



الجمهورية العربية السورية
جامعة حماة
كلية الطب البيطري
قسم التشريح

**" دراسة التغيرات التشريحية والنسجية لتأثير الإيفرمكتين بجرعات
مختلفة في الكبد والكلى عند الأرانب "**

**Study of Anatomical and Histological Changes of the Effect of the
Different Doses of Ivermectin on the Rabbits Liver and Kidneys**

رسالة أعدت لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية

اختصاص علم النسيج

طالب الدراسات العليا:

عمر حسن أحمد

بإشراف

أ.م. د وديع شديد

(مشرفاً مشاركاً)

أستاذ مساعد في قسم التشريح المرضي

كلية الطب البيطري – جامعة حماه

أ. د موفق جنيد

(مشرفاً علمياً)

أستاذ في قسم التشريح

كلية الطب البيطري – جامعة حماه

تصريح

أصرحُ بأن هذا البحث الموسوم بعنوان:

" دراسة التغيرات التشريحية والنسيجية لتأثير الإيفرمكتين بجرعات مختلفة في الكبد والكلية عند الأرانب "

لم يسبق له أن حصل على أي شهادة في كلية أخرى، ولا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة علمية.

التاريخ 2023/12/3

المرشح: عمر حسن أحمد

Declaration

It is Hereby Declared that this Work Under Title:

"Study of Anatomical and Histological Changes of the Effect of the Different Doses of Ivermectin on the Rabbits Liver and Kidneys"

Has not already been accepted for any degree ,nor is being submitted concurrently for any other degree.

Candidate: Omar Hassan Ahmad

شهادة

أشهدُ بأن العملَ الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قام به المرشح طالب الدراسات
الطبية البيطرية عمر حسن أحمد تحت إشراف الأستاذ الدكتور موفق جنيد، أستاذ في قسم
التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة، والأستاذ الدكتور وديع شديد، أستاذ في قسم
التشريح المرضي - كلية الطب البيطري - جامعة حماة، وأي رجوع إلى بحث آخر موثق في
النص.

المشرف المشارك

أ.م.د وديع شديد

المشرف العلمي

أ.د موفق جنيد

المرشح

عمر حسن أحمد

We witness that the described Work in this is the result of scientific search conducted by the candidate Omar Hassan Ahmad under the supervision Prof. Muwaffaq Junaid-Professor in Department of anatomy –Faculty of Veterinary Medicine – Hama University and Professo Wadie Shadid, Professo Pathology Specialty- Faculty of Veterinary Medicine – Hama University, and any other reference mentioned in this work are documented in the text of the thesis.

Supervisor

Muwaffaq Junaid

Supervisor

Wadie Shadid

Candidate

Omar Ahmad

Data / / 2023

بسم الله الرحمن الرحيم

قال الله تعالى في محكم تنزيله (لئن شكرتم لأزيدنكم) سورة ا إبراهيم الآية ٩.

وبالشكر تدوم النعم، والصلاة والسلام على سيد البشر محمد بن عبد الله والحمد لله الذي أنزل على عبده الكتاب ولم يجعل له عوجاً، حمداً لله الذي أعاننا في اجتياز هذه المرحلة من حياتي وشكراً دائماً متواصلاً على تفضله علي لإنجاز هذه الرسالة العلمية. وبهذه المناسبة، لا يسعني إلا أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى أساتذتي المشرفين على أنجاز هذه الرسالة، الأستاذ الدكتور **موفق جنيد** داعياً الله عز وجل أن يديم نعمة الصحة والعافية عليه، والأستاذ الدكتور **وديع شديد** الذي قدم لي الكثير من النصائح السديدة فكنت أنهل من معرفته العلمية الواسعة، بذل الكثير للإسهام في إنجاز هذه الرسالة ولم يبخل يوماً بجهده أو وقته أو أفكاره، فلا أملك له الآن إلا أن أخصص هذه المساحة الصغيرة لتحمل له عبق شكري وأمتناني فجهده كان ولا يزال يحمل بصمة واضحة في كل ركن من أركان هذه الرسالة.

ومن واجبي أن أتقدم بالشكر إلى عمادة كلية الطب البيطري بحماه ممثلة بالأستاذ الدكتور **عبد الكريم قلب اللوز** عميد الكلية، وإلى النائب الإداري الأستاذ **موفق جنيد** والنائب العلمي الدكتور **عبد الكريم حلاق**، وإلى السادة أعضاء لجنة الحكم والمناقشة.

كما أتقدم بالشكر الخاص للدكتور **عبد الحافظ طبش** والدكتور **عبد الكريم** شبيب لما قدموه لي من دعم علمي ومعنوي ووقوفهم لجانبي وحثي على إنجاز هذه الرسالة.

إلى من شهد معي متاعب الدراسة وسهر الليالي، من كان لي خير عون وسند في مسيرتي الدراسية، صديق المواقف شريك الدرب الطويل والطموح البعيد.....**الأخ والصديق الدكتور سمير العاسمي**،

وأرى من الوفاء أن أتقدم بأسمى تعابير الشكر والامتنان إلى كلية الطب البيطري بجامعة دمشق ممثلة بالأستاذ الدكتور **وديع شديد** عميد الكلية، ونائبه الدكتور **عبد الستار السيد**، لاستضافة التجربة العلمية في كليتهم وتقديم كل ما يتوفر لخدمة البحث، وإلى جميع من أسهم في إنجاز هذا العمل وكان له بصمة في إنجازاه.

الإهداء

إلى من علمني حب العلم والمعرفة والسعي نحو النجاح إلى من أحمل اسمه بكل فخر واعتزاز، الذي علمني أن لا شيء مستحيل وأن بالإصرار تحقق المستحيل، من وثق بي كل الثقة، من كان لي سنداً في غيابه وحضوره، ولطالما تقطر قلبه شوقاً وحنن عيناها إلى رؤيتي متقلداً رسالة الماجستير وها هي قد أينعت لأقدمها الآن بين يديه والذي الحبيب لقد كان أرضائك جزءاً من طموحي وجزءاً من سيرتي في رسالة الماجستير حتى ترى ثمرة جهديك وطيب غرسك فكانت معنى الحياة لي وقد أرضاني الله بك، يا أبي فهل رضيت عني.

أبي العزيز

إلى من سهرت ليالٍ طويلة من أجل راحتي وإلى من استيقظت فجراً من أجل الدعاء لي التي كانت وحدها من تتعب لتعبي وتحزن لحزني..... إلى من أفنت عمرها من أجل أن ترانا أنا وأخوتي في أفضل حال، لكي يا والدتي أهديك رسالتي لتهديني الرضى والدعاء.

أمي الغالية

إلى التي ترقبُ بصمتٍ كل ليلةٍ شاشة الجوال تترجو سماع صوته، فيرن حيناً..... وتسبِّه عيناها أحياناً إلى النوم. التي صبرت شهوراً طوالاً كنتُ فيها معتكفاً على البحث والدراسة التي تحملت الكثير **زوجتي الغالية** أهديك رسالتي لتهديني الحب والحنان.

في الختام أشكر كل أفراد عائلتي إخوتي وأخواتي أن شعوركم اتجاهي بالفخر كان بمثابة دعم معنوي وروحي لي يحثني بالمسير نحو النجاح، إلى كل من تمنو لي الخير والنجاح، إليكم جميعاً أهدي ثمرة جهدي، والحمد لله رب العالمين.

طالب الدراسات العليا

عمر حسن أحمد

الصفحة	الموضوع	الفصل
1	مخلص البحث	
2	ملخص البحث باللغة العربية	
4	المقدمة وأهداف البحث	الفصل الأول
5	المقدمة	1-1
6	أهمية البحث	2-1
6	أهداف البحث	3-1
7	الدراسة المرجعية	الفصل الثاني
8	الإيفرمكتين	1-2
9	الحركة الدوائية للإيفرمكتين	2-2
10	الاستخدامات العلاجية	3-2
11	آلية العمل	4-2
11	آلية العمل كطارد للديدان	1-4-2
12	استقلاب الإيفرمكتين	5-2
12	طرق إعطاء الإيفرمكتين	6-2
13	الآثار الجانبية للإيفرمكتين	7-2
14	تأثير الإيفرمكتين على المعايير البيوكيميائية	8-2

14	أنزيم ناقلة أمين الألانين	1-8-2
14	أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات	2-8-2
15	الكرياتينين	3-8-2
15	تأثير الإيفرمكتين على ALT-AST والكرياتينين	9-2
16	الجوانب النسيجية	10-2
16	الكبد	1-10-2
17	الكلية	2-10-2
17	التأثيرات الجانبية للإيفرمكتين على الأنسجة	11-2
22	المواد وطرائق العمل	الفصل الثالث
23	حيوانات التجربة	1-3
23	المواد المستخدمة في اجراء التجربة	2-3
24	تصميم التجربة	3-3
25	جمع عينات الدم	4-3
25	الإختبارات البيوكيميائية التي تم اجراؤها	5-3

25	تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم	1-5-3
26	تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم	2-5-3
26	تقدير مستوى الكرياتينين في بلازما الدم	3-5-3
27	الأعراض الاكلينيكية	6-3
27	الصفة التشريحية	7-3
28	التحليل الإحصائي	8-3
29	النتائج	الفصل الرابع
30	دراسة قيم مُستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	1-4
33	دراسة قيم مُستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	2-4
36	دراسة قيم مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة	3-4
40	متوسط أوزان حيوانات التجربة	4-4
42	دراسة الأعراض الإكلينيكية لدى مجموعات التجربة	5-4
43	دراسة التغيرات التشريحية العيانية بعد 14 يوماً من بدء التجربة	1-6-4
46	دراسة التغيرات التشريحية العيانية بعد 28 يوماً من بدء التجربة	2-6-4
49	دراسة التغيرات النسيجية بعد 14 يوماً من بدء التجربة	1-7-4

55	دراسة التغيرات النسيجية بعد 28 يوماً من بدء التجربة	2-7-4
60	المناقشة	الفصل الخامس
61	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى الأنزيمات ناقلة (الألانين - الأسبارتات)	1-5
63	تأثير الإيفرمكتين على مستوى الكرياتينين	2-5
64	الأعراض الإكلينيكية	3-5
65	التغيرات التشريحية العيانية	4-5
66	التغيرات التشريحية المجهرية	5-5
70	الاستنتاجات	الفصل السادس
71	الاستنتاجات	1-6
72	التوصيات	الفصل السابع
73	المقترحات والتوصيات	1-7
74	المراجع	الفصل الثامن
75	المراجع الأجنبية	1-8
85	ملخص البحث باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول		
الرقم	الموضوع	الصفحة
1	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقله أمين الألانين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	30
2	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقله أمين الأسبارتات في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	33
3	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى الكرياتينين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	36
4	متوسط أوزان مجموعات الأرانب قبل بدء التجربة وبعد (14) يوم وأخر يوم في التجربة	40

قائمة المخططات البيانية		
الرقم	الموضوع	الصفحة
1	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقله أمين الألانين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	32
2	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقله أمين الأسبارتات في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	35
3	تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى الكرياتينين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون	38
4	يبين تأثير حقن الإيفرمكتين متوسط الأوزان	41

جدول المصطلحات و المختصرات

المختصرات	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
ALT	Alanine aminotransferase	ناقلَةُ أمين الأَلاَين
AST	Aspartate aminotransferase	ناقلَةُ أمين الأَسبَارَتَات
–	Creatinine	الكرياتينين
–	Cloudy swelling	التورم غيمي
–	Hydropic degeneration	التتكس المائي
–	Vaculation degeneration	التتكس الفجوي
–	fatty degeneration	التتكس الدهني
GABA	Gamma-aminobutyric acid	حمض غاما أمينوبوتيريك
–	Space Disse	فراغ ديس
DNA	Deoxyribo Nucleic acid	الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين
ER	Endoplasmic Reticulum	الشبكة الهيولية الداخلية
ATP	Adenosine triphosphate	أدينوزين ثلاثي الفوسفات
–	Hypoxia	نقص الأكسجة

