

مقارنة تأثير الدايفنهايدرامين والأتروبين في التسمم الحاد المحدث بالدايكلورفوس في أفراخ الدجاج

يعرب جعفر موسى و فؤاد قاسم محمد

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

الخلاصة

تم مقارنة التأثير الوقائي والعلاجي لضاد الهستامين الدايفنهايدرامين والدرقاق الأساس الأتروبين ضد التسمم الحاد بالمبيد الحشري الفسفوري العضوي الدايكلورفوس في نموذج أفراخ الدجاج بعمر ٧-١٤ يوم. كانت الجرعة المميطة الوسطية (الجم-٥٠) للدايكلورفوس هي ١٥,٢ ملغم/كغم عن طريق الفم وعمل الدايفنهايدرامين عند حقنه بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة على زيادة الجم-٥٠ للدايكلورفوس لتصبح ٢٦,٢ وبنسبة وقاية ٧٢٪. سبب الدايكلورفوس بجرعة ١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم في أفراخ مجموعة السيطرة ظهور علامات التسمم الحاد التي تمثلت بالإلحاح والتدمع وصعوبة التنفس والرجفة والتغوط المتكرر والرقود والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت في ١٠٠٪ من الأفراخ خلال الأربع ساعات الأولى من تجريب الدايكلورفوس. وأدى حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة أو مباشرة بعد التجريب بالدايكلورفوس (١٨ ملغم/كغم) إلى زيادة معنوية في وقت ظهور علامات التسمم الحاد وزمن الموت وزيادة معنوية في منع نسبة حدوث الموت لتصل إلى ٨٧.٥ و ٧٥٪ من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة من التجريب بالدايكلورفوس على التوالي فضلاً عن التقليل من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد وبالتالي التقليل المعنوي من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة. وأدى حقن الأتروبين بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة أو مباشرة بعد التجريب بالدايكلورفوس إلى نقصان معنوي في وقت ظهور علامات التسمم الحاد وزمن الموت مقارنة بمجموعة حقن الدايفنهايدرامين، كما أدى إلى زيادة معنوية في منع الموت في ٨٧.٥ و ٧٥٪ من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة مقارنة بمجموعة السيطرة فضلاً عن التقليل من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد وبالتالي التقليل المعنوي من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة. تقترح نتائج هذه الدراسة إلى أن للدايفنهايدرامين تأثيرات وقائية وعلاجية في حالة التسمم بالدايكلورفوس في أفراخ الدجاج والتي تشبه تأثيرات الأتروبين.

Comparative effect of diphenhydramine and atropine on acute dichlorvos induced poisoning in chicks

Y. J. Mousa and F. K. Mohammad

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

Abstract

The protective and therapeutic effect of H₁-antihistamine diphenhydramine was compared with the standard antidote atropine on acute model of organophosphate insecticide dichlorvos poisoning in 7-14 days old chicks. The 24 h oral median lethal dose (LD₅₀) of dichlorvos was determined to be 15.2 mg/kg body weight in the chicks. Intramuscular (i.m.) injection of diphenhydramine at 10 mg/kg 15 minutes before oral dichlorvos dosing increased the oral LD₅₀ value to reach 26.2 mg/kg with protection ratio of 72%. The oral dosing of dichlorvos at 18 mg/kg caused acute signs of poisoning which were salivation, lacrimation, gasping, tremor, frequent defecation, recumbancy, convulsions and death in 100% of the chicks during the first 4 h of dosing. Diphenhydramine injection (10 mg/kg, i.m.) 15 minutes before or immediately after oral dichlorvos dosing (18 mg/kg) significantly increased the onset of acute signs of poisoning, time of death and prevented 4 h and 24 h death by 87.5 and 75%, respectively. Atropine injection at 2 mg/kg, i.m. 15 minutes before or immediately after oral dichlorvos dosing (18 mg/kg) causes significant decrease in the onset of acute signs of poisoning, time of death in comparison to diphenhydramine group and significantly prevented 4 h and 24 h death by 87.5 and 75%, respectively in comparison to control group. Diphenhydramine and atropine decreased the percentages occurrence of acute signs of poisoning and decreased the toxicity

score significantly in comparison to control group. The data of this study suggest that diphenhydramine have a protective and therapeutic effects on acute dichlorvos poisoning in chicks which resembled that of atropine.

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

المقدمة

مبيد الحشرات الفسفوري العضوي الدايفلورفوس (DDVP) Dichlorvos (تركيز ٥٥% مستحلب) من إنتاج شركة FERTIL KIMY SAN، تركيا. هيدروكلوريد الدايفنهايدرامين Diphenhydramine HCl، الشركة العامة للأدوية والمستلزمات الطبية في سامراء (S.D.I.) Samarra Drugs Industries، العراق. كبريتات الأتروبين Atropine Sulphat (تركيز ١%) من إنتاج شركة الشرق للأدوية البيطرية، سوريا. المحلول الملحي الفسلجي Physiological Normal Saline من إنتاج شركة Fresenius Kabi، ألمانيا.

