

تداخل الميتوكلوبرومايد في سمية الديازينون في الفئران

منى حازم إبراهيم الزبيدي

فرع الفسلجة، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل. موصل-العراق

(الأستلام: 23 كانون الثاني، 2007 ؛ القبول: 12 آذار، 2007)

الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة هو معرفة سمية وتداخل الميتوكلوبرومايد مع المبيد الفسفوري العضوي الديازينون في الفئران. تم تحديد الجرعة المميتة الوسطية للميتوكلوبرومايد (293 ملغم/كغم، تحت الجلد) والجرعة المميتة الوسطية للديازينون (64,1 ملغم/كغم عبر الفم) باستخدام طريقة الصعود والنزول. وكان التداخل السمي بين الميتوكلوبرومايد والديازينون عند نسبة (1:1) من الجرعة المميتة الوسطية لكل منهما وإعتماداً على تحليل (Isobolographic) تداخل تضادياً عند إعطاء الميتوكلوبرومايد قبل وبعد (20 دقيقة) من إعطاء الديازينون وكان التداخل تآزرياً عند إعطائهما بالوقت نفسه.

قلل الميتوكلوبرومايد بشكل معنوياً من وقت حدوث الرجفة المحدثة بواسطة الديازينون عند إعطائه بنفس الوقت وبعد 10 دقائق وقبل 15 , 20 دقيقة من إعطاء الديازينون، قلل الميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم تحت الجلد) بشكل غير معنوي من علامات التسمم المحدثة بواسطة الديازينون وجرعة (60 ملغم/كغم، عبر الفم) عند إعطائه بأوقات مختلفة. سبب الديازينون بجرعة (70 ملغم/كغم، عبر الفم) إنخفاض معنوياً في نشاط خميرة الكولين أستراز في بلازما الدم وكريات الدم الحمر والدماغ في الفئران وبنسبة 74%، 46%، 12% على التوالي. سبب الميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم تحت الجلد) إنخفاضا معنوياً في نشاط خميرة الكولين أستراز في كريات الدم الحمر والدماغ وبنسبة 11% و 21% على التوالي. بينما كان الإنخفاض غير معنوي في بلازما الدم وبنسبة 5%. قلل الميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم تحت الجلد) من نسبة التثبيط الحاصل بواسطة الديازينون بجرعة (70 ملغم/كغم، عبر الفم) وبنسبة حماية 2% و 13% و 3% في بلازما وكريات الدم الحمر والدماغ في الفئران. تشير هذه النتائج بأن الميتوكلوبرومايد يقلل من تثبيط نشاط خميرة الكولين إستراز في الفئران المعاملة بالمبيد الفسفوري العضوي الديازينون ويحميها من التسمم الحاصل به.

ABSTRACT

The aim of the study was to examine the interaction and toxicity between metoclopramide and organophosphorus insecticide diazinon in mice using the up and down method. The median lethal dose (LD50) of metoclopramide was 293 mg/kg s.c, and that of diazinon was 64.1 mg/kg p.o.

The toxic interaction between metoclopramide and diazinon was examined using a ratio of 1:1 and the (LD50) value for both depending on isobolographic

analysis. Antagonistic interaction was found when metoclopramide was administered before and after 20 minutes of diazinon administration. While synergistic interaction was found when both of the drugs were administered at the same time.

Metoclopramide at 20 mg/kg s.c significantly reduced the onset time of tremor by diazinon at 60 mg/kg p.o when administered with and after 10 minute and before 5, 15, 20 minutes from the administration of diazinon.

Diazinon at 70 mg/kg p.o significantly inhibited plasma, RBC, brain cholinesterases in mice by 74%, 46%, 12% respectively.

Metoclopramide at 20 mg/kg s.c, significantly inhibited RBC, brain cholinesterase by of 11%, 21% respectively, while plasma cholinesterase insignificantly inhibited by 5%.

The results suggest that metoclopramide. Reduced the percentage of inhibition of ChE in mice which was caused by diazinon and protected them from its toxicity.

المقدمة

يعد الديازينون واحد من المركبات الفسفورية العضوية (1) و يعمل كمادة سامة عن طريق تثبيط اللاعكوسي لخميرة الكولين استراز في الإنسان والثدييات والحشرات على حد سواء، وقد شاع استعماله كمبيد للحشرات ومبيد زراعي في البيوت للقضاء على الحشرات ولغرض السيطرة على الأمراض التي تنقلها الحشرات (2, 3, 4) يتأيض الديازينون في الكبد إلى مركب أبيض يعرف بـ (diazoxon) الذي له قدرة أكثر على تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز من الديازينون نفسه (5).