-	Necrosis	النخر الخلوي
-	Mikrotom	مشراح
-	Spectrophotometer	المطياف الضوئي

جدول الصور والأشكال

الرقم	الموضوع	الصفحة
1	الصيغة الكيميائية للإيفرمكتين	8
2	مستحضر الإيفرمكتين	23
3	أخذ عينات كبد وكلى	24
4	أخذ عينات كبد وكلى	24
5	أرانب طبيعية في مجموعة الشاهد	42
6	أقبال الأرانب على الطعام	42
7	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة A الشاهد	43
8	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة A الشاهد	43
9	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة B	44
10	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة B	44
11	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة C	45
12	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة C	45
13	صورة تشير على قرحة على سطح الجلد في مكان الحقن	46
14	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة A الشاهد بعد 28 يوم	46
15	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة A الشاهد بعد 28	46
16	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة B بعد 28 يوم	47
17	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة B بعد 28 يوم	47
18	صورة عيانية لكبد أرنب المجموعة C بعد 28 يوم	48
19	صورة عيانية لكلى أرنب المجموعة C بعد 28 يوم	48
20	صورة مجهرية لكبد أرنب مجموعة A الشاهد	49
21	صورة مجهرية لكلى أرنب مجموعة A الشاهد	50
22	صورة مجهرية لكبد أرنب المجموعة B	51
23	صورة مجهرية لكلى أرنب المجموعة B	52
24	صورة مجهرية لكبد أرنب المجموعة C	53
25	صورة مجهرية لكلى أرنب المجموعة C	54
26	صورة مجهرية لكبد أرنب المجموعة A الشاهد في اليوم 28	55
27	صورة مجهرية لكلى أرنب المجموعة A الشاهد في اليوم 28	55

56	صورة مجهرية لكبد أرنب المجموعة B في اليوم 28	28
57	صورة مجهرية لكلى أرنب المجموعة B في اليوم 28	29
58	صورة مجهرية لكبد أرنب المجموعة C في اليوم 28	30
59	صورة مجهرية لكلى أرنب المجموعة C في اليوم 28	31

مُلخَص البَحْث

Abstract

المُلخَص باللغة العربية:

أجري البحث على (24) أرنباً، تتراوح أعمارها بين (4-6) أشهر، ويتراوح متوسط أوزانها بين (800-1200) غرام، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرانب، بهدف دراسة التغيرات النسيجية في الكبد والكلى المرافقة لاستخدام جرعات مختلفة وعالية من الإيفرمتكين. وُضعت حيوانات التجربة في حظيرة كلية الطب البيطري بدرعا، وتم تغذيتها بعلف محبب مع إضافة بعض الخضروات، وتركت حتى تتأقلم مع الوسط المحيط لمدة (7) أيام وبعدها قسمت الأرانب عشوائياً إلى ثلاث مجموعات تضم كل مجموعة 8 أرانب.

المجموعة A: (الشاهد) أعطيت ماء مقطر حقناً تحت الجلد بمعدل (1) ملغ/كغ كل سبعة أيام جرعة حتى نهاية التجربة، بينما أعطيت **المجموعة B** مستحضر الإيفرمتكين حقناً تحت الجلد بمعدل (0.5) ملغ/كغ كل سبعة أيام جرعة حتى نهاية فترة التجربة، في حين أعطيت **المجموعة C** مستحضر الإيفرمتكين حقناً تحت الجلد بمعدل (1) ملغ/كغ كل سبعة أيام جرعة حتى نهاية التجربة.

جُمعت عينات الدم على مرحلتين من مجموعات التجربة، المرحلة الأولى جُمعت بعد حقن المجموعات بجرعتين، والمرحلة الثانية جمعت في نهاية التجربة بعد حقن المجموعات أربع جرعات، وتم معايرة مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية (ناقلة أمين الألانين (ALT) بالإضافة إلى ناقلة أمين الأسبارتات (AST) وكذلك تم قياس مستوى الكرياتينين.

سجلت التغيرات العيانية التي لوحظت على نسيج الكبد والكلى لدى الأرانب، ومن ثم أخذت خزعات نسيجية من هذه الأوكباد والكلى ووضعت في الفورمالين المتعادل (10%) ثم أخضعت العينات للإدماج بالشمع، وحضرت مقاطع نسيجية بسماكة (4-6) ميكرون وصبغت المقاطع النسيجية بالهيماتوكسولين والإيوزين لدراسة المقاطع النسيجية.

أظهرت نتائج الدراسة وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$) في مستويات كل من ناقلة أمين الألانين (ALT)، وناقلة أمين الأسبارتات (AST)، والكرياتينين (Creatinine) لدى المجموعة B وC، عند حقن جرعتين وعند حقن أربع جرعات من الإيفرمتكين، بينما المجموعة A (الشاهد) لم تشير النتائج لديها إلى وجود فروق معنوية في مستوى (ALT-AST) والكرياتينين. وعند تشريح الأرانب ودراسة الصفة التشريحية لم تلاحظ تغيرات عيانية في الكبد والكلى لدى أرانب المجموعة A (الشاهد)، بينما لوحظ تضخم الحويصل الصفراوي وبؤر نخرية صغيرة في بعض أجزاء الكبد وأصبح قوامه هشاً وحوافه مشرشرة، وشوهد بؤر نخرية في كلى أرانب المجموعة B وC بعد حقنها بأربع جرعات من الإيفرمتكين (0.5 ملغ/كغ - 1 ملغ/كغ) بالترتيب. وعند دراسة المقاطع النسيجية لم يلاحظ تغيرات في نسيج الكبد والكلى لدى

المجموعة A سواء حقنت جرعتين ماء مقطر أو أربع جرعات. وبفحص المقاطع النسيجية للمجموعة B لوحظ احتقان الأوردة المركزية ورشاحة التهابية حول القنوات الصفراوية بعد حقنها جرعتين، كما لوحظ أيضا احتقان وتوسع الأوردة المركزية وتليف امتد بشكل جسور بين المسافات البابية وحول الفصوص الكبدية، وانصبغ النوى باللون الأزرق القاتم مما يشير إلى تكثف الكروماتين في الخلايا الكبدية، مع وجود تنكس بروتيني وفجوي في الخلايا الكبدية بعد حقنها بأربع جرعات من الإيفرمكتين. بينما وُجد في المجموعة C احتقان خفيف في الأوعية الدموية، وتغيرات تنكسية على شكل تورم غيمي مع ارتشاح التهابي، ولوحظ أيضا زوال النوى من بعض الخلايا الكبدية لدى المجموعة التي تلقت جرعتين، وكانت التغيرات أكثر وضوحاً بعد تلقي المجموعة أربع جرعات من الإيفرمكتين، حيث شوهد تفجى في الخلايا الكبدية ونخر ووجود رشاحة التهابية، وتوسع في بعض فروع الوريد البابي ضمن المسافات البابية.

أما في نسيج الكلية فقد لوحظ ضمور في الكبيبات الكلوية لدى أرناب المجموعة C بعد تلقيها جرعتين من الإيفرمكتين، بينما عند حقنها أربع جرعات وُجد ضمور في الكبيبات الكلوية (كبة مالبيكي) وكذلك توضع رشح التهابي في لمعة النبيبات الكلوية و ظهور فجوات في هيولي الخلايا الظهارية المبطن لها مما يشير إلى التنكس المائي، أما في المقاطع النسيجية للمجموعة B فقد لوحظ غياب الأنوية من ظهارة بعض النبيبات الكلوية بعد حقنها جرعتين من الإيفرمكتين، وتطور التغيرات إلى ضمور في الكبيبات الكلوية (كبة مالبيكي) وتوسع محفظة بومان وكذلك ارتشاح خلوي في النسيج الخلالي الكلوي، ولم تلاحظ تغيرات في المقاطع النسيجية للكلى في المجموعة A (الشاهد) في مراحل التجربة.

الكلمات المفتاحية: إيفرمكتين - أرناب - كبد - كلى - التغيرات العيانية - التغيرات النسيجية.

المقدمة وأهداف البحث
*Introduction and Objectives
of Research*

1-1 المقدمة Introduction:

تعتبر الأدوية علاجاً للأمراض التي يمكن إن تصيب الحيوان أو الإنسان أو تخفف من حدة المرض أو الوقاية منه، والدواء غالباً سلاح ذو حدين فهو علاج نافع إذا أحسن استخدامه وسم قاتل إذا أُسيئ استخدامه. يعتبر الإيفرمكتين من مضادات الطفيليات الداخلية والخارجية، وهو مستخدم بشكل واسع جداً في الطب البيطري، وتم استخدامه في الآونة الأخيرة في الطب البشري، ولكن للأسف استخداماته الكثيرة تتم بشكل عشوائي. وقد يسبب هذه الاستخدام آثار جانبية وردود فعل سلبية، ومن هنا جاءت هذه الدراسة لتسليط الضوء على التغيرات النسيجية والتشريحية التي يحدثها الإيفرمكتين بجرعات زائدة على نسيج الكبد والكلى في الأرانب، نظراً للاستخدام الواسع في الحقل من قبل العاملين في مهنة الطب البيطري (الطبيب والمراقب البيطري)

تتمتع اللاكتونات التي ينتمي إليها الإيفرمكتين بمكانة بارزة في العلاجات المستخدمة في الطب البيطري، وكذلك في السيطرة على الطفيليات، وربما يكون أكثر المواد استخداماً في معالجة الحيوانات والدواجن والأحياء المائية عند الإصابات الطفيلية واكتشفت اللاكتونات في منتصف السبعينات واستخدمت بشكل واسع في الطب البيطري والطب البشري على حد سواء، ويعد الإيفرمكتين (IVM) أول مضاد طفيليات داخلي وخارجي متاح تجارياً (Omondi et al., 2017).

ويعتبر الإيفرمكتين مشتق شبه اصطناعي من اللاكتونات الحلقية لأنه يتم إنتاجه من تخمر البكتيريا الترابية *Streptomyces avermitilis* (Campbell and Benz, 1994) ويستخدم علاجاً مضاداً للطفيليات وهو فعال ضد الكثير منها كالديدان المعوية ومعظم مفصليات الأرجل، كما أنه يستخدم لعلاج الحيوانات كما يوصف للإنسان لعلاج بعض الديدان (Edwards and Breckenridge, 1995).

ويُعد الإيفرمكتين مستحضراً فعالاً ضد معظم الطفيليات الداخلية كالديدان الخيطية والديدان الدبوسية وداء الفيلاريا والديدان الحلزونية والطفيليات الخارجية كالقمل والقراد والبراغيث والذباب عند جميع أنواع الثدييات والدواجن. حيث أثبتت فاعلية كبيرة عند الأرانب والدجاج والإوز والقطط والثعالب والحيوانات البرية الأخرى التي تملك حساسية لمعظم أدوية الطفيليات الأخرى المستخدمة في العلاج، وله فاعلية حقلية جيدة في علاج الحكة والجرب عند كثير من الحيوانات (Button et al., 1988).

ويرجع تأثير الإيفرمكتين كمضاد للطفيليات إلى ارتباطه مع قنوات الكلوريد المبنية بالغلوتامات وحمض جاما أمينوبوتيريك (GABA) فيزيد نفوذية الأغشية الخلوية الخاصة بالطفيلي لشوارد

الكوريد مما يؤدي إلى فرط استقطاب خلاياه العصبية والعضلية مما يؤدي إلى الشلل والموت (Qureshi S, 2013).

ويستخدم أيضاً في علاج الطفيليات الداخلية عند الصيصان كإصابة بأسكاريديا جالي *Ascaridiagalli* بجرعة (1-0.3) ملغ/ كغ من وزن الجسم لمدة (15-30) يوماً (Burkhart CN, 2000).