تحضير الأدوية للحقن والتجريب

تم تحضير الجرعة المطلوبة من الدايفنهايدرامين والأتروبين باستخدام المحلول الملحي الفسلجي. أما الجرعة المطلوبة من الدايفلورفوس فتم تحضيرها باستخدام الماء المقطر، وكان حجم الحقن المعطاة من الدايفنهايدرامين أو الأتروبين هو ٢ مل/كغم من وزن الجسم، في العضل (في منطقة الصدر) أما حجم التجريب للدايفلورفوس فكان ٥ مل/كغم من وزن الجسم، عن طريق الفم.

تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجم-٥٠) Median Lethal Dose (LD₅₀) للدايفلورفوس في أفراخ الدجاج وتأثير الدايفنهايدرامين فيها باستخدام طريقة الصعود والنزول (١٤)

تم إعطاء الدايفلورفوس عن طريق الفم باستخدام محقنة اللي المعدي Gavage needle بجرعة ابتدائية ١٥ ملغم/كغم وبعد مرور ٢٤ ساعة تم قراءة النتيجة النهائية (بقاء الحيوان حياً يرمز له O أو موته بالرمز X) فضلاً عن تسجيل علامات التسمم الحاد ووقت ظهورها، بعد هذه الفترة كانت الزيادة أو النقصان بجرعة الدايفلورفوس في حالة بقاء الحيوان حياً أو موته للحيوانات اللاحقة بمقدار ثابت هو ٣ ملغم/كغم، وتم تكرار هذه الطريقة صعوداً أو نزولاً في مقدار الجرعة ولثلاثة من أفراخ الدجاج بعد حدوث أول تغير (الموت إلى الحياة أو بالعكس). واعتماداً على الجدول الذي ذكره (Dixon, 1980) يمكن حساب الجم-٥٠ من خلال القانون الآتي:

$$= xf + Kd LD_{50}$$

إذ أن:

LD₅₀: الجرعة المميتة الوسطية (الجم-٥٠)

xf: آخر جرعة مستعملة في التجربة

K: القيمة الجدولية

d: مقدار الزيادة أو النقصان الثابت في الجرعة المعطاة

يعد الدايفنهايدرامين Diphenhydramine من الأدوية شائعة الاستعمال في مجال الطب البشري والطب البيطري لعلاج حالات فرط الحساسية الناتجة عن إفراز الهستامين داخل الجسم، إذ يُعدّ الدايفنهايدرامين من الأدوية الضادة أو الكابحة للهستامين Antihistamines من الجيل الأول والذي يتنافس مع الهستامين على المستقبل H₁ الموجود في جسم الكائن الحي (١-٤). ويمتلك الدايفنهايدرامين تأثيراً ضاداً للمستقبلات المسكرينية والنيكوتينية وعليه أعزيت قابليته على الوقاية والعلاج من حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفسفورية العضوية والكارباميتية (٦،٥).

أما الأتروبين فهو الدرياق الأساس Standard Antidote الذي يستخدم للوقاية والعلاج من حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفسفورية العضوية والكارباميتية والذي يؤثر على المستقبلات المسكرينية فقط من دون أي تأثير على المستقبلات النيكوتينية (٧-٩).

وتعد المبيدات الحشرية الفسفورية العضوية من المركبات المثبطة لنشاط خميرة الكولين أستراز الواسعة الاستخدام في الطب البيطري والزراعة والصحة العامة للسيطرة والقضاء على العديد من الحشرات والطفيليات والأمراض الضارة بالحيوانات والنباتات والبيئة وقتل القوارض والأدغال الضارة بالمحاصيل الزراعية (٩-١٣).

وقد كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد وتقييم فاعلية الدايفنهايدرامين الوقائية والعلاجية من حالة التسمم بالدايفلورفوس ومقارنته مع الأتروبين (الدرياق الأساس) وذلك لامتلاك الدايفنهايدرامين الخصائص الضادة للمستقبلات المسكرينية والنيكوتينية.

المواد وطرائق العمل

الحيوانات

استخدمت أفراخ دجاج اللحم من كلا الجنسين وكانت أوزانها تتراوح ما بين ٥٠-٩٠ غم ووبواقع ٨ أفراخ في المجموعة الواحدة، وتم جلب الأفراخ بعمر ١ يوم ووضعت في أقفاص التربية وجهزت بالظروف القياسية الخاصة بأفراخ الدجاج مع توفير الظروف الملائمة الأخرى من درجة الحرارة (٣٢ - ٣٥ م) والتهوية والإضاءة والفرشة والعلف المركز والماء وتم تربيتها لحين إجراء التجارب عليها بعمر ٧-١٤ يوماً.