الميتوكلوبرومايد Methoxy chloroprocaïnamide (MCP) وهو من مضادات المستقبلات الدوبامينية Dopamin D₂ – receptor antagonist (6,7,8) ويمتلك تأثيراً شاداً للمستقبلات السيروتينية (5-HT₄) serotonin receptors (9, 10, 11) يستعمل الميتوكلوبرومايد لعلاج حالات التقيؤ المزمن عند الكلاب (12, 13) واضطرابات القناة الهضمية كذلك يستعمل لعلاج حالات إرتداد المرئ عند القطط والكلاب (8). يعمل الميتوكلوبرومايد على تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في الزجاج في بلازما الدم وكريات الدم الحمر للإنسان (14, 15, 16). كما لوحظ أن الميتوكلوبرومايد يعمل على حماية خميرة الكولين استراز في بلازما الدم وكريات الدم الحمر للإنسان ضد التأثير المثبط بفعل المركبات الفسفورية العضوية مثل الباراكسون في الزجاج (14, 15, 16). إضافة إلى أن الميتوكلوبرومايد يحمي خميرة الكولين استراز ضد التأثير المثبط بفعل الدايكورفوس والكارباريل في أفراخ الدجاج (17). ولعدم توفر معلومات حول تأثير الميتوكلوبرومايد في نشاط خميرة الكولين استراز في الفئران وتداخله مع سمية الديازينون فقد أجريت هذه الدراسة لبيان ومعرفة نوع التداخل في الفئران المعاملة بالديازينون.

المواد وطرائق العمل

أ- الحيوانات: إستخدم في هذا البحث ذكور الفئران المختبرية البيض ذات الأصل السويسري . وتراوحت أوزان الحيوانات ما بين (16 - 32 غم). وطبقت عليها ظروف

مختبرية متميزة بدورة ضوئية متكونة من 10 ساعة ضوء و 14 ساعة ظلام . وبدرجة حرارة $22 \pm 2^\circ\text{C}$ م وجهزت بكميات وافرة من الماء والعلف.

ب- تحديد الجرعة المميطة الوسطية للديازينون والميتوكلوبرومايد بطريقة الصعود والنزول : (up and down method (18)) : حقنت الفئران تحت الجلد بالميتوكلوبرومايد هايدروكلورايد (Yuhan Cop. South Korea) بجرع مختلفة تراوحت ما بين (250 - 500 ملغم/كغم) حيث خفف الميتوكلوبرومايد بالمحلول الملحي الفسلي وأعطى بحجم (5 مل/كغم). وجرعت الفئران بالديازينون (Ciba- %60 Geigy, Swiss) بجرع مختلفة تراوحت ما بين (65 - 75 ملغم/كغم، عبر الفم) حيث خفف الديازينون بالماء المقطر، وأعطى بحجم (10 مل/كغم).

ج- تحديد نوع التداخل السمي بين الميتوكلوبرومايد والديازينون بإستخدام التحليل Isobolographic : تم إجراء هذه الطريقة للوقوف على نوع التداخل بين الأدوية مع بعضها البعض (19, 20) تتم الحسابات بإستخدام الورق البياني حيث يتم تثبيت الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد لوحده على المحور السيني (X) للورق البياني، الجرعة المميطة الوسطية للديازينون على المحور الصادي (Y)، تم الربط بين هاتين الجرعتين برسم خط قطري . diagonal Line يصل بين الجرعتين. تم تحديد الجرعة المميطة الوسطية لحقن الدوائين معاً combination عند نسبة (1:1) . وتم حددت النقطة التي تلتقي عندها الجرعتان عند هذه النسبة وعند وقوع هذه النسبة على الخط الواصل بين الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد لوحده او الجرعة المميطة الوسطية للديازينون لوحده فهذا يعني أن التداخل السمي عند هذه النسبة هو تداخل جمعي additive interaction أما إذا وقعت فوق هذا الخط فالتداخل من نوع تضادي antagonistic interaction في حين يكون التداخل السمي تداخل تقوية Synergistic interaction عند وقوعها اسفل هذا الخط أو إلى الداخل منه.

د - تأثير الميتوكلوبرومايد في سمية الديازينون بأوقات مختلفة: في هذه التجربة أستخدم (60 حيوان) قسمت عشوائياً إلى عشرة مجاميع ضمت كل مجموعة (6 حيوانات) حقنت المجموعة الأولى بالمحلول الملحي الفسلي وبعد 20 دقيقة جرعت المجموعة الأولى بالديازينون (60 ملغم/ كغم. عبر الفم) (مجموعة السيطرة) وحقنت المجاميع الأخرى بالميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم، تحت الجلد) بأوقات مختلفة + 5، + 10، + 15، + 20، صفر، -5، -10، -15، -20 دقيقة نسبة إلى تجريع الديازينون ، وتم مراقبة الحيوانات وتسجيل علامات التسمم وحسبت النسبة المئوية لحدوث علامات التسمم.

هـ - قياس نشاط خميرة الكولين أستراز: قسمت الحيوانات في هذه التجربة إلى أربع مجاميع ضمت كل مجموعة (6) حيوانات حقنت المجموعة الأولى بالمحلول الملحي الفسلي (مجموعة سيطرة) وجرعت المجموعة الثانية. بالديازينون بجرعة (70 ملغم/كغم، عبر الفم)، وحقنت المجموعة الثالثة بالميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم، تحت الجلد) أما المجموعة الرابعة فحقنت بالميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم، تحت الجلد) وبعد (20 دقيقة) جرعت الحيوانات بالديازينون بجرعة (70 ملغم/كغم ، عبر الفم)

وبعد نصف ساعة من التجريع تم سحب الدم من ظفيرة ملتحمة العين باستخدام أنابيب شعرية تحتوي على الهيبارين (21). وبعد ذلك قتلت الحيوانات بخلع الرقبة لإخراج الدماغ الكلي منها فصلت البلازما عن كريات الدم الحمراء بجهاز الطرد المركزي (3000 دورة / دقيقة) لمدة 15 دقيقة وحفظت عينات الدم والدماغ بدرجة (20°م -) لحين قياس نشاط خميرة الكولين أستراز خلال مدة تراوحت ما بين (1 - 4 أيام).