إن الجرعة المعتمدة من الإيفرمكتين هي (200) ميكروغرام لكل كيلوغرام بشكل عام دون إي آثار سمية على الجهاز العصبي المركزي (Laing et al., 2017)، إلا أن الجرعات الكبيرة المستخدمة في العلاج من مستحضر الإيفرمكتين قد تبدي أعراضاً جانبية على الكائنات الحية المختلفة كالتحسس أو الاضطراب والقلق أو الحكة وتضخم العقد اللمفية وترنح أو غيبوبة (Merola and Paul, 2018).

2-1 أهمية البحث:

تأتي أهمية هذه الدراسة العلمية كون الإيفرمكتين مستخدم بكثرة وبشكل كبير وعشوائي في الحقل من قبل الطبيب: وهذا الاستخدام العشوائي ينعكس على بنية وصحة الحيوان بشكل أضرار وأذيات على المستوى الخلوي والبنية النسيجية مما قد يؤدي إلى ضعف أو فشل في الأداء الوظيفي الفيزيولوجي للحيوان.

3-1 أهداف البحث Objectives of Research

يهدف هذا البحث إلى:

١- دراسة التغيرات النسيجية على الكبد والكلى عند الأرناب بعد إعطاء جرعات مختلفة من الإيفرمكتين ومقارنة التغيرات النسيجية بين الجرعات.

٢- دراسة الأعراض والتغيرات التشريحية المرضية عيانياً في الكبد والكلى عند الأرناب.

٣- دراسة تراكيز بعض الأنزيمات في مصل الدم لمعرفة كفاءة وظائف الكبد والكلى منها:

• أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT).

• أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST).

• الكرياتينين (Creatinine).

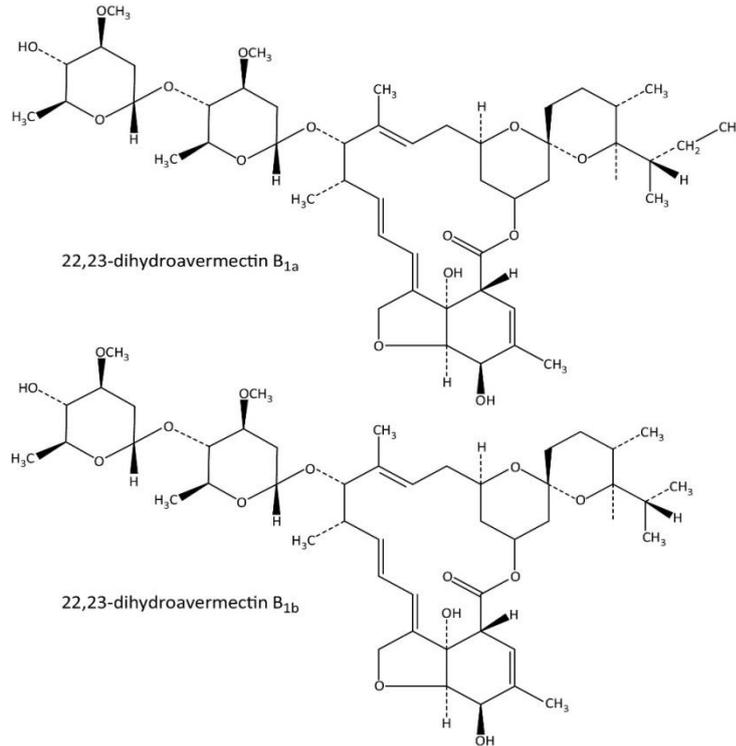


الفصل الثاني
الدراسة المرجعية
Literature Review

2- الدراسة المرجعية: Literature Review

1-2 الإيفرمكتين Ivermectin

يُعد الإيفرمكتين مستحضر واسع الطيف مضاد للطفيليات الداخلية والخارجية، استخدم أول مرة منذ أكثر من (40) عاماً، ولقد أشار (Omar, 2008). يتكون الإيفرمكتين من خليط من dihydro- B1a (80) % ومن dihydro- B1b (20) % وهو عبارة عن مادة حلقيّة من اللاكتونات، اكتشفت في عام (1975) ، وتطور استخدام الإيفرمكتين في أوائل الثمانينات لعلاج الأمراض الطفيلية الداخلية والخارجية ، نظراً لفاعليته المختلفة (Campbell, 2020)، وبسبب النشاط القوي للإيفرمكتين ضد الطفيليات الداخلية والخارجية فقد تم استخدامه بجرعات منخفضة تتراوح بين (0.2 إلى 0.3) ملغ / كغ عند معظم الحيوانات علماً أن الإيفرمكتين يملك هامش أمان واسع في الحيوانات الأليفة يصل إلى (20) ضعفاً من الجرعة العلاجية (Campbell and Benz, 1984). والشكل (1) يوضح التركيب الكيميائي للإيفرمكتين



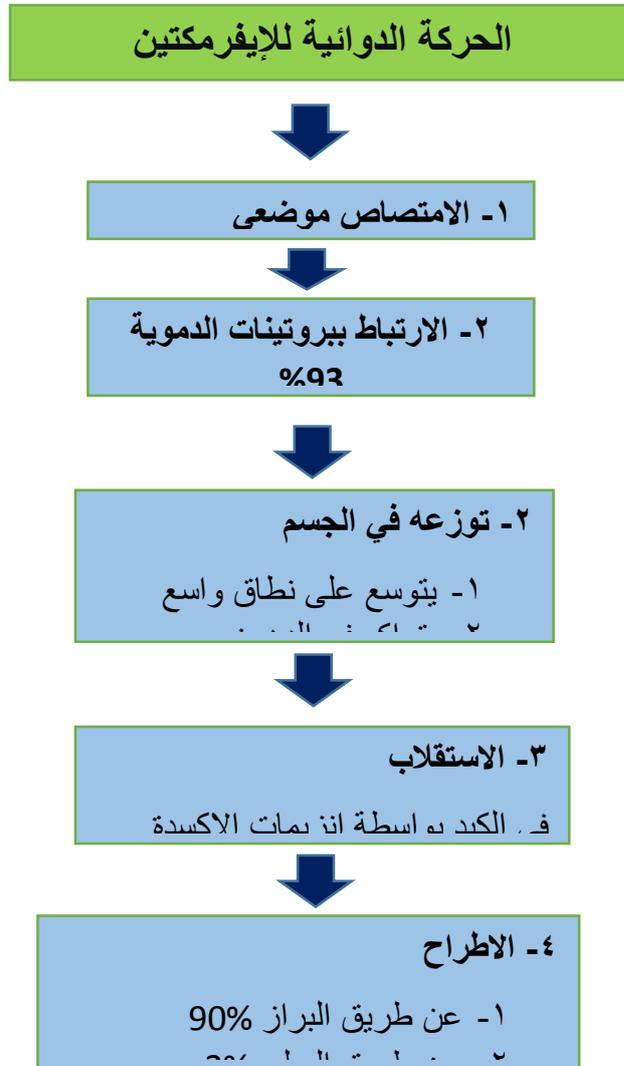
IUPAC name - 22,23-dihydroavermectin B_{1a} + 22,23-dihydroavermectin B_{1b}
Formula - C₄₈H₇₄O₁₄ (22,23-dihydroavermectin B_{1a}) + C₄₇H₇₂O₁₄ (22,23-dihydroavermectin B_{1b})

Trends in Parasitology

الشكل (1) يوضح التركيب الكيميائي للإيفرمكتين (Campbell. 2020)

2-2- الحركة الدوائية للايفرمكتين

تتميز الحركة الدوائية للايفرمكتين، بشكل عام بعملية امتصاص بطيئة وتوزع في الجسم على نطاق واسع، ثم الاستقلاب، ثم الاطراح (Aranzazu et al., 2009). وعند إعطائه عن طريق الفم فإن الدواء يمتص بنسبة 95% من الأمعاء عند وحيدات المعدة، بينما يكون التوافر الحيوي أفضل بعد إعطائه تحت الجلد، إن النصف العمر الحيوي للايفرمكتين طويل عند كل الأنواع الحيوانات وقد تدوم فترة فعاليته إلى 14-35 يوماً، حيث ترتبط الحركة الدوائية لمبيدات الطفيليات الداخلية والخارجية ارتباطاً وثيقاً بفعاليتها تبعاً لمسار الجرعة الدوائية ويزداد تركيز الإيفرمكتين ونشاطه في مخاطية المعدة والأمعاء والرئتين والكبد والجلد ويصل إلى هذه الأماكن عن طريق بلازما الدم ثم إلى بقية أنسجة الجسم (Lifschitz et al., 1999).



(Aranzazu et al., 2009)

2-3 الاستخدامات العلاجية للإيفرمكتين Therapeutic Uses Ivermectin

لقد استخدم الإيفرمكتين لأكثر من (40) عاماً لعلاج الإصابات الطفيلية المختلفة عند الحيوانات والبشر (Merck and Dohme, 2018). ولالإيفرمكتين فعالية استثنائية ضد الطفيليات الداخلية والخارجية بجرعات منخفضة للغاية ويتمتع بهامش أمان كبير جداً لذلك فإن التسمم بالإيفرمكتين نادراً جداً، ومن أهم أعراض التسمم توسع حدقة العين و الاكتئاب والتزنج والاستلقاء ثم الموت دون أية أعراض جانبية، وإن الجرعة المعتمدة من الإيفرمكتين هي (200) ميكروغرام لكل كيلوغرام بشكل عام دون أي آثار سمية على الجهاز العصبي المركزي (Laing et al., 2017)

لقد أحدث استخدام الإيفرمكتين نقلة نوعية في علاج الطفيليات الداخلية والخارجية والديدان الخيطية ومفصليات الأرجل والسيطرة على داء الفيلاريا عند البشر (Aranzazu et al., 2009). ويؤثر الإيفرمكتين على جميع الديدان الخيطية المعوية المعوية والرئوية والعت (Baggot, 1988) وكذلك على الذباب والبعوض (Timothy, 2005). وأشارت الدراسات إلى فعالية الإيفرمكتين بنسبة (99) % ضد الديدان الشريانية (StrogylusVulgaris) وجرعات صغيرة وهذا العلاج يمنع حدوث تلف في الأوعية الدموية وخفض حجم تمدد الأوعية المسارية عند الخيل، وزيادة الدورة الدموية الشريانية (Slocombe and Cote, 1984) وحل مشاكل التهاب الشرايين وتجلط الدم (Slocombe et al., 1982).

وفي الآونة الأخيرة أثبتت بعض الدراسات أن الإيفرمكتين يؤثر على الأورام المختلفة ومنها أورام المبيض وسرطان البنكرياس والقولون وسرطان الثدي والجلد والبروستات وسرطان الرئة والدم (Markowsk et al., 2019).

كما أكد الباحث (Campbell, 2020) أن الإيفرمكتين يستخدم لعلاج الأمراض الطفيلية المستعصية في المناطق الاستوائية بما فيها داء كلابية الذنب الملثوية Onchocerca Volvulus والديدان الطفيلية والجرب، كما يحد من انتشار الملاريا عن طريق قتل البعوض. وقد تم استخدام الإيفرمكتين كمضاد للفيروسات مثل فيروس حمى الضنك (Tay et al., 2013) وفيروس الأنفلونزا (Gotz et al., 2016).

وفي السنوات الأخيرة أشار الباحث (Caly et al., 2020) وزملاؤه إلى أن الإيفرمكتين يحد من تكاثر كوفيد 19 (فيروس كورونا المتلازمة التنفسية) هذه المعلومات مدعومة بأدلة علمية، وما تزال الأبحاث مستمرة حول استخدامه. ويؤثر الإيفرمكتين على جميع أطوار الديدان الخيطية المعوية والرئوية ويستخدم لعلاج الإصابة بالطفيليات الخارجية في الأبقار والأغنام

والخيول والخنزير، ويؤثر على العث وجرب الأذن في الكلاب وكذلك الديدان القلبية في الطور المعدي التي تُصيب الكلاب، وهو فعال ضد الديدان الخيطية المعوية عند الدجاج بجرعات منخفضة (Robrson, 1988).