الأدوية والمواد الكيماوية المستخدمة

التحليل الإحصائي

البيانات المعلمية: (وقت ظهور علامات التسمم الحاد وزمن الموت) تم تحليلها إحصائياً باستخدام اختبار تحليل التباين One Way Analysis of Variance ثم أخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant Difference Test (١٦، ١٧). البيانات غير المعلمية: (النسبة المئوية للموت خلال ٤ و ٢٤ ساعة والنسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد) تم تحليلها إحصائياً باستخدام اختبار فيشر Fisher Exact Probability Test، في حين تم تحليل مرتبة التسمم باستخدام اختبار Kruskal-Wallis ومن ثم باختبار مان ويتني Mann-Whitney U-Test (١٧، ١٨). وكان مستوى الاختلاف المعنوي لجميع الاختبارات عند مستوى معنوية $0.05 >$.

النتائج

تحديد الجم-٥٠ للدايكلورفوس في أفراخ الدجاج وتأثير الدايفنهايدرامين فيها
كانت الجم-٥٠ للدايكلورفوس في أفراخ الدجاج هي ١٥،٢ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم، وأظهرت الأفراخ المعاملة بالدايكلورفوس علامات التسمم الحاد وخلال مدة ١-١٢ دقيقة من التجريع وكانت العلامات عبارة عن الإلحاح والتدمع والرجفة وصعوبة التنفس والتغوط المتكرر وتهدل الأجنحة وامتداد الأرجل ونفوش الريش والخمول والشلل والرقود والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت (الجدول ١).
وكما موضح في (الجدول ١)، فإن حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة من تجريع الدايكلورفوس أدى إلى زيادة الجم-٥٠ لتصبح ٢٦،٢ ملغم/كغم عن طريق الفم وكانت نسبة الوقاية ٧٢٪.
سبب الدايفنهايدرامين كذلك إطالة في وقت ظهور علامات التسمم الحاد لتكون خلال مدة ١١-١٨ دقيقة كما قلل الدايفنهايدرامين من علامات التسمم الحاد.

مقارنة التأثير الدريقي للدايفنهايدرامين بالدريق الأساس الأتروبيين في سمية الدايكلورفوس في أفراخ الدجاج
سبب الدايكلورفوس بجرعته القاتلة ١٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم في الأفراخ المعاملة بالمحلول الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة) ظهور علامات التسمم الحاد خلال 2.50 ± 0.33 دقيقة التي تمثلت بالإلحاح والتدمع وصعوبة التنفس والرجفة والتغوط المتكرر والرقود والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت بزمن قدره 9.88 ± 1.04 دقيقة في ١٠٠٪ من الأفراخ خلال الأربع ساعات الأولى من تجريع الدايكلورفوس وكانت مرتبة التسمم لهذه المجموعة هي ٢٥ (الجدول ٢) و (الشكل ١ و ٢).

ولبيان تأثير الدايفنهايدرامين الوقائي والمتمثل بزيادة الجم-٥٠ حقنت الأفراخ أولاً بجرعة ثابتة منه وهي ١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة من التجريع بالدايكلورفوس كما هو موضح في (الجدول ١). وتم تحديد هذه الجرعة من الدايفنهايدرامين ووقت الإعطاء اعتماداً على تجارب أولية حيث سببت التقليل من علامات التسمم الحاد في أفراخ الدجاج. تم قياس نسبة الوقاية على وفق المعادلة الآتية:
نسبة الوقاية = الجم-٥٠ للدايكلورفوس مع الدايفنهايدرامين - الجم-٥٠ للدايكلورفوس / الجم-٥٠ للدايكلورفوس $\times 100$

مقارنة التأثير الدريقي للدايفنهايدرامين بالدريق الأساس الأتروبيين في سمية الدايكلورفوس في أفراخ الدجاج

استخدمت في هذه التجربة ٤٠ من أفراخ الدجاج وضمت هذه التجربة خمس مجاميع وبواقع ٨ أفراخ في المجموعة الواحدة؛ المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة): تم حقنها بالمحلول الملحي الفسلجي بحجم حقن ٢ مل/كغم قبل ١٥ دقيقة من التجريع بالدايكلورفوس (١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم). المجموعة الثانية: تم حقنها بالدايفنهايدرامين (١٠ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة من التجريع بالدايكلورفوس (بجرعة ١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم). المجموعة الثالثة: حقنت بالأتروبيين بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل قبل ١٥ دقيقة من التجريع بالدايكلورفوس (١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم). المجموعة الرابعة: حقنت بالدايفنهايدرامين (بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل) مباشرة بعد التجريع بالدايكلورفوس (١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم). المجموعة الخامسة: تم حقنها بالأتروبيين (بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل) مباشرة بعد التجريع بالدايكلورفوس (١٨ ملغم/كغم عن طريق الفم).