تم تجنيس الدماغ في محلول داريء فوسفات البوتاسيوم ثنائي الهيدروجين KH_2PO_4 ذات (pH = 8.1) (22) المتجانس لقياس نشاط الخميرة وتم أخذ (0.2 مل) من عينات البلازما وكريات الدم الحمراء والدماغ واستخدم (0.1 مل) من المحلول المائي (7.5%) ليوديد الاستيل ثايوكولين (إنكلترا، B.D.H, Chemicals Limited) كمادة اساس substrate لقياس نشاط خميرة الكولين أستراز بالطريقة الكهرومترية المحورة (23) Modified electro metric method .

التحليل الإحصائي: حللت النتائج إحصائياً باستخدام تحليل التباين One way Analysis Variance ثم أخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant difference test (24) ، في حين حللت النتائج غير المعلمية non parametric باستخدام إختبار فشر Fisher's test (25) وكان مستوى الإختلاف المعنوي لجميع الإختبارات عند مستوى معنوية أقل من 0.05 ($P < 0.05$).

النتائج

تم تحديد الجرعة المميته الوسطية للميتوكلوبرومايد والديازينون في الفئران وكانت (293 ملغم/كغم، تحت الجلد) و (64.1 ملغم/كغم، عبر الفم) على التوالي بطريقة الصعود والنزول (الجدول 1). وتم التوصل إلى التداخل السمي بين الميتوكلوبرومايد والديازينون عند نسبة (1:1) من الجرعة المميته الوسطية لكل منهما واعتماداً على تحليل Isobolographic حيث كان التداخل تضادياً عند إعطاء الميتوكلوبرومايد قبل وبعد (20 دقيقة) من إعطاء الديازينون (الجدول 3، 4) والشكل (1، 2). بينما كان التداخل تآزرياً عند إعطاء الميتوكلوبرومايد مع الديازينون في الوقت نفسه (الجدول 2) والشكل (3).

سبب تجريع الفئران بالديازينون بجرعة 60 ملغم/كغم من وزن الجسم عبر الفم ظهور علامات التسمم الكوليني الفعل وخلال (1-8) دقيقة من التجريع وهي الالجاب والتعوط والتدمع وانتصاب الشعر وصعوبة التنفس والرجفة والترنج والنسب تراوحت ما بين 33.3 إلى 83.3% (الجدول 5). قلل حقن الميتوكلوبرومايد بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم. تحت الجلد وبأوقات 5-، 10-، 15-، 20-، صفر، 5+، 10+، 15+، 20+ دقيقة نسبة إلى وقت التجريع بالديازينون من نسبة حدوث علامات التسمم بالديازينون وبقيم مختلفة لم تصل إلى مستوى المعنوية (الجدول 5) بينما سبب الميتوكلوبرومايد إنخفاضاً معنوياً من وقت حدوث الرجفة عند إعطائهما بالوقت نفسه وبعد 10 دقائق وقبل 5، 15، 20 دقيقة نسبة إلى تجريع الديازينون كما سبب الميتوكلوبرومايد زيادة معنوية من وقت بدء التسمم عند إعطائه بعد 15 دقيقة وقبل 15، 20 دقيقة من تجريع الديازينون.

سبب إعطاء الديازينون وبجرعة (70 ملغم/كغم. عبر الفم) إلى إنخفاضاً معنوياً في نشاط خميرة الكولين أستراز في بلازما وكريات الدم الحمر والدماغ وبنسبة 74%، 46%، 12% على التوالي الجدول (6).

أدى إعطاء الميتوكلوبرومايد وبجرعة (20 ملغم/كغم. تحت الجلد) إنخفاضاً معنوياً في نشاط خميرة الكولين أستراز في كريات الدم الحمر والدماغ وبنسبة 11، 21 على التوالي بينما كان الإنخفاض غير معنوي في نشاط خميرة الكولين أستراز في بلازما الدم وبنسبة 5% الجدول (6). قلل الميتوكلوبرومايد وبجرعة (20 ملغم/كغم. تحت الجلد) من نسبة التثبيط في نشاط خميرة الكولين أستراز والحاصلة بواسطة الديازينون وبجرعة (70 ملغم/كغم. عبر الفم). وبنسبة حماية 2%، 13%، 3% في بلازما الدم وكريات الدم الحمر والدماغ على التوالي .

الجدول 1: تحديد الجرعة المميتة الوسطية للميتوكلوبرومايد والديازينون في الفئران بطريقة الصعود والنزول.