2-4 آلية العمل الإيفرمكتين Mechanism of Action Ivermectin

إن حمض جاما أمينوبوتيريك (GABA) هو ناقل عصبي لنقل الإشارات المثبطة من الخلايا العصبية الداخلية إلى الخلايا العصبية المحركة في الحبل العصبي للطفيليات وأكد (Mellin et al., 1983)، أن الإيفرمكتين يحفز حمض جاما أمينوبوتيريك (GABA). تستخدم الثدييات حمض أمينوبوتيريك كناقل عصبي مركزي، إلا أن الإيفرمكتين لا يؤثر عليه والسبب هو أن اللاكتونات ذات جزيئه كبيرة (الإيفرمكتين) لا يمكن أن تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة (Anderson, 1984).

2-4-1 آلية عمل الإيفرمكتين كعامل طارد للديدان:

يعمل الإيفرمكتين على الارتباط بقنوات كلوريد الجلوتامات في الخلايا العصبية والعضلية للطفيلي، ونتيجة ارتباطه مع هذه القنوات يسبب زيادة نفاذية أغشية الخلايا لأيونات الكلوريد مما يؤدي إلى وفرط استقطاب الأغشية الخلوية وانقطاع الحركة والتغذية وبالتالي يحدث شلل وموت الطفيلي (Gonzalez et al., 2012). إن ارتباط الإيفرمكتين بالخلايا العصبية يزيد من إفراز حمض جاما أمينوبوتيريك (GABA) من الأغشية الخلوية العصبية التي ترتبط بها حيث تسبب تدفق أيونات الكلوريد، وتقوم أيونات الكلوريد بفرط استقطاب في أغشية الخلايا العصبية وتسبب شلل الطفيلي (Roder, 1998).

5-2 استقلاب الإيفرمكتين (Metabolism of Ivermacten)

يتم استقلاب الإيفرمكتين في الكبد عن طريق الأكسدة ويتم اطرأحه عن طريق البراز ويطرح ٥% منه تقريباً عن طريق البول (Hafidh and Omad, 1999). ويتم التخلص من مركبات الإيفرمكتينات (كالإيفرمكتين وسيلامكتين و دورامكتين وأبامكتين) من الأنسجة الدهنية بصورة بطيئة ، وتم العثور على تراكيز عالية من الإيفرمكتين في الأنسجة الدهنية والكبد بعد (10) أيام من العلاج وكذلك الأنسجة الأخرى، ويبقى الإيفرمكتين لمدة (40) يوماً بعد العلاج لأن له خاصية الارتباط بقوة بالدهون (محب للدهون) ويخضع لعملية التمثيل الغذائي على نطاق واسع في الكبد ويتم استقلابه بواسطة أنزيم السيتوكروم (P450)، وبشكل رئيسي عن طريق عمليات الهيدروكسيل التي تحول المركبات المحبة للدهون أو الكارهة للماء على مركبات قابلة للاندخال في الماء مما يسهل من عملية استقلابها في الكبد، أثبت الباحث (Al-Jassim et al., 2016) وزملاؤه في دراسة لهم على وجود تراكيز مرتفعة من الإيفرمكتين في أنسجة الكلى بعد (27) يوماً من العلاج، علماً أنه يتم التخلص من الإيفرمكتين بشكل رئيسي عن طريق البراز بنسبة (90%) وبنسبة (2%) أو أقل عن طريق البول.

ويؤكد (Campbell et al., 1983) أن الإيفرمكتين يفرز مع البراز بشكل رئيسي والباقي مع البول وتبقى كمية قليلة منه في العضلات والكلى، وتم الكشف عن وجود تركيز مختلفة له في الكبد والكلى فكان أعلى تركيز في الكبد ثم في الأنسجة الدهنية. وأشار (Zhang and Tang, 2018) إلى أن استقلاب الإيفرمكتين يتم في الكبد الذي يعتبر العضو الأكثر أهمية في عملية التمثيل الغذائي، حيث تتلقى خلايا الكبد تراكيز عالية من الدواء أو من منتجات استقلاب الدواء، التي تتم بواسطة أنزيم السيتوكروم (P450).

6-2 طرق إعطاء الإيفرمكتين

تم السماح باستخدام الإيفرمكتين بجرعة قياسية وبشكل نموذجي (150 و 400) ميكروغرام/كغ عن طريق الفم وبشكل موضعي عند الإنسان، وكذلك عند الحيوانات حقناً تحت الجلد بجرعة (400) ميكروجرام/ كغ (Gilbert and Slechta, 2018).

لقد أثبتت الدراسات أن إعطاء الإيفرمكتين تحت الجلد كان فعال أكثر من إعطائه عن طريق الفم، وإعطائه عن طريق الفم كان فعالاً أكثر من حقنه في أدمة الجلد (Fink and Porra, 1989).

2-7 الآثار الجانبية للإيفرمكتين:

ذكر (Paasch and Haustein, 2000) أن علاج بعض المرضى المصابين بالفيلاريا Filariasis باستخدام الإيفرمكتين قد أدى إلى ظهور آثار جانبية خفيفة مثل فقدان الشهية والصداع وألم عضلي ومن الأعراض التي تم ذكرها أيضاً آلام المفاصل وحمى وفرط الحموضة في المعدة والوهن العام، وقد أصيب بعض المرضى الذين خضعوا لعملية العلاج بالإيفرمكتين بالجرب والحكة والطفح الجلدي بعد يومين إلى أربع أيام من العلاج، ومن الأعراض الأخرى التي لوحظت أيضاً عند بعض المرضى الذين يتناولون الإيفرمكتين ظهور أورام دموية وغثيان وانخفاض في ضغط الدم.

وذكرت بعض الدراسات أن إعطاء الإيفرمكتين بشكل يومي للفئران لمدة (95) يوماً أدى إلى انخفاض الوزن بنسبة (29%) فقط ولم تظهر أية أعراض جانبية على الفئران (Costa, 2008).

أشار (World, 1997) إلى أن بعض الحالات حدث لديها تسرع القلب ووفيات في الحيوانات التي تم علاجها بشكل متكرر بالإيفرمكتين، وسجلت بعض الأبحاث انخفاضاً ملحوظاً في استهلاك العلف والمياه وقلة النشاط والخمول عند إعطاء جرعات عالية من الإيفرمكتين (Agarwal et al., 1998). وفي دراسة أجريت على ثمانية كلاب تم إعطاؤها (2) ملغ/كغ من الإيفرمكتين كل يوم فظهر على أربعة منها فقدان الشهية وحركة غير متناسقة وترنح والإصابة بالتجفاف (Merck and Dohm, 1988).

كما أكد الباحث (Chung et al., 1999) أن الآثار الضارة للعلاج بالإيفرمكتين تظهر معظم الآثار الجانبية خلال (48) ساعة من بدء العلاج. وأشار (Lankas et al., 1997) في دراسته على الطيور التي أعطيت جرعات عالية من الإيفرمكتين أدى إلى ظهور مجموعة من الأعراض الجانبية كالإسهال والاكنتاب والترنح والغيبوبة والرعاش والموت في بعض المجموعات. وإن أكثر الأعراض السائدة للتسمم بالإيفرمكتين في الحيوانات المنزلية والبرية هي اضطرابات الجهاز العصبي المركزي وأحياناً غيبوبة وكثيراً ما تؤدي إلى الوفاة (Trailovic et al., 2011).

وفي دراسة على الثيران بعد حقنها بضعف الجرعة الطبيعية من الإيفرمكتين ولمدة (70) يوماً لم يلاحظ أي تغيرات في جودة السائل المنوي، كما تم حقن الأبقار الحامل في مرحلة مبكرة ومتوسطة ومتأخرة من الحمل ولم يظهر عليها أي أعراض جانبية أو تشوهات على الأجنة (Leaning et al., 1983).

وأشار (Campbell net Benz, 1984) إلى أن حقن الأغنام بجرعة (4) ملغ/ كغ من الإيفرمكتين قد سبب ترنح واكتئاب ونعاس واستلقاء الحيوان جانباً وتلون البول عند بعض الحيوانات بلون أحمر (بيلة هيموغلوبينية Hemoglobinuria). وفي دراسة أجريت على (45) متطوعاً بالغاً يتمتعون بصحة جيدة تم إعطاؤهم جرعة علاجية من الإيفرمكتين ضد الطفيليات فظهر عليهم الصداع والتهاب البلعوم والاسهال دون أعراض جانبية وعدم وجود سمية معنوية للكبد والكلية مقارنة بأدوية أخرى (Munoz et al., 2018).

2-8 تأثير الإيفرمكتين على المعايير البيوكيميائية:

يمكن أن تؤخذ بعين الاعتبار بعض المعايير البيوكيميائية عند دراسة تأثير الإيفرمكتين وخاصة:

2-8-1 أنزيم ناقل أمين الألانين Alanine Amino Transferase (ALT)

يوجد هذه الأنزيم في هيولى الخلايا الكبدية. وتحديدًا في المتقدرات (Sparkes et al., 1993) ، ويعد نصف العمر الحيوي لهذا الأنزيم عند الأرانب قصيراً جداً، حيث يبلغ نحو (5) ساعات فقط، مقارنة مع الحيوانات الأخرى كالكلاب التي يبلغ نصف العمر لهذا الأنزيم لديها نحو (45-60 ساعة) (Meredith and Rayment, 2000). وقد أشار (Petra, 2016) إلى أن المستوى الطبيعي لأنزيم (ALT) في مصل الدم عند الأرانب السليمة هو IU/ (27.4 – 72.2) ، ويرتفع مستوى هذا الأنزيم عند حدوث أذيات في العضلات (Davis et al., 1973)، وتؤدي قلة الأوكسجين في نسيج الكبد الى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات ، كما أن أي أذية كبدية تؤدي الى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم (Center, 1993).

2-8-2 أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate Amino Transferase (AST)

يوجد هذا الأنزيم في هيولى الخلايا الكبدية، وفي أعضاء أخرى من الجسم كالقلب والعضلات الهيكلية (Meredith and Rayment, 2000). ويرتفع مستوى نشاط هذا الأنزيم عند حدوث أذيات في العضلات (Davis et al., 1973). وتؤدي قلة الأوكسجين في نسيج الكبد الى ارتفاع مستوى ونشاط هذه الأنزيمات، وكذلك أي أذية كبدية تؤدي الى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم (Center, 1993). وأشار (Petra, 2016) إلى أن المستوى الطبيعي لأنزيم (AST) في مصل الدم عند الأرانب السليمة هو IU/ (10 – 78)، ويعد مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية ((ALT-AST) وسيلة تشخيصية مهمة لتحديد مستوى التآذي في نسيج الكبد (Gomez et al., 1987).

3-8-2 الكرياتينين Creatinine:

يتم إنتاج الكرياتينين من قبل العضلات باعتبارها تقوم بالهدم الذاتي للبروتين، ولا يتم امتصاص الكرياتينين في الأنابيب الكلوية وبالتالي فإن معدل طرحه يعكس قدرة الترشيح الكلوي، مما يجعله مؤشراً على وظائف الكلى، وزيادة مستواه في الدم يشير إلى انخفاض التروية الدموية أو الجفاف والحرمان من الماء، ويمكن أن ترتفع القيم أيضاً بسبب حدوث أذية أو ضرراً في العضلات، وتعد القيم الطبيعية للكرياتينين في مصل دم الأرانب السليمة هو (0.83 – 1.9 mg/dl) ولا تؤخذ قيم العينات المأخوذة بعد (24 ساعة) (Petra, 2016).