تم اختيار كل من جرعة الدايفنهايدرامين والأتروبيين والدايكلورفوس بناءً على تجارب سابقة في أفراخ الدجاج بحيث تسبب هذه الجرعة من الدايكلورفوس ظهور علامات التسمم الحاد والموت في ١٠٠٪ من الحيوانات.

تم مراقبة كل من الأفراخ في المجاميع أعلاه على انفراد وسجلت علامات التسمم الحاد ووقت ظهورها وزمن الموت خلال ٤ و ٢٤ ساعة وتم إعطاء النسب المئوية لكل علامة من علامات التسمم الحاد مرتبة للحصول على مرتبة التسمم.

تم حساب مرتبة التسمم Toxicity Score لكل مجموعة وذلك بإعطاء كل نسبة مئوية لحدوث علامات التسمم الحاد (والتي هي الإلحاح والتدمع والرجفة وصعوبة التنفس والتغوط المتكرر والرقود والاختلاجات العصبية) مرتبة ويتم جمع هذه المراتب للحصول على مرتبة التسمم وتعطى المراتب كالاتي (١٥):

- ١: ٢٥ ٪
- ٢: ٢٦ - ٥٠ ٪
- ٣: ٥١ - ٧٥ ٪
- ٤: ٧٦ - ١٠٠ ٪

الموت في ٧٥ و ٥٠ % من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة من التجريع بالدايكلورفوس على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة فضلاً عن التقليل من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد وبالتالي التقليل المعنوي من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة لتصبح ١٤ (الجدول ٢) و (الشكل ١ و ٢).

عمل الدايفنهايدرامين عند حقنه بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل ١٥ دقيقة من تجريع الدايكلورفوس بجرعة ١٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم زيادة معنوية (أ > 0.05) في وقت ظهور علامات التسمم الحاد الذي كان 19.50 ± 3.33 دقيقة وبزمن الموت الذي كان 37.50 ± 1.50 دقيقة مقارنة بمجموعة السيطرة وزيادة معنوية في منع

الجدول (١): تحديد الجرعة المميته الوسطية للدايكلورفوس وتأثير الدايفنهايدرامين فيها.

النتيجة	القياسات
١٥,٢ ملغم/كغم عن طريق الفم	الجرعة المميته الوسطية للدايكلورفوس
١٥ - ١٨ ملغم/كغم	مدى الجرعة
١٥ ملغم/كغم	الجرعة الأولية
١٥ ملغم/كغم	الجرعة النهائية
٣ ملغم/كغم	مقدار الزيادة أو النقصان في الجرعة
٥ (OXOXX)	عدد الأفراخ المستخدمة
١٢-١ دقيقة	مدى وقت ظهور علامات التسمم الحاد
الإلحاح والتدمع والرجفة وصعوبة التنفس والتغوط المتكرر وتهدل الأجنحة وامتداد الأرجل ونفوش الريش والخمول والشلل والرقود والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت	علامات التسمم الحاد
٥٠ للدايكلورفوس	تأثير الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل في الجسم-
٢٦,٢ ملغم/كغم عن طريق الفم	الجرعة المميته الوسطية للدايكلورفوس مع الدايفنهايدرامين
١٥ - ٢٧ ملغم/كغم	مدى الجرعة
١٥ ملغم/كغم	الجرعة الأولية
٢٤ ملغم/كغم	الجرعة النهائية
٣ ملغم/كغم	مقدار الزيادة أو النقصان في جرعة الدايكلورفوس
٨ (OOOXXOXO)	عدد الأفراخ المستخدمة
١١ - ١٨ دقيقة	مدى وقت ظهور علامات التسمم الحاد
الإلحاح وصعوبة التنفس وتهدل الأجنحة ونفوش الريش والخمول والشلل والرقود والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت	علامات التسمم الحاد
٧٢٪	نسبة الوقاية

تم إعطاء الدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة من تجريع الدايكلورفوس.

X: موت الفرخ خلال ٢٤ ساعة.

O: بقاء الفرخ حياً خلال ٢٤ ساعة.

نسبة الوقاية = الجسم- ٥٠ للدايكلورفوس مع الدايفنهايدرامين - الجسم- ٥٠ للدايكلورفوس / الجسم- ٥٠ للدايكلورفوس × ١٠٠.

الجدول (٢): مقارنة التأثير الدريقي للدايفنهايدرامين بالدرياق الأساس الأتروبيين في سمية الدايكلورفوس في أفراخ الدجاج.

النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد

المجاميع بالنسبة لتجريب الدايكلورفوس	وقت ظهور علامات التسمم الحاد (دقيقة) ± المعدل الخطأ القياسي	زمن الموت (دقيقة) ± المعدل الخطأ القياسي	الموت خلال ٢٤ ساعة %	الموت خلال ٤ ساعات %	الإعجاب	التدمع	التنفس صعوبة	الرجفة	التغوط المتكرر	الرقود	الاختلاجات العصبية
المحلل الملحي الفسلجي (مجموعة السيطرة)	± ٢.٥٠ ٠.٣٣	± ٩.٨٨ ١.٥٤	(٨/٨) ١٠٠	(٨/٨) ١٠٠	١٠٠	٦٢.٥	١٠٠	٧٥	٨٧.٥	٧٥	٨٧.٥
الدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة	± ١٩.٥٠ * ٣.٣٣	± ٣٧.٥٠ * ١.٥٠	(٨/٤) * ٥٠	(٨/٢) * ٢٥	٧٥	٣٧.٥	٧٥	٢٥	١٢.٥ *	٥٠	٥٠
الأتروبين قبل ١٥ دقيقة	± ٥.٨٨ ٠.٨٣	± ٢٤.٥٠ * ٤.٥٠	(٨/٢) * ٢٥	(٨/٢) * ٢٥	* ٥٠	١٢.٥	* ٥٠	٥٠	١٧٥	١١٠٠	* ٢٥
الدايفنهايدرامين مباشرة بعد التجريب	± ١١.١٣ ١.٣٠ أ، ب	± ٥٣	(٨/٢) * ٢٥	(٨/١) * ١٢.٥	* ٥٠	*	* ٢٥	*	٥٠	٦٢.٥	* ٢٥
الأتروبين مباشرة بعد التجريب	± ٥.٨٨ ١.٠٤ ج	± ١٦	(٨/٢) * ٢٥	(٨/١) * ١٢.٥	* ٢٥	١٢.٥	١٢.٥ أ، *	٦٢.٥ ج	٥٠	٨٧.٥	٣٧.٥

تم تجريب الدايكلورفوس بجرعة ١٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم.
تم حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل والأتروبين بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل.
عدد الأفراخ المستخدمة في التجربة ٨ / مجموعة. * القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) عند مستوى معنوية (أ) ($0.05 >$). أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثانية المعاملة بالدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة من تجريب الدايكلورفوس عند مستوى معنوية (أ) ($0.05 >$). ب القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الثالثة المعاملة بالأتروبين قبل ١٥ دقيقة من تجريب الدايكلورفوس عند مستوى معنوية (أ) ($0.05 >$). ج القيمة تختلف معنوياً مقارنة بالمجموعة الرابعة المعاملة بالدايفنهايدرامين مباشرة بعد التجريب بالدايكلورفوس عند مستوى معنوية (أ) ($0.05 >$). ± القيمة لفرخ واحد (لم تدرج في التحليل الإحصائي).

الحاد وبالتالي التقليل المعنوي من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة لتصبح ١٥ (الجدول ٢) و (الشكل ١ و ٢).

وأما حقن الدرياق الأساس الأتروبين بجرعة ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل قبل ١٥ دقيقة من تجريب الدايكلورفوس فأدى إلى عدم إظهار فرق معنوي في وقت ظهور علامات التسمم الحاد مقارنة بمجموعة السيطرة بل أدى إلى نقصان معنوي في وقت ظهور علامات التسمم الحاد لتصبح ± ٥.٨٨ ٠.٨٣ دقيقة مقارنة بمجموعة حقن الدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة من التجريب وسبب زيادة معنوية في زمن الموت لتصبح ٢٤.٥٠ ± ٤.٥٠ دقيقة مقارنة بمجموعة السيطرة ونقصاناً معنوياً في نفس الزمن مقارنة بمجموعة حقن الدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة من التجريب، كما أدى إلى زيادة معنوية في منع الموت في ٧٥٪ من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة مقارنة بمجموعة السيطرة فضلاً عن التقليل من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم

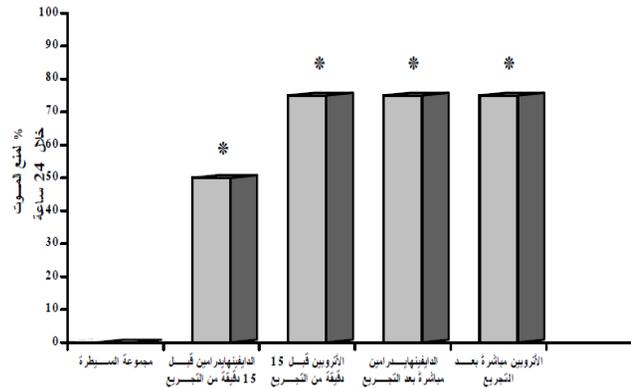
التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة فضلاً عن منعه كلياً وبصورة معنوية للتمدع والرجفة والتقليل من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد الأخرى ونتيجة لذلك قلل الدايفنهايدرامين معنوياً من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة لتصبح ٩. كما أدى حقن الأتروبين بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل مباشرة بعد التجريع بالدايكورفوس إلى عدم إظهار فرق معنوي في وقت ظهور علامات التسمم الحاد مقارنة بمجموعة السيطرة بل سبب انخفاضاً معنوياً في وقت ظهور علامات التسمم الحاد لتصبح 5.88 ± 1.04 دقيقة مقارنة بمجموعة حقن الدايفنهايدرامين قبل ١٥ وصفر دقيقة نسبة إلى تجريع الدايكورفوس وكان زمن الموت ١٦ دقيقة (لم تدرج في التحليل الإحصائي) في ٨/١ من الأفراخ كما سبب الأتروبين زيادة معنوية في منع الموت في ٨٧.٥ و ٧٥٪ من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة من التجريع على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة فضلاً عن تقليله لنسب حدوث علامات التسمم الحاد ونتيجة لذلك قلل الأتروبين معنوياً من مرتبة التسمم مقارنة بمجموعة السيطرة لتصبح ١٤ (الجدول ٢) و (الشكل ١ و ٢).

كانت تأثيرات الدايفنهايدرامين عند حقنه قبل ١٥ دقيقة من تجريع الدايكورفوس مشابهة لمثيلاتها في مجموعة الأتروبين في الحد من النسب المئوية لحدوث علامات التسمم الحاد ومرتبة التسمم ومنع الموت، وكذلك الحال عند حقن الدايفنهايدرامين مباشرة بعد التجريع بالدايكورفوس إذ كانت تأثيراته المثبطة لسمية الدايكورفوس مشابهة لتلك المحدثة بالأتروبين بل وتفوق الدايفنهايدرامين على الأتروبين في الزيادة المعنوية من وقت ظهور علامات التسمم الحاد وفي تقليله من علامات التسمم الحاد والتي هي التمدع والرجفة والرقود والاختلاجات العصبية ومن مرتبة التسمم.

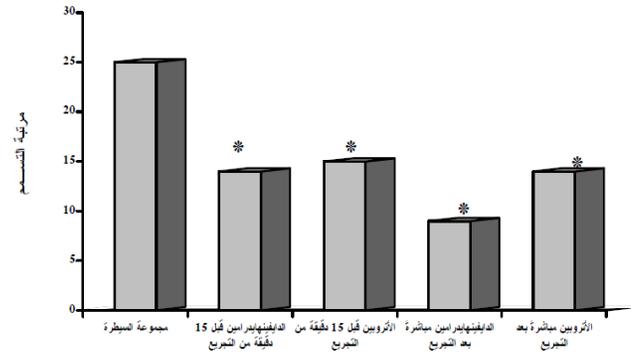
المناقشة

يعد الدايفنهايدرامين من الأدوية الضادة للهستامين من الجيل الأول الذي يتنافس مع الهستامين على المستقبل H_1 الموجود في أنحاء متفرقة من الجسم (١-٤)، وجاءت هذه الدراسة لبيان تأثير الدايفنهايدرامين الوقائي والعلاجي واستعماله المشابه للدرياق الأساس الأتروبين في نموذج حالات التسمم الحاد بالمبيدات الحشرية الفسфорية العضوية في أفراخ الدجاج نظراً لامتلاك الدايفنهايدرامين خصائص ضادة للمستقبلات المسكرينية المشابهة لفعل الأتروبين (١١، ٣، ٥، ١١) فضلاً عن امتلاك الدايفنهايدرامين خاصية تضاده للمستقبلات النيكوتينية التي تميزه عن الأتروبين (١١، ٦).

أدى تجريع أفراخ الدجاج بالمبيد الحشري الفسפורي العضوي الدايكورفوس إلى ظهور مزيج من علامات التسمم الحاد المسكرينية والنيكوتينية وتهيج الجهاز العصبي المركزي من خلال تثبيطه لنشاط خميرة الكولين أستراز بشكل لا عكوسي مما يؤدي إلى انخفاض فعالية الخميرة الفسفرية المتمثلة بتحليل



الشكل (١): مقارنة تأثير الدايفنهايدرامين مع الأتروبين في منع الموت المحدث بالدايكورفوس خلال ٢٤ ساعة في أفراخ الدجاج.



