٤,٦٧
مجموعة بيروكسيد الهيدروجين (٥,٠٪ في ماء الشرب)				
٧٠	٨٣,٣٣ (٦/٥)	٥,٤٨ ± ٥,١٧	١,٥٠ ± ١١,٥٠	١,٦٩ ± ٦,٣٣

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة، أضيف بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء الشرب بتركيز ٥,٠٪ للأفراخ منذ اليوم الأول من عمرها لحين انتهاء التجربة بعمر ١٤ يوم، قيست الفولتية المحفزة للألم قبل الحقن وبعد ١٥ دقيقة من حقن الدائيايرون.

على التوالي قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد من خلال الزيادة المعنوية في الفترة التي يستغرقها الفرح لرفع القدم المحقونة بالفورمالديهايد ونقصان معنوي في عدد مرات رفعها فضلاً عن التقليل من الزمن المستغرق من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها (الجدول ٤).

**التأثير المسكن من الألم للزلازين والدايبايرون ضد الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى للأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين**

أدى حقن الفورمالديهايد بجرعة ٠,٥ مل وبتركيز ٠,١٪ في باطن القدم اليمنى للأفراخ المجهدة وغير المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين إلى حدوث الألم وسبب حقن الأفراخ المجهدة بالزلازين والدايبايرون بجرعة ١ و ١٠٠ ملغم/كغم في العضل

الجدول ٤: التأثير المسكن من الألم للزلازين والدايبايرون ضد الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى للأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين.

المجاميع	الفترة التي يستغرقها الفرح لرفع القدم اليمنى (ثانية)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	أطول مدة مستغرقة من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها (ثانية)
المحلل الملحي الفسلجي (السيطرة)	١١,٥٠ ± ١,١٨	١٨,٣٣ ± ١,٨٤	١,٥٠ ± ٠,٢٢
الزلازين ١ ملغم/كغم	١١,٦٧ ± ١,٩٦*	٨,٣٣ ± ١,٢١*	١,٠٠ ± ٠,٠٠*
الدايبايرون ١٠٠ ملغم/كغم	١١,٢٩ ± ٠,٥٧*	٣,٣٣ ± ١,٤٨*	١,٠٠ ± ٠,٠٠*

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لستة أفراخ في المجموعة الواحدة، أضيف ببيروكسيد الهيدروجين إلى ماء الشرب بتركيز ٠,٥٪ للأفراخ منذ اليوم الأول من عمرها لحين انتهاء التجربة بعمر ١٤ يوم، حقن الفورمالديهايد ٠,٥ مل في باطن القدم اليمنى للأفراخ بعد ١٥ دقيقة من حقن المحلول الملحي الفسلجي أو الزلازين أو الدايبايرون، قيست الفعالية المسكنة للأدوية من الألم المحدث بالفورمالديهايد بعد ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد ولمدة ٣ دقائق، \* القيمة تختلف معنوياً مقارنةً بمجموعة السيطرة عند مستوى معنوية (أ > ٠,٠٥)، أ القيمة تختلف معنوياً مقارنةً بالزلازين ١ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوية (أ > ٠,٠٥).

## المناقشة

تؤثر حالة الإجهاد التأكسدي ببيروكسيد الهيدروجين على الاستجابة الدوائية للأدوية كونه يعمل على تحطيم البروتينات والدهون وقواعد الأحماض النووية في الخلية ويعمل على تحطيم غشاء الخلية بعملية بيروكسدة الدهون مما يؤدي إلى تغيير في الخصائص الحيوية لغشاء الخلية ومنها دخول السوائل إلى داخل الخلية والتأثير على وظيفة المستقبلات أو الأنزيمات الموجودة في غشاء الخلية أو داخلها وبالنتيجة تؤدي إلى حدوث خلل في الاستجابة الخلوية للأدوية (٢).

استخدم الزلازين في هذه الدراسة في تسكين الألم الناتج عن استخدام جهاز المحفز الكهربائي وكذلك تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج إذ تكون ميكانيكية عمل الزلازين المسكنة للألم من خلال تحفيزه لمستقبلات الفا٢ الأدرينالية فضلاً عن تحفيزه للمستقبلات الأفيونية Opioid Receptors في الجهاز العصبي المركزي والتي لوحظت في الجرذان (٦) والفئران (٣٠) والأبقار (٣١).

لوحظ في هذه الدراسة أن الزلازين بجرعة ٠,٥ ملغم/كغم في العضل عمل على تسكين الألم في أفراخ الدجاج وذلك من خلال التحفيز الكهربائي باستخدام جهاز المحفز الكهربائي إذ زادت قيمة الفولتية المحفزة للألم في أفراخ الدجاج عند مقارنتها مع قيمها قبل حقن الزلازين وأن هذه النتيجة متوافقة مع دراسات سابقة استخدم فيها الزلازين لتسكين الألم الناتج عن التحفيز الكهربائي في الماعز (١٦) والدجاج (١٧) والأغنام (٣٢، ٣٣).