2-9 تأثير الإيفرمكتين على ALT-AST والكرياتينين

كشفت الدراسات أيضاً عن الحد الأدنى والحد الأعلى لبعض تراكيز الأنزيمات بعد تناول جرعات متكررة من الإيفرمكتين فأشارت إلى ارتفاع واضح في تركيز أنزيم ناقل الأمين في الدم وانخفاض نشاطه في الكبد (Ismail et al., 1998).

واكد (Arise and Malomo, 2009) وجود ارتفاع معنوي في تركيز أنزيم (ALT) في مصل دم الحيوانات التي تم معالجتها بمستحضر الإيفرمكتين وانخفاض نشاط كل من أنزيم (ALT وAST) في الكبد، وارتفاع ملحوظ في تركيز ونشاط أنزيم (ALT) في مصل الدم لتلك الحيوانات لقد أشار كل من (El-Shaieb and Mohamed, 2000) إلى أن إعطاء ذكور الأرانب الناضجة ثلاث جرعات من الإيفرمكتين حقن تحت الجلد بجرعة (0.4) ملغ / كغ بفواصل زمني أسبوع بين الجرعة والأخرى أدى إلى ارتفاع مستويات (ALT، AST) وإنزيم الفوسفاتاز القلوي (ALP) في مصل الدم، وكذلك أكد على وجود تنكس مائي ونخر تخثري بؤري منتشر وانتفاخ وتكاثر النسيج الضام في منطقة البواب الكبدي. وأضاف (Zaied, 2004) إن حقن ذكور الجرذان بالإيفرمكتين بجرعة (0.3) ملغ / كغ من وزن الجسم الحي أدى إلى زيادة مستوى أنزيمات الكبد (AST, ALT, ALP) أعلى من مستواه الطبيعي ولاحظ مجهرياً تراكم الخلايا اللمفاوية في منطقة الوريد البابي. كما أكد (Zaied, 2004) أن حقن الإيفرمكتين بجرعة (0.3) ملغ / كغ لذكور الجرذان تسبب بزيادة معنوية وارتفاع واضح في مستوى الكرياتين واليوريا في مصل الدم. وأظهرت دراسات أخرى زيادة واضحة في مستوى الجلوكوز بعد (21) يوماً من التجربة وزيادة معنوية في أنزيمات الكبد (ALT, AST) بعد (14 و21) يوماً من بدء التجربة المطبقة على الأرانب المعالجة بالإيفرمكتين (Chahrazed, 2020).

كما أشار (Ashang, 2009) إلى الآثار العصبية الذي يسببها الإيفرمكتين، بالإضافة إلى التأثير على وظائف وإنزيمات الكبد مثل ناقلة أمين الأسبارتات وناقلة البيبتيد غاما غلوتاميل (GGT) في الجرعات العلاجية العالية عند الجرذان.

وفي دراسة لـ (Arise, 2009) أشار فيها إلى التأثير الملحوظ في أنزيمات الكبد مثل (ALT وAST) نتيجة الجرعات المضاعفة من الإيفرمكتين في الجرذان البيضاء. أشار (Mitrou et al., 2010) إن إعطاء جرعات مختلفة من الإيفرمكتين قد أدت إلى ارتفاع أنزيم فوسفوكيناز الكرياتين (CPK) وإصابة العضلات ونقص البروتين مما يؤدي إلى نقص الوزن عند حيوانات التجربة. وأثبتت الدراسات أن إعطاء الفئران (5) ملغ/كغ من الإيفرمكتين قد تسبب في زيادة مستوى أنزيمات (ALT-AST)، وتعني هذه الزيادة إلى إصابة الخلايا الكبدية بأذى وهناك تغيرات نوعية وكمية بتخليق البروتين (إعادة تركيب الأحماض الأمينية البسيطة) وتدل هذه الزيادة على خلل في وظائف الكبد وانخفاض الألبومين بالدم نتيجة اضطراب عمل الكبد (Ogueji et al., 2020).

10-2 الجوانب النسيجية Histological Aspects

1-10-2 الكبد Liver

الكبد من أكبر أعضاء الجسم، يتلقى الدم عن طريق الوريد البابي الذي ينشأ من أوردة المعدة والطحال والأمعاء والتي تشكل (70-80%) من كمية الدم الواردة إليه، بينما يشكل الدم الوارد من الشريان الكبدي (20-30%)، يعتبر الكبد غدة ذات إفراز خارجي يتمثل بإفراز الصفراء وداخلي في إفراز بروتينات بلازما الدم (الألبومين)، وتشكل الفصيصات الوحدات البنوية والوظيفية للكبد (Mescher, 2018).

يحتوي كل فصيص على مناطق بابية في محيطه ووريد مركزي ذو توزيع غير منتظم داخل الفصيصات الكبدية عند الأرانب (Al-Hamdany, 2019). تتوضع المسافات البابية في زوايا الفصيصات وتحوي على نسيج ضام فيه وريد (فرع من الوريد البابي) وشريان (فرع من الشريان الكبدي) وقناة ذات ظهارة مكعبة (فرع من الجهاز القنوي الصفراوي) و يدعى هذا التركيب الثالوث البابي (Mescher, 2018). وتتفصل الفصيصات الكبدية عن بعضها البعض بطبقة من نسيج ضام في بعض الحيوانات كالأرانب مما يسهل تمييزها، أما الفصيصات الكبدية عند الإنسان فهي على اتصال مباشر مع بعضها على كامل طولها لذا يصعب معرفة الحدود الفاصلة بين الفصيصات المختلفة (verma et al., 2015)، تتكون العوارض الكبدية المتفاغرة مع بعضها من خلايا كبدية تشبه أحجار القمر في الجدار، تنتظم بشكل شعاعي حول الوريد المركزي (Al-Hamdany, 2019). تحتوي الفراغ بين الخلايا الكبدية على جملة وعائية

مجهرية تدعى جيبانات الكبد، تنفصل الخلايا البطانية عن الخلايا المتوضعة تحتها بصفيحة قاعدية رقيقة غير مستمرة ومسافة ضيق جداً يدعى مسافة حول الجيباني (مسافة ديس Space Disse)، يوجد في الجيبانات الكبدية بالإضافة الى الخلايا البطانية نوعان من الخلايا وهي ، خلايا كوبفر، وخلايا خازنة للشحوم (Mescher, 2018). أن الخلايا الكبدية متعددة السطوح، قطرها (10 – 15) ميكرون ذات هيولى إيوزينية وتحتوي على عدد كبير من المتقدرات، وعلى نواة أو نواتين، صغيرة مستديرة الشكل فيها نوية، الخلايا المثنية (ثنائية النواة) تصل نسبتها عند الأرناب الى (13%) تكثر قرب المسافات البابية وخاصة عند الأقنية الصفراوية

(Al-Hamdany, 2019)

Kidney 2-10-2 الكلية

تتألف الكلية من القشرة واللب، وتتميز القشرة بلونها الداكن في المقاطع النسيجية، أما اللب فيبدو شاحباً مخططاً، ويتألف من هرم لبي واحد عند الحيوانات الخيل والماعز والأغنام والكلاب ومن عدة أهرامات لبية عند الأبقار والخنزير والأنسان والأرناب، تمتد رؤوس هذه الأهرامات إلى حويضة الكلية، ويتألف الفص الكلوي من هرم لبي ونسيج قشري، ونجد فيما بين الأهرامات اللبية المتجاورة امتدادات قشرية تشكل الأعمدة الكلوية، تحوي كل كلية على ما يقارب (1-1,4) مليون من الوحدات الكلوية الوظيفية التي تدعى الكليونات (النفرونات) Nephrons، ويتكون الكليون من الأقسام الرئيسية التالية، الجسم الكلوي، النبيب الملتف الداني، العروة الكليونية (عروة هانلي)، النبيب الملتف القاصي والنبيب الجامع (Verlander, 2006).

2-11 التأثيرات الجانبية للإيفرمكتين على الأنسجة

تعد الفئران حديثة الولادة التي تملك حاجز دموي غير ناضج في الدماغ وبعض أنواع الكلاب هي أكثر عرضة لخطر التسمم بالإيفرمكتين حتى عند إعطائه بجرعات منخفضة (0.2) ملغ/ كغ (Lankas et al., 1994) وأشار (Roder and Stair, 1998) إلى تكون تكتلات نسيجية (التهاب أو ندبات) في أماكن الحقن عند الدجاج الذي تلقى جرعة (0.3) ملغ / كغ ومن الدراسة تبين أن الحيوانات الصغيرة أكثر حساسية لسمية الإيفرمكتين من الحيوانات الكبيرة.

وأكد الباحث (Waleed, 2009) إن حقن الإيفرمكتين طيور الحمام بجرعة (0.8-1) ملغ /كغ أدى الى تنكس الألياف العصبية في الحبل الشوكي والعصب الوركي ولوحظ وجود تمدد الشرايين ونخر في عضلة القلب، وتنكس مائي في الخلايا الكبدية ولوحظ أماكن خالية من الخلايا الكبدية مع احتقان القنوات الصفراوية وأشارت الدراسة على ظهور فجوات في الخلايا المبطنة للأنايبب الكلوية.

ولقد أثبتت الدراسات التي أجريت على ذكور الجرذان بأن هناك تغيرات نسيجية واضحة في الكبد مع احتقان في الوريد البابي وتراكم الخلايا اللمفاوية حول الوريد البابي، واحتقان شديد في الأوعية الشعرية البابية كما لوحظ في الكلى احتقان دموي في القشرة واحتقان بين النبيبات الكلوية، وتراكم اللمفاويات وتوسع النبيبات الكلوية بعد حقنها بجرعات عالية من الإيفرمكتين (Abd El-Salam et al., 2015).

وفي دراسة أجريت على الأرانب البيضاء تم حقن (2) ملغ /كغ من الإيفرمكتين ولمدة ثمانية أسابيع فظهرت تغيرات عيانية على الكبد والكلى، الكبد احمرار يميل الى البني الداكن احتقان قليل ونزف حبري في الكبد وملسه هش ويؤثر نخريه منتشرة. أما التغيرات النسيجية لوحظ تنكس حاد في الخلايا الكبدية مع نخر في بعض الخلايا وتضخم في ظهارة الخلايا المبطنة للقنوات الصفراوية واحتقان الأوعية الدموية في الكبد بينما ظهر في الكلى توسع محفظة بومان وضمور الكبيبات الكلوية ونخر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية وارتشاح الخلايا الالتهابية (Mohammed and Suhaib, 2021).

وجد كل من (Zaied and Wains, 1999) أن حقن الإيفرمكتين بجرعة (0.3) ملغ/كغ تسبب نقصا كبيرا في حجم الخصيتين والبربخ والأعضاء التناسلية الأخرى كما أشار إلى انخفاض واضح في وزن الأرانب والفئران التي كانت تتلقى العلاج باستمرار بمستحضر الإيفرمكتين. وأكد الباحثان (Shaieb and Mahmoud, 2000) أن حقن ذكور الأرانب البلدية الناضجة بالإيفرمكتين يؤدي إلى توقف تكون الحيوانات المنوية مع توسع في الأنابيب المنوية ولوحظ في بعض الأرانب نخر في الأنبيبات المنوية مع وجود الخلايا العملاقة متعددة النوى وسماكة واضحة في النسيج الخلالي وخلو البربخ من الحيوانات المنوية. وأشار الباحث (GabAllh et al., 2017) وزملاؤه أن إعطاء دورامكتين تسبب في تغيرات نسيجية مثل احتقان الأوعية الدموية في المبيض وتنكس خلايا المبيض وظهور وذمة في بطانة الرحم بعد ثلاث أسابيع من الجرعات المضاعفة.