القياسات	النتيجة
الجرعة المميتة الوسطية للميتوكلوبرومايد	293 ملغم/كغم ، تحت الجلد
مدى الجرعة	500 - 250 = 250 ملغم/كغم ، تحت الجلد
أول جرعة استخدمت	500 ملغم/كغم ، تحت الجلد
آخر جرعة استخدمت	250 ملغم/كغم ، تحت الجلد
عدد الحيوانات المستخدمة	8 (XXXXOXXO)
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	50 ملغم/كغم
مدى وقت حدوث الموت	25 - 15 = 10 دقيقة
الجرعة المميتة الوسطية للديازينون	64.1 ملغم/كغم ، عبر الفم
مدى الجرعة	75 - 60 = 15 ملغم/كغم ، عبر الفم
أول جرعة استخدمت	75 ملغم/كغم ، عبر الفم
آخر جرعة استخدمت	65 ملغم/كغم ، عبر الفم
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	5 ملغم/كغم
عدد الحيوانات المستخدمة	7 (XXXOXOO)
مدى بدء علامات التسمم	7 - 4 = 3 دقيقة
مدى وقت حدوث الموت	40 - 6 = 34 دقيقة
علامات التسمم	الالاعاب، تدمع العينين، صعوبة التنفس، رجفة، ترنح، إختلاجات عصبية، شلل ثم الموت.

X موت الحيوان، O بقاء الحيوان حياً.

الجدول 2: تحديد الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد والديازينون معاً عند إعطائهما في الوقت نفسه في الفئران بطريقة الصعود والنزول.

القياسات	النتيجة
الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد	130.8 ملغم/كغم ، تحت الجلد
مدى الجرعة	196 - 96 = 100 ملغم/كغم ، تحت الجلد
أول جرعة أستخدمت	146.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
آخر جرعة أستخدمت	146.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
عدد الحيوانات المستخدمة	5 (OXXOX)
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	50 ملغم/كغم
مدى وقت حدوث الموت	25 - 3 = 22 دقيقة
الجرعة المميطة الوسطية للديازينون	30.5 ملغم/كغم ، عبر الفم
مدى الجرعة	37 - 27 = 10 ملغم/كغم ، عبر الفم
أول جرعة أستخدمت	32 ملغم/كغم ، عبر الفم
آخر جرعة أستخدمت	32 ملغم/كغم ، عبر الفم
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	5 ملغم/كغم
عدد الحيوانات المستخدمة	5 (OXXOX)
مدى وقت حدوث الموت	25 - 3 = 22 دقيقة

X موت الحيوان، O بقاء الحيوان حياً.

الجدول 3: تحديد الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد عند إعطائه (قبل 20 دقيقة) من إعطاء الديازينون في الفئران بطريقة الصعود والنزول.

القياسات	النتيجة
الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد	215.1 ملغم/كغم ، تحت الجلد
مدى الجرعة	246.5 - 146.5 = 100 ملغم/كغم ، تحت الجلد
أول جرعة أستخدمت	146.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
آخر جرعة أستخدمت	196.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
عدد الحيوانات المستخدمة	6 (OOXXOO)
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	50 ملغم/كغم
مدى وقت حدوث الموت	15 - 11 = 4 دقائق
الجرعة المميطة الوسطية للديازينون	38.6 ملغم/كغم ، عبر الفم
مدى الجرعة	42 - 32 = 10 ملغم/كغم ، عبر الفم
أول جرعة أستخدمت	32 ملغم/كغم ، عبر الفم
آخر جرعة أستخدمت	37 ملغم/كغم ، عبر الفم
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	5 ملغم/كغم
عدد الحيوانات المستخدمة	6 (OOXXOO)
مدى وقت حدوث الموت	15 - 11 = 4 دقائق

X موت الحيوان، O بقاء الحيوان حياً.

الجدول 4: تحديد الجرعة المميئة الوسطية للميتوكلوبرومايد عند إعطائه (بعد 20 دقيقة) من إعطاء الديازينون في الفئران بطريقة الصعود والنزول.

القياسات	النتيجة
الجرعة المميئة الوسطية للميتوكلوبرومايد	255.55 ملغم/كغم ، تحت الجلد
مدى الجرعة	296.5 - 146.5 = 150 ملغم/كغم ، تحت الجلد
أول جرعة أستخدمت	146.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
آخر جرعة أستخدمت	246.5 ملغم/كغم ، تحت الجلد
عدد الحيوانات المستخدمة	7 (OOOXOXO)
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	50 ملغم/كغم
مدى وقت حدوث الموت	17 - 10 = 7 دقائق
الجرعة المميئة الوسطية للديازينون	42.9 ملغم/كغم ، عبر الفم
مدى الجرعة	47 - 32 = 15 ملغم/كغم ، عبر الفم
أول جرعة أستخدمت	32 ملغم/كغم ، عبر الفم
آخر جرعة أستخدمت	42 ملغم/كغم ، عبر الفم
مقدار الصعود أو النزول بالجرعة	5 ملغم/كغم
عدد الحيوانات المستخدمة	7 (OOOXOXX)
مدى وقت حدوث الموت	17 - 10 = 7 دقائق

X موت الحيوان، O بقاء الحيوان حياً.