يستخدم ببيروكسيد الهيدروجين في إحداث الإجهاد التأكسدي في الحيوانات المختبرية بوصفه مادة مؤكسدة قوية فضلاً عن أن وظيفته الخلوية ومصيره معروف داخل الخلية بشكل جيد وسهولة عبوره غشاء الخلية عن طريق قناة خاصة تسمى القناة المائية Aquaporin Channel كما وأن ميكانيكية عمله في إحداثه للإجهاد التأكسدي معروفة بشكل جيد عن طريق إنتاجه جذور الهيدروكسيل العالية التفاعل والذي بدوره يتفاعل مع المكونات الخلوية من البروتينات والدهون والأحماض النووية مؤدياً إلى حدوث ضرر أو حتى موت الخلية مما يسبب تغير في الاستجابة والفاعلية الدوائية للأدوية (٢٦، ٢٥، ٣)، وتم في هذه الدراسة استخدام ببيروكسيد الهيدروجين كمادة مؤكسدة لغرض إحداث الإجهاد التأكسدي في أفراخ الدجاج وهي على توافق مع ما هو مستخدم في دراسات سابقة في الحيوانات المختبرية الأخرى (٢٨، ٢٧، ١٤، ١٣، ١١، ٣).

بينت هذه الدراسة ان حالة الإجهاد التأكسدي في أفراخ الدجاج تؤدي إلى تغير في الاستجابة الدوائية للأدوية المستخدمة في الدراسة وهي الزلازين والدايبايرون وقد يعود السبب إلى ان حالة الإجهاد التأكسدي تؤثر على صنع الأحماض النووية مما يؤثر على تطور وإنتاج مكونات الخلية ومن ضمنها المستقبلات البروتينية في داخل الخلية وتلك الموجودة على غشاء الخلية (٢٩).

- Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem. 2006; 52(4):601-623.
- Lee KJ, Jeong HG. Protective effect of kahweol, cafestol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress, DNA damage. Toxicol Lett. 2007;173:80-87.
- Pawson P. Sedatives. In: Maddison J, editor. Small animal clinical pharmacology. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, USA; 2008. p.113-125.
- Kleinz MJ, Spence I. The pharmacology of the autonomic nervous system. In: Maddison J, editor. Small animal clinical pharmacology. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, USA; 2008. p.59-82.
- Abbott F, Bonder M. Options for management of acute pain in the rat. Vet Records. 1997; 140: 553-557.
- Romero TRL, Duarte IDG.  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist xylazine induces peripheral antinociceptive effect by activation of the L-arginine/nitric oxide/cyclic GMP pathway in rat. Europ J Pharmacol. 2009;613:64-67.
- Romero TRL, Perez AC, Francischi JN, Duarte IDG. Probable involvement of  $\alpha_2$ -adrenoceptor subtype, endogenous opioid peptides in the peripheral antinociceptive effect induced by xylazine. Europ J Pharmacol. 2009;608:23-27.
- Alves DP, Duarte IDG. Involvement of ATP-sensitive  $K^+$  channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. Europ J Pharmacol. 2002;444:47-52.
- Alves DP, Soares AC, Francischi JN, Castro MSA, Perez AC, Duarte IDG. Additive antinociceptive-effect of combination of diazoxide, an activator of ATP-sensitive  $K^+$  channels, sodium nitroprusside, dibutryl-cGMP. Europ J Pharmacol. 2004;489:59-65.
- Abdul-Rahman SY. Effects of starvation, experimental diabetes mellitus on tissue levels of glutathione, lipid peroxidation [dissertation]. Mosul: Mosul University; 1995.
- Wohaieb SA, Tohala SH, Al-Dewachi OS. Effect of vitamin E on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in rabbits. Iraqi J Vet Sci. 1994;7:81-84.
- Ahmed L. Neurobehavioral, biochemical studies of hydrogen peroxide induced oxidative stress in chicks [master's thesis]. Dohok: Dohok University; 2010.
- Mousa YJ, Mohammad FK. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress alters the sedative effects of diazepam, xylazine in chicks. Interdiscip Toxicol. [submitted].
- Mohammad FK, Tawfeek FK, Hassan AA. Pentobarbital anesthesia in rats treated with hydrogen peroxide: effect of vitamin E. Iraqi J Vet Sci. 1999;12(2):203-210.
- Mahmood MB. Neuropharmacological effects of medetomidine, related physiological changes in goats [master's thesis]. Mosul: Mosul University; 2000.
- Dawood GA-MF. Pharmacological effects of alpha2-adrenoceptor agonists, their interactions with other analgesics in the chicken [dissertation]. Mosul: Mosul University; 2002.
- Hamm D, Jochle W. Sedation, analgesia in horses treated with various doses of domosedan: blind studies of efficacy of the duration of effect proceeding of 30<sup>th</sup> convention of American Association of Equine Practitioners, Dallas, USA; 1984. p. 235-241.
- Vaha-Vahe T. Chemical restraint-reversal with Medicine Adatipamezale in veterinary practice. Acta Vet Sc. 1991;32:387-393.
- Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980;20:441 - 462.
- Sufka KJ, Roach JT, Chambliss WG, Broom SL, Feltenstein MW, Wyt CM, Zeng L. Anxiolytic properties of botanical extracts in the chick social separation-stress procedure. Psychopharmacol. 2001; 153:219-224.
- Runyon RP. Non parametric statistics: A contemporary approach. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Co, USA; 1977. p.2-217.
- Petrie A, Watson P. Statistics for Veterinary, Animal Sciences. Oxford: Blackwell Science, USA; 1999. p.90-140.