وذكر (Zaied, 2004) أيضاً أن حقن ذكور الجرذان بجرعات علاجية (0.3) ملغ /كغ من وزن الجسم تسبب انخفاضاً كبيراً في حجم البربخ وانخفاضاً في عدد الحيوانات المنوية وتوزم النسيج الخلالي للخصية وظهور الخلايا العملاقة مع نخر الخلايا المولدة للحيوانات المنوية واحتقان ووذمة في البربخ والبروستات والحوصلات المنوية. وأثبتت إحدى الدراسات أن حقن الأرانب ثلاث جرعات من الإيفرمكتين بفواصل زمني أسبوع بين جرعة وأخرى أدى الى تغيرات نسيجية في الكبد والرئة وتمثلت التغيرات بفقدان بنية الخلايا الكبدية وتوسع الجيبانات وتمدد الوريد

المركزي واحتقان الوريد البابي كما لوحظ أن هناك تنكسات شديدة ونخر في بعض الأنسجة المتينة (El Zoghby et al., 2015).

أكدت دراسة الباحث وزملاؤه (Makhlouf et al., 2021) التي طبقت على الأرانب أن حقن الإيفرمكتين بجرعات مختلفة أدى إلى تغيرات في نسيجية، تلف شديد في الكبد وفقدان بنية الخلايا الكبدية وتنكس بروتيني ومائي وتوسع الجيبانات وتمدد الوريد المركزي واحتقان الوريد البابي أما الرئة فكانت التغيرات عدم انتظام حدود القصبات الهوائية مع تغيرات في الظهارة المخاطية داخل القصبات وسماكة الحاجز بين الحويصلات الهوائية ونزف رئوي.

لوحظ في بعض الدراسات أن حقن الأرانب بجرعات متكررة من الإيفرمكتين قد أدى إلى تغيرات نسيجية في الرئة وتشوه انتظام القصبات الهوائية مع تغيرات في ظهارتها وتوسعها وسماكة النسيج الخلالي السنخي ونزف دموي رئوي واحتقان الشريان الرئوي (Al-Jassim et al., 2016) وأثبتت دراسة (Khawla et al., 2016) زيادة نسبة حمض البول ومستوى الكرياتين في دم الحيوانات المعالجة بالإيفرمكتين وقد سببت هذه الزيادة تسمم كلوي، وخلل في وظائف الأنابيب الكلوية وانخفاض الرشح الكبيبي وظهور تغيرات نسيجية في بنية الكلى مثل ظهور فجوات في الأنابيب القشرية وضمور الكبيبات الكلوية. كما أشارت بعض الدراسات إلى أن حقن (0.2) ملغ / كغ من الإيفرمكتين للماعز يؤدي إلى ظهور تغيرات نسيجية في الكلى كالنخر الجزئي للنيبيات الشعرية وتنكس ظهارة الأنابيب الكلوية (Abdou and Sharkawy, 2004)

وعند حقن إمامكتين لمدة (30) يوماً متتالية عند الفئران حدثت تغيرات نسيجية في الكلى تمثلت بالتهاب النسيج الخلالي للكلية وارتفاع عدد كريات الدم البيضاء داخل الأنابيب الكلوية مع ثخانة الغشاء المبطن لها (Eissa and Zidan, 2009). لقد أكدت الدراسة أن حقن الجرعة العلاجية المضاعفة من الإيفرمكتين بمعدل (0,4 و 0,2) ملغ / كغ يسبب تغيرات نسيجية واضحة في الكلى عند الجرذان البيضاء كقرط تنسج في الكبيبات الكلوية وتنكس مائي لبطانة الأنابيب الملتفة الكلوية (ElZoghbyall et al., 2015).

أثبت بعض الباحثين أن حقن الإيفرمكتين بجرعات (0,2 - 2) ملغ / كغ لمدة (30) يوماً للجرذان البيضاء تسبب نزف دموي في المناطق المحيطة بالأوعية الدموية في الرئة والتهاب رئوي خلالي وانخماص الرئة (Abd-Elhady and Abou-Elghar, 2013).

وذكر (Ming et al., 2013) وزملائه أن الإيفرمكتين يسبب تغيرات نسيجية تنكس ونخر الخلايا العصبية في أنسجة الدماغ عند الحمام بعد تلقي جرعات علاجية مختلفة ولمدة زمنية طويلة مع حدوث تشوه في الشرايين وأوردة النسيج الدماغي عندها.

أشارت العديد من الأبحاث أن حقن الإيفرمكتين بشكل متكرر وجرعات مختلفة أدى إلى تغيرات نسيجية في الكبد (Al-Jassim et al., 2015) وتغيرات في أنسجة المخ في الحمام (Li M et al., 2013). وتغيرات في الكلى والرئتين (Al-Masoudi et al., 2016). وتغيرات في الخصية في الجرذان (El-Zoghby et al., 2015).

كما أشارت بعض الأبحاث إلى أن الإيفرمكتين يسبب تغيرات مرضية عصبية ووهن ونخر في أنسجة الدماغ بعد التعرض لجرعات مختلفة منه (Aljassim et al., 2015). وفي دراسة أجريت على الأرانب لمعرفة التغيرات النسيجية في الكبد والرئة بعد استخدام الإيفرمكتين بجرعات (2) ملغ/كغ ثلاث مرات كل أسبوع، أظهرت هذه الدراسة فقدان البنية الطبيعية لخلايا الكبد مع توسع في الوريد المركزي واحتقان الوريد البابي، بينما ظهرت الرئة ببنية غير طبيعية مع توسع في القصيبات والأسناخ الرئوية واحتقان الشرايين الرئوية (Chahrazed et al., 2020).

كما أشارت الدراسات إلى أن الجرعة العلاجية في ذكور الجرذان أدت إلى انخفاض في إجمالي عدد الحيوانات المنوية بالإضافة على تغيرات مرضية في الكبد والكلى والخصية واحتقان الأوعية وتنكس مائي (على شكل فجوات) ونخر وتغيرات في وظائف الكبد والكلى (Elzoghby et al., 2015). كما أوضح بعض الباحثين أن حقن (0,2 و 2) ملغ/كغ من الإيفرمكتين في الماعز يؤدي إلى ظهور تغيرات مرضية في الكلى تتميز بالنخر الجزئي وتنكس في الكبيبات الكلوية (Eissa and Zidan, 2009). وأثبت بعض الباحثين أن حقن الإيفرمكتين تحت الجلد بمقدار (1) ملغ/كغ عند الحمير لمدة (7) أيام متتالية أدى إلى تغيرات نسيجية كبيرة في الكلى مثل فرط خلايا الكبيبات وترسبات وردية اللون والتهاب ونخر في الكبيبات (Ismail et al., 2013). وذكرت إحدى الدراسات أن تكرار الجرعات (0.4 - 0.8) ملغ لمدة أسبوع وأربع أسابيع من الإيفرمكتين أدى إلى تغيرات نسيجية في الكبد وظهور فجوات في خلايا الكبد ثم تليف وذلك بحسب كمية الجرعة المعطاة. وقد لوحظ انخفاض تدفق الدم الكلوي مع ارتفاع تركيز اليوريا في الدم عند الحيوانات المعالجة بالإيفرمكتين وهذا قد يضعف الوظيفة الإفرازية للكلى مما يؤدي إلى ضعف الترشيح الكبيبي وتراكم اليوريا وحمض البولة والكرياتين وارتفاع نسبتهما في الدم (Selvakumar et al., 2013).

أثبت الباحث (Yara M et al., 2021) وزملائها أن حقن الجرذان البيضاء بمستحضر الإيفرمكتين والباراسيتامول بجرعات علاجية ولمدة سبعة أيام متتالية قد أدت إلى تغيرات في بنية السيتوبلازما والنواة كانت داكنة اللون أما عندما استمر حقن الإيفرمكتين والباراسيتامول لمدة (14) يوماً متتالية كانت التغيرات النسيجية واضحة مثل احتقان الأوردة البابية وتنكس وفجوات في بعض الخلايا لكبدية ونواة هذه الخلايا داكنة ولوحظ اتساع واحتقان الوريد المركزي وانسداد وحيدات النواة وزيادة عدد خلايا كوفر.

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل
Material and Methods

3-المواد وطرائق العمل : Material and Methods

1-3 حيوانات التجربة Experimental Animals

استخدم في هذه البحث (24) أرنب، يتراوح عمرها بين (4-6) شهور، ويتراوح وزنها وسطياً ما بين (800 – 1200) غ من السلالات المحلية، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرانب.

- تمت التربية في فصل الخريف من عام (2022)، وذلك ضمن شروط صحية وظروف ملائمة لإجراء البحث وكانت مدة التجربة (28) يوماً.

2-3 المواد المستخدمة في إجراء التجربة

مادة الإيفرمكتين: تم الحصول على مستحضر الإيفرمكتين بشكل زجاجات (100) مل بتركيز (1%) معدة للحقن تحت الجلد من إحدى الشركات المرخصة والمصنعة للمادة في سورية، كما هو موضح في الصورة رقم (2)



الصورة رقم (٢) مستحضر الإيفرمكتين

3-3 تصميم التجربة

وُضعت الأرانب في حظيرة كلية الطب البيطري بدرعا، وتم تغذيتها بعلف محبب مع إضافة بعض الخضروات، وبعد مرور (7) أيام وتأقلمها مع الوسط المحيط، قسمت الأرانب إلى ثلاث مجموعات تضم كل مجموعة 8 أرانب

- 1- مجموعة: A الشاهد تم حقنها ((1مل/كغ ماء مقطر من الصيدليات الذي يستخدم لحل أمبولات الأدوية.
 - 2- مجموعة: B تم حقنها (0,5) ملغ/كغ من الإيفرمكتين 1% جرعة واحدة كل أسبوع لمدة أربع أسابيع.
 - 3- المجموعة: C تم حقنها (1) ملغ/كغ من الإيفرمكتين 1% جرعة واحدة كل أسبوع لمدة أربع أسابيع.
- وبعد مرور فترة التأقلم، تم حقن الجرعة الأولى، وبعد سبعة أيام تم حقن الجرعة الثانية، وفي اليوم (14) تم سحب الدم من أربع أرانب من كل مجموعة، وبعد سحب الدم لإجراء التحاليل اللازمة، ذبحت هذه الأرانب من أجل دراسة الصفة التشريحية وجمع العينات للدراسة النسيجية من الكبد والكلى، وحقنت الجرعة الثالثة في اليوم (14) لبقية حيوانات التجربة، وفي اليوم (21) من بدء التجربة حقنت الجرعة الرابعة، وتم سحب الدم من حيوانات التجربة في اليوم (28) من التجربة، ثم تم القتل الرحيم ودراسة الصفة التشريحية وأخذ العينات من الكبد والكلى للدراسة النسيجية. كما هو موضح في الصورة رقم (3 و 4)



الصورة رقم (4)

الصورة رقم (3)

4-3 جمع عينات الدم:

جُمعت عينات الدم من حيوانات التجربة على مرحلتين في اليوم (14) من بدء التجربة ، وفي اليوم (28)، وتم أخذ عينات الدم من القلب مباشرة بواسطة محاقن سعة (3) مل وذلك بعد إجراء التعقيم المناسب لمكان سحب الدم وضعت العينات في أنابيب اختبار حاوية على الهيبارين (Lithium Heparin)، ثم تم تثفيل العينات لمدة (15) دقيقة وبسرعة (3500) دورة / دقيقة، ووضع البلازما في أنابيب إندروف محكمة الإغلاق سعة (1.5) مل وتم تسجيل البيانات المطلوبة وإجراء الاختبارات لتحديد مستوى (أنزيم ناقله أمين الألانين –أنزيم ناقله أمين الأسبارتات – والكرياتينين)

5-3 الاختبارات البيوكيميائية التي تم إجراؤها.

1-5-3 تقدير مستوى أنزيم ناقله أمين الألانين في بلازما الدم:

Determination of the level of Alanine Aminotransferase Enzyme in Blood plasma

استخدمت الطريقة الأنزيمية لمعرفة مستوى أنزيم ناقله أمين الألانين في بلازما الدم وفق طريقة (Reitman and Frankel, 1957)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:

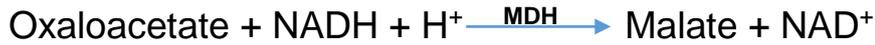


إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر.