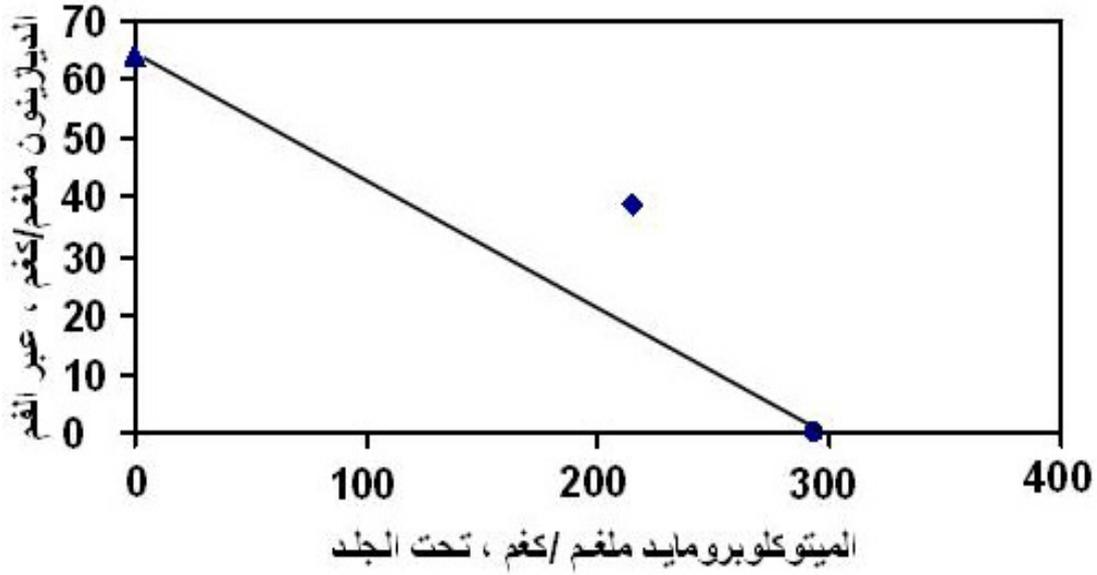
الجدول 5: تأثير الميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم، تحت الجلد) في الفئران المتسمة بالديازينون بجرعة (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) بأوقات مختلفة نسبة إلى تجريع الديازينون.

وقت بدء التسمم (الدقيقة) المعدل ± الخطأ القياسي	النسبة المئوية لحدوث علامات التسمم								المجاميع
	الخمول	التففس صعبية	الترنج	الرجفة	التعبير المتصاير	التعوط	الاعاب	التلمع	
± 3.67 1.05	صفر	83.3	33.3	83.3	83.3	50	50	33.3	المحلول الملحي الفلسجي (+20 دقيقة) الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم)
± 9.33 1.89	100*	100	صفر	16.6*	33.3	83.3	33.3	16.6	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) (نفس الوقت)
± 8.17 3.42	100*	83.3	صفر	50	33.3	50	16.6	16.6	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) +5 دقيقة
± 6.33 0.88	100*	100	33.3	* صفر	16.6	33.3	33.3	16.6	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) +10 دقيقة
±10.33* 2.94	100*	83.3	33.3	33.3	33.3	33.3	16.6	صفر	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) +15 دقيقة
1.97 ± 9	100*	66.6	صفر	33.3	33.3	66.6	صفر	صفر	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) +20 دقيقة
± 8.33 1.48	100*	50	16.6	16.6*	16.6	33.3	33.3	16.6	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) - 5 دقيقة
± 6.66 1.43	100*	33.3	صفر	33.3	33.3	66.6	16.6	صفر	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) - 10 دقيقة
± 9.66* 1.43	100*	66.6	16.6	16.6*	33.3	66.6	صفر	صفر	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) -15 دقيقة
± 9* 1.77	100*	50	صفر	16.6*	16.6	33.3	صفر	16.6	الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + الديازينون (60 ملغم/ كغم، عبر الفم) -20 دقيقة

*تختلف القيم معنوياً عن مجموعة السيطرة (المحلول الملحي الفسلجي + الديازينون 60 ملغم/ كغم. عبر الفم) عند مستوى معنوية أقل من 0.05. القيم تمثل النسب المئوية لـ 6 حيوانات/ مجموعة. الجدول 6: تأثير الديازينون بجرعة (70 ملغم/كغم)، عبر الفم والميتوكلوبرومايد بجرعة (20 ملغم/كغم) تحت الجلد في نشاط خميرة الكولين أسترز في بلازما الدم وكريات الدم الحمر والدماغ في الفئران.