إن ميكانيكية الزيلازين الخاصة بتسكين الألم في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج الناتجة عن حقن الفورمالديهايد المحفز للألم قد يرجع إلى قابلية الزيلازين في تحفيزه لممر L-arginine/nitric oxide/cGMP Pathway والتي لوحظت في الجرذان (٧) أو عن طريق تحفيزه لمستقبلات الفأا الأدرينالية نوع  $\alpha_2C$  وزيادة إفراز الأفيونات الداخلية ومن ثم تحفيز للمستقبلات الأفيونية المسكنة للألم كما لوحظ في دراسة سابقة عن الجرذان (٨).

و جرى في هذه الدراسة تسكين الألم الناتج من التحفيز الكهربائي وعند حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج باستخدام الدواء المسكن الطرفي الدايبايرون وهو يعود كذلك إلى مجموعة الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية والذي يعمل على تسكين الألم نظراً لقدرته على التقليل من صنع المادة الالتهابية المحفزة للألم وهي البروستاغلاندين داخل الجسم والمهمة في إحداث الالتهاب والألم وزيادة درجة الحرارة ويعمل على تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى لأفراخ الدجاج عن طريق تحفيزه لممر L-arginine/nitric oxide/cGMP Pathway وهذه النتيجة متوافقة مع دراسة سابقة في هذا المجال (٩).

كما يمكن القول أن الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج عمل على زيادة حساسية الخلايا العصبية في الدماغ للزيلازين وزاد من ارتباطه وتحفيزه لمستقبلات الفأا الأدرينالية مما أدى إلى تسكين أعلى للألم في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين وقد ينطبق القول نفسه عند استخدام الدايبايرون في التسكين من الألم في الأفراخ المجهدة ببيروكسيد الهيدروجين من خلال زيادة فاعليته في التقليل من صنع البروستاغلاندين داخل الجسم والمهم في إحداث الالتهاب والألم وزيادة درجة الحرارة إذ وجد أن الإجهاد التأكسدي يعمل على زيادة حساسية الدماغ تجاه الأدوية المخدرة وهي البروبوفول في أفراخ الدجاج (١٣) والبننتوباربيتال في الجرذان (١٥).

تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن الإجهاد التأكسدي المحدث ببيروكسيد الهيدروجين في أفراخ الدجاج يعمل على زيادة التأثير والفاعلية المسكنة من الألم عند إعطاء المسكنات المركزية والطرفية وهي الزيلازين والدايبايرون.

#### شكر وتقدير

هذا البحث هو جزء من بحث الدكتوراه فلسفة في الأدوية البيطرية للباحث الأول وهي مدعومة بشكل كامل من قبل كلية الطب البيطري / جامعة الموصل.

#### المصادر

- Patockova J, Marhol P, Tumova E, Krsiak M, Rokyta R, Stipek S, Crkovska J, El M. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia. Physiol Res. 2003;52:131-135.

29. Crawford DR, Wang Y, Schools GP, Kochheiser J, Davies KJA. Down-regulation of mammalian mitochondrial RNAs during oxidative stress. *Free Radical Biol Med.* 1997;22(3):551-559.
30. Ware TD, Paul D. Cross-tolerance between analgesia produced by xylazine, selective opioid receptor subtype treatments. *Europ J Pharmacol.* 2000;389:181-185.
31. Lee I, Yamagishi N, Oboshi K, Yamada H. Antagonistic effects of intravenous or epidural atipamezole on xylazine-induced dorsolumbar epidural analgesia in cattle. *Vet J.* 2003;166:194-197.
32. Grant C, Upton RN. The anti-nociceptive efficacy of low dose intramuscular xylazine in lambs. *Res Vet Sci.* 2001;70:47-50.
33. Grant C, Upton RN, Kuchel T. Efficacy of intramuscular analgesics for acute pain in sheep. *Austral Vet J.* 1996;73:129-132.
24. Katz MH. Bivariate statistics. In: Katz MH, editor. *Study design, statistical analysis.* New York: Cambridge University Press, USA; 2006. p.66-119.
25. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41(12):1819-1828.
26. Bienert GP, Schjoerring JK, Jahn TP. Membrane transport of hydrogen peroxide. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006;1758:994-1003.
27. Shi X, Dalal NS, Jain AC. Antioxidant behaviour of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals. *Food Chem Toxicol.* 1991; 29: 1-6.
28. Stadler RH, Turesky RJ, Muller O, Markovic J, Leong-Morgenthaler P-M. The inhibitory effect of coffee on radical-mediated oxidation, mutagenicity. *Mutat Res.* 1994;308:177-190.