2-5-3 تقدير مستوى أنزيم ناقله أمين الأسبارتات في البلازما الدم:

Determination of the level of Aspartate Transaminase Enzyme in the Blood plasma:

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقله أمين الأسبارتات في بلازما الدم وفق طريقة (Reitman and Frankel, 1957)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل كالتالي:

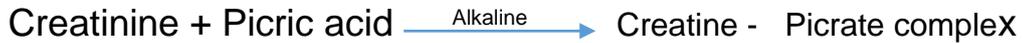


إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر.

3-5-3 تقدير مستوى الكرياتينين في بلازما الدم:

Determination of blood plasma creatinine level

استخدمت طريقة (Bartels et al., 1972) لتقدير مستوى الكرياتينين في بلازما الدم، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (500 ± 20) نانومتر.

6-3 الأعراض الإكلينيكية: Clinical symptoms

تم تسجيل الأعراض الإكلينيكية لدى الأرانب التي تم حقنها بمستحضر الإيفرمكتين بجرعات مختلفة، ومقارنة هذه الأعراض مع مجموعة الشاهد طول فترة التجربة من اليوم الأول، وحتى اليوم الأخير من التجربة

7-3 الصفة التشريحية: Necropsy findings

تم القتل الرحيم لأرانب التجربة وذلك لفحص التغيرات التشريحية والمرضية إن وجدت في الأحشاء، ثم أخذت عينات من الكبد والكلى ووضعت في محلول الفورمالين المتعادل (10%) مباشرة، وتم متابعة تحضير العينات للفحص النسيجي بالطريقة التقليدية من الغسل والإدماج بالبارافين، ثم عمل شرائح نسيجية بسماكة (4-6) ميكرون باستخدام جهاز المشراح (Microtom).

وتم تلوين الشرائح النسيجية بصبغة الهيماتوكسلين والأبوزين وفق الخطوات الآتية:

- ١- وضعت الشرائح في الزايلول لمدة (30) دقيقة
 - ٢- ثم وضعت الشرائح في الكحول 100% لمدة (3-5) دقائق
 - ٣- ثم وضعت الشرائح في الكحول 90% لمدة (3-5) دقائق
 - ٤- ثم وضعت الشرائح في الكحول 70% لمدة (3-5) دقائق
 - ٥- ثم وضعت الشرائح في ماء مقطر لمدة (3-5) دقائق
 - ٦- ثم وضعت في صبغة الهيماتوكسلين لمدة (20) دقيقة
 - ٧- ثم وضعت في الماء الجاري إلى أن يصبح لون الماء الجاري أزرق
 - ٨- ثم وضعت في صبغة الأبوزين لمدة (3-5) دقائق
 - ٩- ثم وضعت الشرائح في الكحول 70% لمدة (3-5) دقائق
 - ١٠- ثم وضعت الشرائح في الكحول 90% لمدة (3-5) دقائق
 - ١١- ثم وضعت الشرائح في الكحول 100% لمدة (3-5) دقائق
 - ١٢- ثم وضعت الشرائح في الكحول 100% لمدة (3-5) دقائق
 - ١٣- ثم وضعت الشرائح في محلولين للزايلول ولمدة (5) دقائق لكل محلول
 - ١٤- تم وضع غطاء للشريحة بأسرع وقت ممكن
- ومن ثم تم الفحص المجهرى، ودراسة التغيرات النسيجية للعينات

8-3 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

أُدخلت البيانات ونُظمت وفق برنامج Excel، كما تم اعتماد ذات البرنامج في إنشاء الرسوم والمخططات البيانية.

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار (24) عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way) لمقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها في اليوم (14) واليوم (28) للتجربة، وتم مقارنة متوسطات المجموعات المدروسة في اليوم (14) واليوم (28) باستخدام اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة Independent Samples T test، حيث اعتُبرت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) $(P < 0.05)$.

الفصل الرابع
النتائج
Results

4-النتائج Results :

1-4 دراسة قيم مُستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة

الجدول رقم (1) يبين تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقلة أمين الألانين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون

مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم UI/I		
القيم الطبيعية المرجعية (Petra, 2016) (27.4-72.2 UI/I)		
المجموعات	المتوسط الحسابي + الانحراف المعياري في اليوم 14	المتوسط الحسابي + الانحراف المعياري في اليوم 28
المجموعة A الشاهد	$72.01^c \pm 3.86$	$72.09^a \pm 2.08$
المجموعة B حقنت 0.5 ملغ/كغ إيفرمكتين	$148.00^b \pm 1.83$	$175.00^b \pm 11.40$
المجموعة C حقنت 1 ملغ/كغ إيفرمكتين	$232.25^a \pm 4.03$	$243.25^c \pm 4.19$

تدل الرموز a,b,c على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي ٢٤ SPSS حيث اعتُبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز * فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين المجموعات المدروسة في اليوم (14) و اليوم (28) من بدء التجربة باستخدام اختبار T ستودنت للعينات المستقلة Independent Samples T test في حال اختلافها ضمن نفس العمود وفي نفس المتغير.

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول رقم (1) أن حقن جرعتين من الإيفرمكتين بمعدل (0.5) ملغ/كغ بفاصل زمني سبعة أيام بين كل جرعة وأخذ عينات الدم في اليوم (14) من بدء التجربة، ووجدنا بالفحص وجود فروق معنوية ($P<0.05$) وارتفاع في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة B، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم في اليوم (14) من بدء التجربة ($IU/I(148.00 \pm 1.83)$ ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم في اليوم (14) من بدء التجربة ($IU/I(72.01 \pm 3.86)$)

إن حقن جرعتين من الإيفرمكتين بمعدل (1) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم بعد مرور (14) يوماً من بدء التجربة، أدى إلى حصول فروق معنوية ($P<0.05$) وارتفاع في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة C حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم ($IU/I(232.25 \pm 4.03)$ ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A

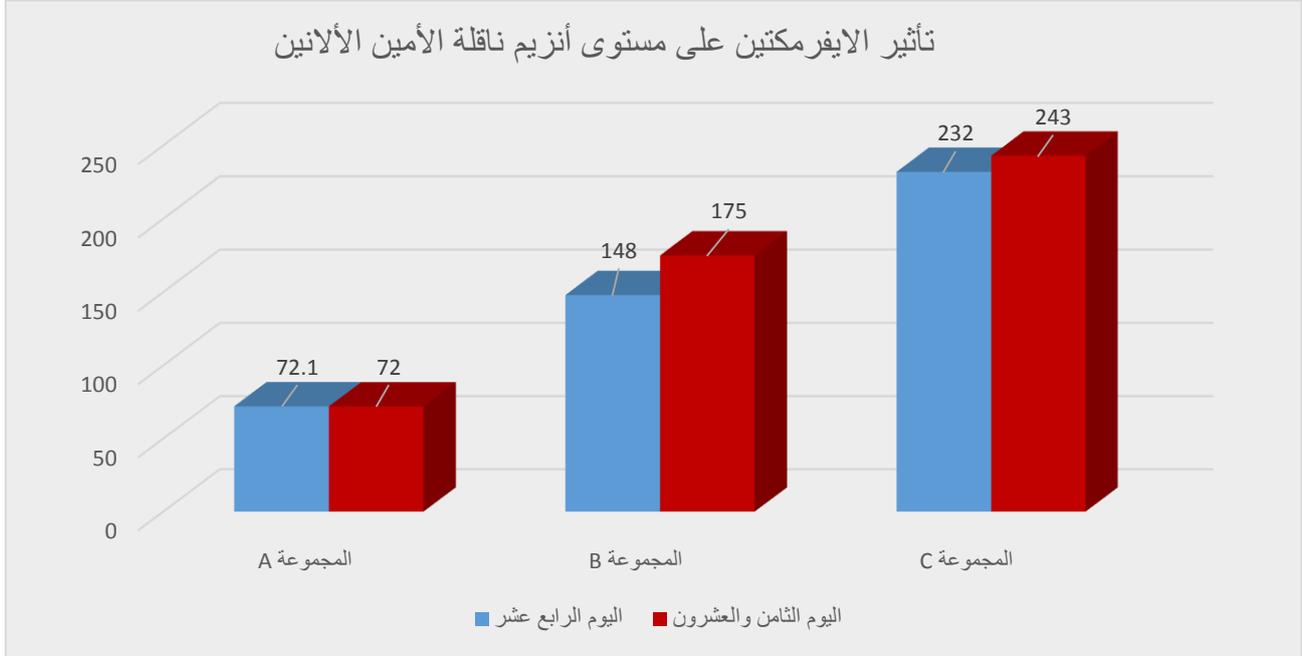
(الشاهد)، وتبين إن هناك فروق معنوية ($P<0.05$) وارتفاع في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة C التي أعطيت جرعة أعلى (1) ملغ وذلك بالمقارنة مع المجموعة B التي أعطيت الجرعة الأقل (0.5) ملغ. نلاحظ عند حقن جرعتين من الإيفرمكتين بمعدل ((0.5 ملغ /كغ وبمعدل (1) ملغ/كغ أدى إلى ارتفاع مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B و C بشكل معنوي ($P<0.05$) بالمقارنة مع مجموعة A الشاهد

وإن حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (0.5) ملغ /كغ كل أسبوع وأخذ عينات الدم في اليوم (28) من التجربة، أدى إلى ظهور زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة B، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (± 11.40 IU/ I(175.00 ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم ($IUI/ I(72.09 \pm 2.08)$)

وكذلك أن حقن أربع جرعات من الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (1) ملغ/كغ كل أسبوع وأخذ عينات الدم بعد مرور (28) يوم من بدء التجربة، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين لدى أرناب المجموعة C حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم ($IU/ I(243.25 \pm 1.94)$ ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم ($IUI/ I(72.09 \pm 0.082)$) وتبين من القيم التي حصلنا عليها من تحليل الدم لدى مجموعات التجربة حدوث ارتفاع معنوي

($P < 0.05$) لمستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B وC عند حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين بمعدل (0.5) ملغ /كغ أو 4 جرعات بجرعة (1) ملغ/كغ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد A

تأثير حقن الإيفرمكتين على مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين



المخطط رقم (1)

- 1- المجموعة: A حقنت ماء مقطر بمعدل (1) مل/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 2- المجموعة: B حقنت إيفرمكتين بمعدل (0.5) ملغ/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 3- المجموعة: C حقنت إيفرمكتين بمعدل (1) ملغ/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة

2-4 دراسة قيم مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة

الجدول رقم (2) يبين تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى ناقلة أمين الأسبارتات في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون

مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم UI/I

القيم الطبيعية المرجعية (10-78 UI/I) (Petra, 2016)

المجموعات	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في اليوم 14	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في اليوم 28
المجموعة A الشاهد	$56.00^c \pm 4.55^*$	$60.75^a \pm 0.96$
المجموعة B حقنت 0.5 ملغ/كغ إيفرمكتين	$105.75^b \pm 2.22^*$	$155.50^b \pm 2.08$
المجموعة C حقنت 1 ملغ/كغ إيفرمكتين	$241.50^a \pm 7.19^*$	$225.00^c \pm 2.94$

تدل الرموز a,b,c على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS ٢٤ حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز * فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين المجموعات المدروسة في اليوم (14) و اليوم (28) من بدء التجربة باستخدام اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة Independent Samples T test في حال اختلافها ضمن نفس العمود وفي نفس المتغير.