المجاميع	معدل التغير في الباهة/30 دقيقة ± الخطأ القياسي في بلازما الدم	% للتثبيط في بلازما الدم	معدل التغير في الباهة/30 دقيقة ± الخطأ القياسي (كريات الدم الحمر)	% للتثبيط في كريات الدم الحمر	معدل التغير في الباهة/30 دقيقة ± الخطأ القياسي (الدماغ)	% للتثبيط في الدماغ
مجموعة السيطرة (المحلول الملحي الفسلجي)	± 0.58 0.015	74	± 0.63 0.030	46	± 0.68 0.020	12
الديازينون (70 ملغم/ كغم، عبر الفم)	± 0.15* 0.013	5	± 0.34* 0.014±	11	± 0.60* 0.018	21
الميتوكلوبرومايد (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد)	± 0.55 0.011	72	± 0.56* 0.011	33	± 0.54* 0.022	9
الميتوكلوبرومايد + الديازينون (20 ملغم/ كغم، تحت الجلد) + (70 ملغم/ كغم، عبر الفم)	± 0.16* 0.005	2	± 0.42* 0.022	13	± 0.62 0.190	3

*تختلف القيمة معنوياً عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية أقل 0.05
أ- تختلف القيمة معنوياً عن المجموعة الثالثة عند مستوى معنوية أقل 0.05
عدد الحيوانات المستخدمة في كل مجموعة (6).



الشكل 1: تحليل Isobolographic لتحديد التداخل بين الجرعة المميطة الوسطية لكل من الميتوكلوبرومايد والديازينون، عند إعطائهما معاً. وتشير النقطة خارج الخط القطري على تأثير تضادي

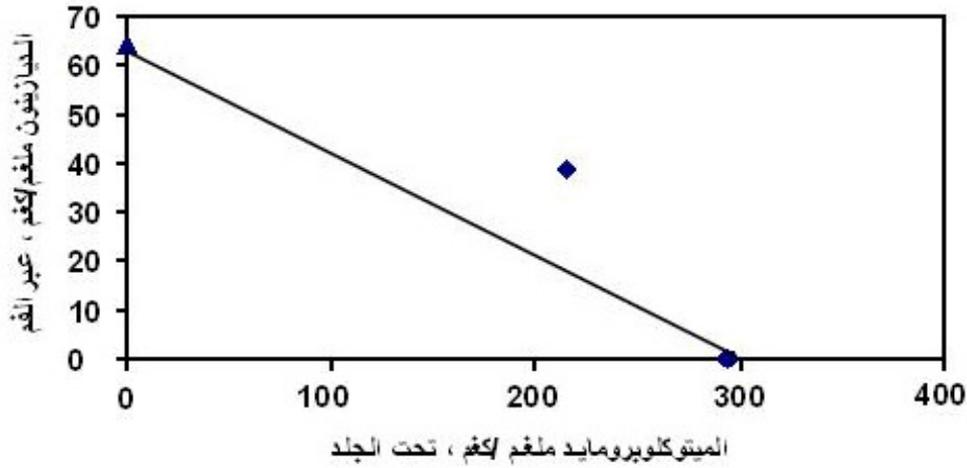
(إعطاء الميتوكلوبرومايد قبل 20 دقيقة من إعطاء الديازينون)

▲ الجرعة المميطة الوسطية للديازينون .

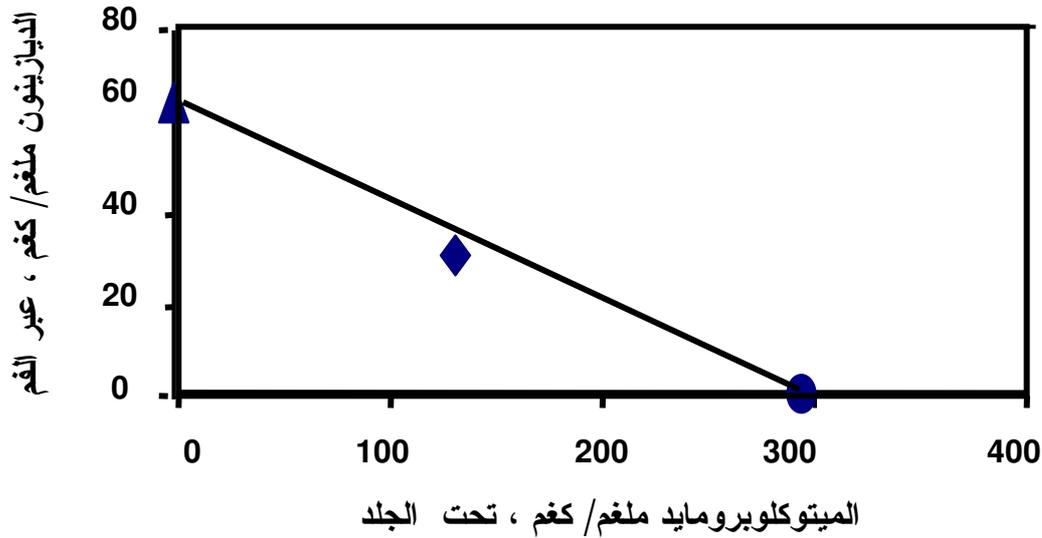
● الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد .

◆ 1:1 الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد 215.1 ملغم/كغم، تحت الجلد +

الجرعة المميطة الوسطية للديازينون 38.6 ملغم/كغم ، عبر الفم.