الشكل (٢): مقارنة تأثير الدايفنهايدرامين مع الأتروبين في مرتبة التسمم المحدثة بالدايكورفوس في أفراخ الدجاج. تم تجريع الدايكورفوس بجرعة ١٨ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم، وتم حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل والأتروبين بجرعة ٢ ملغم/كغم في العضل. * القيمة تختلف معنوياً مقارنة بمجموعة السيطرة عند (أ) > (٠,٠٥)

ويلاحظ في (الجدول ٢) و (الشكل ١ و ٢) أن حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١٠ ملغم/كغم في العضل مباشرة بعد التجريع بالدايكورفوس أدى إلى زيادة معنوية في وقت ظهور علامات التسمم الحاد لتصبح 11.13 ± 1.30 دقيقة مقارنة بمجموعة السيطرة ومجموعة حقن الدايفنهايدرامين قبل ١٥ دقيقة من التجريع بالدايكورفوس وزيادة في زمن الموت ٥٣ دقيقة (لم تدرج في التحليل الإحصائي) في ٨/١ من الأفراخ، كما أدى إلى زيادة معنوية في منع الموت في ٨٧.٥ و ٧٥٪ من الأفراخ خلال ٤ و ٢٤ ساعة من التجريع بالدايكورفوس على

الأتروبين وإمكانية استعماله كدرياق مغاير وفَعَال في الوقاية والعلاج من التسمم الحاد بالمبيدات الحشرية الفسفورية العضوية.

تشير هذه النتائج إلى إمكانية استعمال الدايفنهايدرامين في الوقاية والعلاج من التسمم الحاد بالدايكورفوس في نموذج أفراخ الدجاج وذلك نظراً لفعله الوقائي والمتمثل بزيادة الجسم-٥٠ للدايكورفوس وفعله المضاد للمستقبلات المسكرينية والنيكوتينية والذي أدى إلى التقليل من النسب المئوية للموت، ظهور علامات التسمم الحاد ومن مرتبة التسمم والمشابه إلى حد ما لتأثيرات الدرياق الأساس الأتروبين.

الشكر والتقدير

تم دعم البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل. البحث مستل من رسالة الماجستير للباحث الأول.

المصادر

1. Adams HR. Histamine, serotonin and their antagonists. In: Adams HR, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Iowa State: University Press Ames, 2001. p. 403-412.
2. Brown NJ, Roberts LJ. Histamine, Bradykinin, and their antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill Co Inc; 2001. pp 645-667.
3. Skidgel RA, Erdos EG. Histamine, Bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutic 11th ed. New York: McGraw-Hill Co Inc; 2006. pp 645-667.
4. Katzung BG. Histamine, serotonin, and the ergot alkaloids: Introduction. In: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. USA: McGraw-Hill Co Inc; 2006. pp 377-410.
5. Mohammad FK, Al-Kassim NA, Abdul-Latif AR. Effect of diphenhydramine on organophosphorus insecticide toxicity in mice. Toxicol. 1989;58:91-95.
6. Clemmons RM, Meyer DJ, Sundlof SF, Rappaport JJ, Fossler ME, Hubbell J, Dorsey-Lee MR. Correction of organophosphate - induced neuromuscular blockade by diphenhydramine. Am J Vet Res. 1984;45 (10):2167-2171.
7. Adams HR. Cholinergic Pharmacology: Autonomic drugs. In: Adams HR editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th ed. Iowa State University Press Ames; 2001. pp.127-136.
8. Taylor P, Kovarik Z, einer E, Radic Z. Acetylcholinesterase: Converting a vulnerable target to a template for antidotes and detection of inhibitor exposure. Toxicol. 2007;233:70-78.
9. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. Clin Med Res. 2007;5 (1):71-82.
10. World Health Organization (WHO). Organophosphate insecticides: A general introduction environmental health criteria No 63 Geneva 1986. pp.13-181.
11. Fikes JD. Organophosphorus and carbamate insecticides. Vet Clin North Am Small Anim Prac. 1990;20:353-367.
12. Wilson BW, Padilla S, Sanborn JR, Henderson JD, Billitti JE. Clinical blood cholinesterase measurement for monitoring pesticide exposures. In: Quinn DM, Balasubramanian AS, Doctor BP, Taylor PE, editors. Enzymes of the Cholinesterase Family. Plenum Press, New York; 1995. pp.329-336.