- الشكل 2: تحليل Isobolographic لتحديد الجرعة المميئة الوسطية لكل من الميتوكلوبرومايد والديازينون، ونوع التداخل السمي بينهما عند إعطائهما معاً. وتشير النقطة خارج الخط القطري على تأثير تضادي .
 (إعطاء الميتوكلوبرومايد بعد 20 دقيقة من إعطاء الديازينون)
- ▲ الجرعة المميئة الوسطية للديازينون
 - الجرعة المميئة الوسطية للميتوكلوبرومايد
 - ◆ 1:1 الجرعة المميئة الوسطية للميتوكلوبرومايد 255.55 ملغم/كغم، تحت الجلد +
 الجرعة المميئة الوسطية للديازينون 42.9 ملغم/كغم ، عبر الفم.



الشكل (3) تحليل Isobolographic لتحديد الجرعة المميطة الوسطية لكل من الميتوكلوبرومايد والديازينون ، ونوع التداخل السمي بينهما عند إعطائهما معاً. وتشير النقطة داخل الخط القطري على تأثير تقوية (إعطائهما بنفس الوقت)

▲ الجرعة المميطة الوسطية للديازينون

● الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد

◆ 1:1 الجرعة المميطة الوسطية للميتوكلوبرومايد 130.8 ملغم/كغم، تحت الجلد + الجرعة المميطة الوسطية للديازينون 30.5 ملغم/كغم ، عبر الفم.

المناقشة

بينت النتائج بأن الميتوكلوبرومايد يقلل من سمية الديازينون في الفئران، وتأتي هذه النتائج معززة لدراسات سابقة في الزجاج حيث لوحظ أن الميتوكلوبرومايد له فائدة في حماية خميرة الكولين استراز في بلازما دم وكريات الدم الحمر للانسان ضد التأثير المثبط بفعل المركبات الفسفورية العضوية مثل الباراكسون والميپافوكس (14, 15, 16)، وكذلك في الجرذان (26). ويمكن أن يعزى التأثير الواقي للميتوكلوبرومايد إلى كونه يثبط خميرة الكولين استراز بشكل خفيف بحيث يمنع التثبيط من قبل المركبات الفسفورية العضوية (14, 15, 16). ولاحظنا في دراستنا الحالية بأن الميتوكلوبرومايد يثبط نشاط خميرة الكولين استراز الحقيقي (في الدماغ وكريات الدم الحمراء) وخميرة الكولين استراز الكاذبة (في البلازما) وهذا ماتؤكدته الدراسات السابقة التي أجريت في

بلازما دم الإنسان في الزجاج وفي الجسم الحي (27) وفي بلازما دم الإنسان وكريات الدم الحمراء في الزجاج (14, 15, 16) وفي بلازما دم الافراخ والدماغ (17).
أن إعطاء الديازينون ثبت نشاط خميرة الكولين أستراز الحقيقي (في الدماغ) وكذلك خميرة الكولين أستراز الكاذبة (في بلازما الدم) ونسبة أعلى في بلازما الدم وهذا مايتوافق مع الدراسات السابقة (1,2,28) وزيادة في التأكيد لوحظ أن الميتوكلوبرومايد يقي الفئران من التسمم الحاد بالديازينون في تجربة الجرعة المميته الوسطية للميتوكلوبرومايد والديازينون باستخدام تحليل Isobolographic . حيث كانت طبيعة التداخل تضادياً عند إعطاء الميتوكلوبرومايد قبل وبعد (20 دقيقة) من تجريع الديازينون . أن آلية الحماية تكمن في منع التنشيط الزائد لخميرة الكولين أستراز بالمركبات الفسفورية العضوية وهذه قد تكون لها منافع علاجية أو وقائية (14,15,16,17, 27,29) حيث وجد بأن مثل هذه الآلية مع الفايروستكمين تعمل على وقاية التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية ولهذه العملية تطبيقات سريرية مفيدة (30) ومن المعروف بأن الدرياق المفضل في حالة التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية هو الأتروبين الذي يمنع التأثيرات المسكرينية والأكزيما التي تسبب إعادة تنشيط خميرة الكولين أستراز المثبطة (2, 31) ولكن تظهر بعض الصعوبات في علاج حالات التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية بهذه الادوية (2) ولذا يتم البحث عن مصادر علاجية أخرى تكون سائدة أو بديلة لها.
تشير نتائج دراستنا الحالية إلى فائدة الميتوكلوبرومايد في النقل من سمية الديازينون في الفئران، وتوجد حاجة لمثل هذه الدراسة بإستعمال مبيدات فسفورية أخرى.