الناقل العصبي الاستيل كولين مؤدياً إلى تجمعه في النهايات العصبية والذي بدوره يؤدي إلى تحفيز مفرط للجهاز العصبي نظير الودي، ويؤدي هذا التحفيز إلى ظهور علامات السمية الحادة المسكرينية والمتمثلة بالإلحاح والتدمع والتغوط المتكرر أما العلامات النيكوتينية فهي الرجفة وتهدل الأجنحة وتحزم العضلات والرقود فضلاً عن علامات السمية على مستوى الجهاز العصبي المركزي والمتمثلة بصعوبة التنفس والتهيج أو الخمول والشلل والاختلاجات العصبية ومن ثم الموت بسبب الاختناق نتيجة تثبيط مركز التنفس في الدماغ (النخاع المستطيل) وتضيق القصات الهوائية وزيادة إفرازاتها وشلل عضلات التنفس، وجاءت هذه النتائج في أفراخ الدجاج متوافقة مع ما ذكره باحثون آخرون عن نتائج علامات التسمم الحاد بالمبيدات الحشرية الفسفورية العضوية (١٣،١١،١٠،٥).

تم تحديد الجرعة المميتة الوسطية (الجسم-٥٠) للدايكورفوس لوحده ومع الدايفنهايدرامين باستخدام طريقة الصعود والنزول (١٤) لبيان فاعلية الدايفنهايدرامين الوقائية والمتمثلة بزيادة الجسم-٥٠ للدايكورفوس إذ كانت نسبة الوقاية ٧٢%. وتبين النتائج أن الدايفنهايدرامين عمل على زيادة الجسم-٥٠ للدايكورفوس التي جاءت متوافقة مع دراسة سابقة في الجرذان والفئران (١٩،٢٠).

ووجد أن الدايفنهايدرامين يعمل على تقليل علامات التسمم النيكوتينية وتعزى هذه لامتلاكه القابلية المضادة للمستقبلات النيكوتينية (٦،١١) التي توصل إليها باحثون آخرون عند استخدام الميثوميل في الفئران (١٥). ومن الجدير بالذكر أن الدرياق الأساس الأتروبين لا يمتلك أي تأثيرات ضادة للمستقبلات النيكوتينية وهذا واضح من عدم تأثيره على علامات التسمم النيكوتينية والمحدثة بالدايكورفوس (٦،٨،١١).

تم إجراء تجربة لمقارنة التأثير الدريقي للدايفنهايدرامين (١٠ ملغم/كغم في العضل) بالدرياق الأساس الأتروبين (٢ ملغم/كغم في العضل) إذ تعمل جرعة الأتروبين هذه على منع الموت والتقليل من علامات التسمم الحاد للدايكورفوس في أفراخ الدجاج وتبين النتائج كفاءة الدايفنهايدرامين وكونه في مستوى الدرياق الأساس الأتروبين حين تم حقنهما قبل ١٥ دقيقة ومباشرةً بالنسبة إلى تجريع الدايكورفوس إذ عمل الدايفنهايدرامين على الإطالة المعنوية من وقت ظهور علامات التسمم الحاد وسبب الدرياقان تأخيراً معنوياً في زمن الموت خلال ٤ ساعات وكانت النسب المئوية للموت مماثلة للأتروبين خلال ٤ و ٢٤ ساعة الأولى من التجريع، أما الدايفنهايدرامين فقد كان فعّالاً ومتفوقاً على الأتروبين في تأخير المعنوي من وقت ظهور علامات التسمم الحاد وفي تقليله لعلامات التسمم الحاد النيكوتينية الفعل والتي ذكرت في الكلاب في حالة تسممها بالمركب الفسفوري الفنتيون (٦،١١) وبعض العلامات المسكرينية.

إن دور الدايفنهايدرامين في منع التسمم الحاد المحدث بالدايكورفوس يؤكد فاعليته عند مقارنته بالدرياق الأساس

17. Petrie A, Watson P. Statistics for Veterinary and Animal Sciences. Oxford:Blackwell Science;1999. pp.90-140.
18. Runyon RP. Non parametric statistics:A contemporary approach. Massachusetts:Addison-Wesley Publishing Co Reading;1977.pp. 2-217.
19. Mohammad FK, Faris GA-M, Shindala MKh. Comparative antidotal effects of diphenhydramine and atropine against dichlorvos-induced acute toxicosis in rats. Vet Arhiv. 2002;72 (1):19-28.
20. Faris GA-M, Mohammad, FK. Prevention and treatment of dichlorvos-induced toxicosis in mice by diphenhydramine. Vet Hum Toxicol. 1997;39:22-25.
13. Wilson BW, McCurdy SA, Henderson JD, McCarthy SA, Billitti JE. Cholinesterase and agriculture. In:Doctor BP, editor. Structure and function of cholinesterase and related proteins. Plenum Press, New York;1998. pp.539-546.
14. Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980;20:441-462.
15. Al-Baggou' BKh. Reduction of methomyl-induced acute toxicosis in mice by diphenhydramine. Iraqi J Vet Sci. 1999;12:211-222.
16. Bruning JL, Kintz BL. Computation and handbook of statistics. Scott Foresman and Co Glenview Illinois;1977. pp.18-143.