المصادر

1. WHO. Organophosphorous insecticide: A general introduction, Environmental Health Criteria, World Health Organization, Geneva, WHO 1986; 63: 13-181.
2. Fikes JD. Organophosphorous and carbamate insecticide. Vet Clin North Am Small Anim Prac 1990; 20: 353-367.
3. Wilson, BW Henderson JD, Chow E. Toxicity of an acute doses of agent VX and other organophosphorus esters in the chicken. J Toxicol. Environ Health 1998; 23: 103-113.
4. Exttoxnet Diazinon. Extension Toxicology Network Oregon State University 2003.
5. Rossoff I. Encyclopedia of Clinical Toxicology. 1st ed. New York, the porthenon publishing group inter national publishers in Med Sci and Technol Acrc press Company 2002; 348-605.
6. Tripathi KD Essentials of Medical Pharmacology. New Delhi, Jaypee Brothers 1985; 407-409.
7. Washabau RJ. Efficacy of Gastrointestinal Drug: What Works in the Dog? Sotal World Small Animal Veterinary Association World Congress- Van Couver. WSAVA Contact Information 2001.
8. Primovic D. Metoclopramide HCL Petplace. Com 2004.
9. Kilbinger H, Kruehl R, Pfeuffer-Friederich I, Wesster I. The effect of metoclopramide on acetylcholine release and on smooth muscle response in the isolated guinea-pig ileum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1982; 319: 931-238.

10. Graham S G, Grossley A W A. The characteristics of the inhibition of Serum cholinesterase by metoclopramide. Eur J Clin pharmacol 1995; 48: 480-485.
11. Chemmitius J M, Haselmeyer KH, Gonska BD, Krenzer H, Zech R. Indirect parasympathomimetic activity of metoclopramide. Reversible inhibition of cholinesterase from human central nervous system and blood. Pharmacol Res 1996; 34:65-72.
12. Tams T R. Pharmacologic Control of Vomiting. Atlantic Coast veterinary Conference. ACVC Contract Information 2001.
13. Tam TR. Pharmacologic Control of Vomiting. Atlantic Coast veterinary Conference. ACVC Contract Information 2002.
14. Petroianu G, Arafat K, Kosonovic M, Saleh A , Camasamudvam V, Hasan MY. In vitro protection red blood cell acetylcholinesterase by metoclopramide from inhibition by organophosphates (paraoxon and mipafox). J APPI Toxicol 2003; 23: 447-451.
15. Petroianu G, Hason M Y, Kosanvic M. Metoclopramide protection of cholinesterase from paraoxon inhibition. Vet Human Toxicol 2003; 251-253.
16. Petroianu G, Kuhn F, Thyres C, Ewald V, Missler, A. In Vitro protection of plasma cholinesterases by metoclopramide from inhibition by paraoxon. J Appl Toxicol 2003; 23: 75-79
17. الزبيدي، منى حازم إبراهيم، تداخل المتوكلوبرومايد مع مثبطات خميرة الكولين استراز في افراخ الدجاج رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري جامعة الموصل، العراق 2004 .
18. Dixon WJ. Efficient analysis of experimentally observation. Ann Rev pharmacol Toxicol 1980; 20: 441-462.
19. Puig MM , Pol O, Warner W. Interaction of morphin and clonidin on gastrointestinal of Anesthesiology 19996; 85: 1404- 1412
20. Puig MM, Warner W, Pol O. Intestinal inflammation and morphine and clonidin on gastero intestinal transit in mice. Anesthesiology 2000; 93: 219-230.
21. Timm K. Orbital Venous anatomy of the rat. Lab Animal Sci 1979; 663.
22. Mohammad FK, St Omer VEV. A modified of Michle electrometric method for rapid measurement of blood acetylcholinesterase activity in animals: A Mini review Vet Hum Toxicol 1982; 24: 119-121.
23. Moammad FK, Faris GAM, Al-Kassim NA. Amodified electrometric method for measurement of erythrocyte acetylcholinesterase activity in sheep. Vet Hum Toxicol 1997; 39: 337-39.
24. Bruning JL, Kintz BL. Computation Hand book of Statistics. Scott, Foresman and Co., Glenvie, 111 inois, 1977; p. 18.
25. Runyon RP. Non Parametric Statistics: A Contemporary Approach. Addison. Wesley publishing Co., Reading, Massachusetts, 1977; PP. 42-44, 83-87.
26. Petroinu G, Hasan MY, Nurulain SM, Arafat K, Nasoer OP. In vivo metoclopramid protection of cholinesterase from paraoxon inhibition direct comparison with pralidoxime in subchronic low dose exposure. J Appl Toxicol 2004; 24: 257-260.

27. Shinner HJ, Girling KJ , Whitehurst A, Nathanson MH. Influence of metoclopramide on plasma cholinesterase and duration of action of mivacurium. Br J Anesth 1999; 82(4): 542-545.
28. يعقوب، لؤي قرياقوس ومحمد فؤاد قاسم، ، تأثير الديازينون في نشاط خميرة الاستيل كولين استراز في الفئران المعاملة بالميتوميدين، دراسات العلوم الطبية والحياتية، 1996، المجلد 23، العدد 2
29. Kao YJ, Tellez J, Turner DR. Dose dependent effect of metoclopramide on cholinterase and suxamethonium metabolism. Br J Anesth 1990; 56(2): 220-224.
30. Somani SM, Dube SN. Physostigmine, an overview as pretreatment drug for organophosphorus intoxication. Int J Clin Pharmacol Therap Toxicol 1989; 27: 367-387.
31. Osweiler CD, Carson T L, Buck WB, Van Gelder GA. Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. 3rd ed. Dubuqu, Iowa: Kendall. Hunt publishing Co 1985; 289-317.