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول رقم (2) أن حقن جرعتين الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (0.5) ملغ/كغ، وأخذ العينات الدموية للتحليل المخبري بعد (14) يوم من بدء التجربة، أدى إلى حصول فرق معنوية ($P < 0.05$) في زيادة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرانب المجموعة B، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (105.75 ± 2.22) IU/ I ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرانب المجموعة A (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه

في بلازما الدم (56.00 ± 4.55) IU/ I . ولوحظ أن حقن جرعتين من الإيفرمكتين بمعدل (1) ملغ/كغ واخذ عينات الدم بعد (14) يوم من بدء التجربة، قد أدى إلى ارتفاع في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدى أرناب المجموعة C، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (241.50 ± 197) IU/ I ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) . تشير نتائج الدراسة الى وجود فروق معنوية (P<0.05) وارتفاع مستوى ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم عند أرناب المجموعة C بالمقارنة مع مستوى إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما دم أرناب المجموعة B بعد إجراء التحاليل الدموية في اليوم (14) من بدء التجربة.

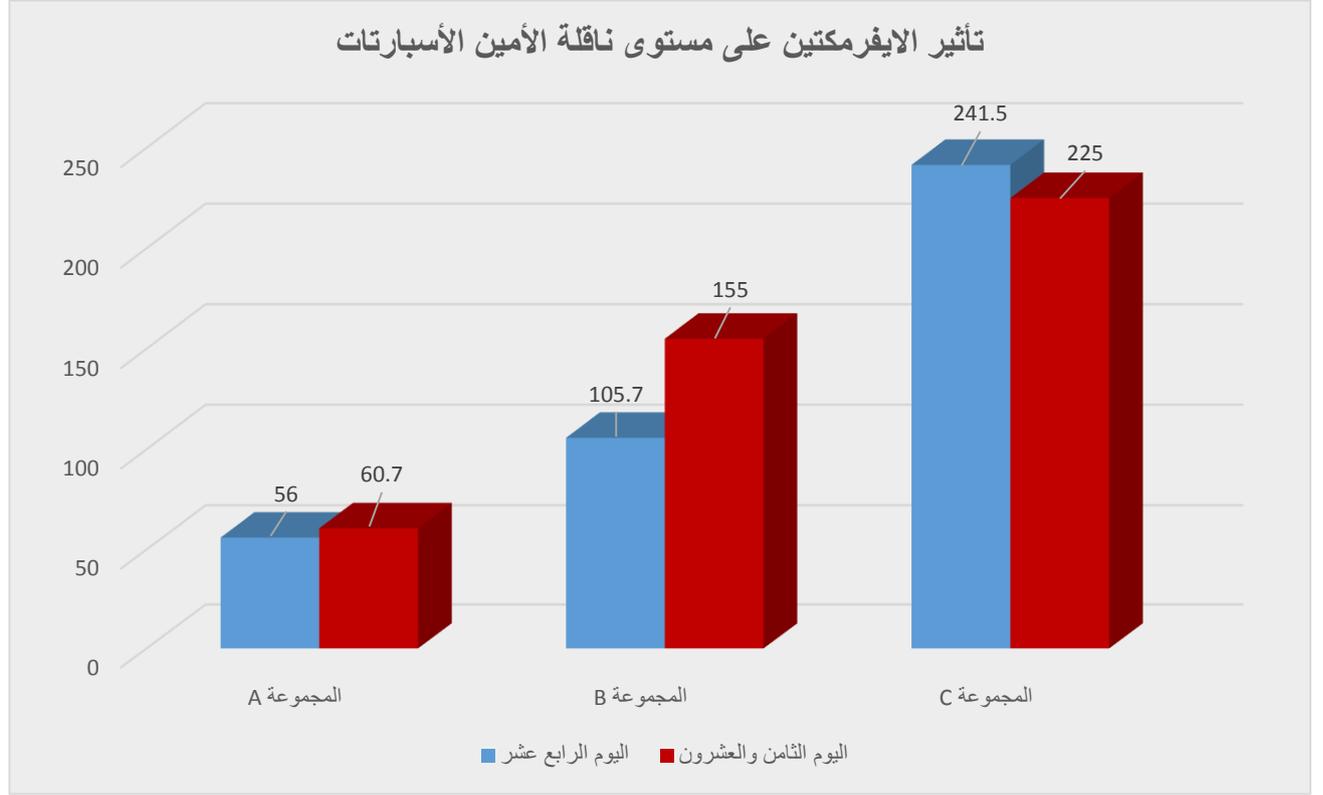
أن مقارنة مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B و C عند حقن الإيفرمكتين تحت الجلد بجرعة (0,5) ملغ/كغ وجرعة (1) ملغ /كغ على التوالي وأخذ العينات الدموية بعد (14) يوم من بدء التجربة وفحصها تبين وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) لناقلة أمين الأسبارتات بالمقارنة مع مجموعة الشاهد A

وفي الجدول رقم (2) يوضح أن حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين تحت الجلد بجرعة (0.5) ملغ/كغ كل أسبوع، وأخذ عينات الدم بعد مرور (28) يوم من بدء التجربة، أدى إلى زيادة معنوية (P<0.05) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدي أرناب المجموعة B، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (155. 50 ± 0.82) IU/ I ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) ، حيث بلغ مستواه في بلازما الدم (60.75 ± 0.96) IU/ I

وكذلك أيضا عند حقن الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (1) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم بعد مرور (28) يوم من بدء التجربة، أدى إلى ظهور ارتفاع معنوية (P<0.05) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات لدي أرناب المجموعة C، حيث بلغ مستواه في بلازما الدم (225.00 ± 2.94) IU/ I ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) ، حيث بلغ مستواه في بلازما الدم (60.75 ± 0.96) IU/ I

ومن خلال نتائج التحاليل المخبرية نلاحظ ارتفاع معنوي (P<0.05) لمستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B و C عند حقن الإيفرمكتين بجرعة (0.5) ملغ /كغ وجرعة (1) ملغ/كغ فكان مستواه في بلازما الدم في المجموعة C بعد (28) يوم من بدء التجربة هو (225.00 ± 2.94) IU/ I ، وذلك بالمقارنة مع مستواها في نفس اليوم لدى أرناب المجموعة B حيث بلغ متوسط مستواها في بلازما الدم (155. 50 ± 2.08) IU/ I

كما تؤكد التحاليل ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) لمستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B وC عند حقن الإيفرمكتين بجرعة (0.5) ملغ/كغ وجرعة (1) ملغ/كغ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد A



المخطط رقم (2)

- 1- المجموعة A: حقنت ماء مقطر بمعدل (1) مل/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 2- المجموعة B: حقنت إيفرمكتين بمعدل (0.5) ملغ/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 3- المجموعة C: حقنت إيفرمكتين بمعدل (1) ملغ/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة

3-4 دراسة قيم مُستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى الأرانب في مجموعات التجربة

الجدول رقم (3) يبين تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى الكرياتينين في اليوم الرابع عشر واليوم الثامن والعشرون

مستوى الكرياتينين في بلازما الدم mg/dl		
القيم الطبيعية المرجعية (0.83-1.9 mg/dl) (Petra, 2016)		
المجموعات	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في اليوم 14	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري في اليوم 28
المجموعة A الشاهد	*0.84 ^a \pm 0.01	1.22 ^a \pm 0.03
المجموعة B حقنت 0.5 ملغ/كغ إيفرمكتين	*1.27 ^b \pm 0.01	1.62 ^b \pm 0.08
المجموعة C حقنت 1 ملغ/كغ إيفرمكتين	*1.42 ^c \pm 0.04	1.70 ^c \pm 0.03

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول رقم (3) أن إعطاء جرعتين من الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (0.5) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم بعد مرور (14) يوم من بدء التجربة ، أدى إلى حصول فرق معنوية ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة B، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (1.27 ± 0.01 mg/dl) وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) ، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (0.84 ± 0.01 mg/dl). أن حقن جرعتين من الإيفرمكتين تحت الجلد بجرعة (1) ملغ/كغ، وأخذ عينات الدم للفحص بعد مرور (14) يوم من بدء التجربة، أدى إلى ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة C حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (1.42 ± 0.04 mg/dl) ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد).

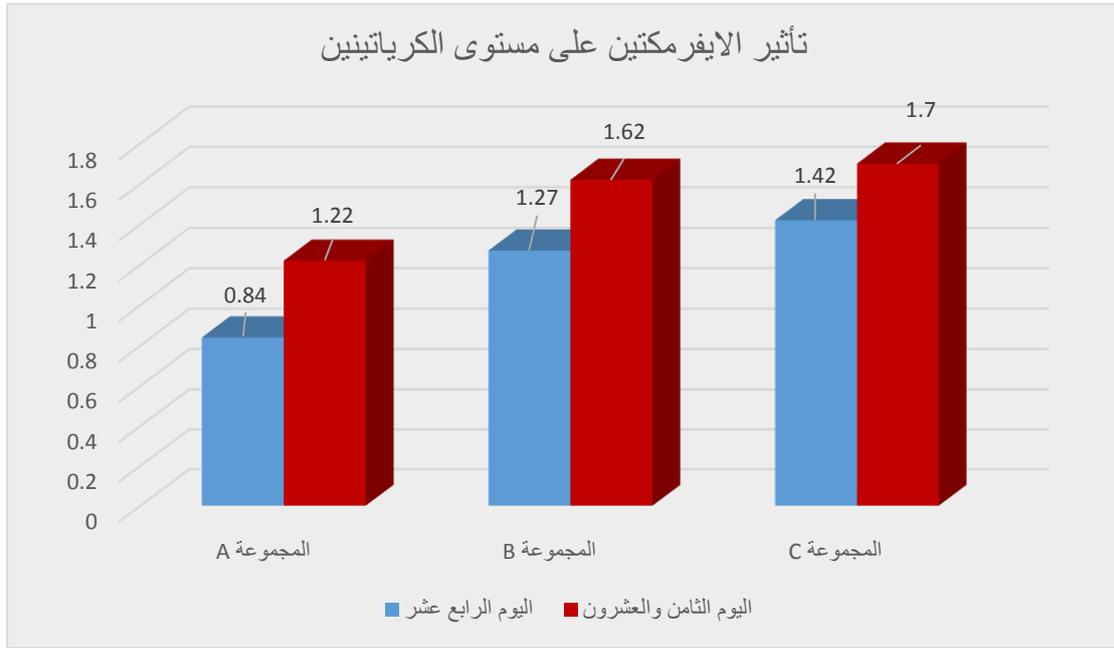
تشير نتائج الدراسة الى وجود فروق معنوية ($P<0.05$) في ارتفاع مستوى الكرياتينين في بلازما الدم عند أرناب المجموعة C بالمقارنة مع مستوى الكرياتينين في بلازما دم أرناب المجموعة B بعد إجراء التحاليل الدموية في اليوم (14) من بدء التجربة.

مما سبق تبين لنا أن مستوى الكرياتينين قد ارتفع بشكل معنوي ($P<0.05$) في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B و C سواء عند حقن الإيفرمكتين بجرعتين (0.5) ملغ /كغ أو بجرعتين (1) ملغ/كغ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد A

أظهرت نتائج التحاليل المبينة في الجدول رقم (3) وجود فروق معنوية ($P<0.05$) وارتفاع مستوى الكرياتينين لدى أرناب المجموعة B عند حقن 4 جرعات الإيفرمكتين تحت الجلد بمعدل (0.5) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم بعد (28) يوم من بدء التجربة، أدى إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) لمستوى الكرياتينين، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم

(1.62 ± 0.08) mg\dl ، وذلك بالمقارنة مع متوسط مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد) حيث بلغ (1.22 ± 0.03) mg\dl. ونلاحظ ارتفاع مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة C حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (1.71 ± 0.03) mg\dl ، وذلك بالمقارنة مع مستواه في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة A (الشاهد)، حيث بلغ متوسط مستواه في بلازما الدم (1.22 ± 0.03) mg\dl وعند حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين بفاصل زمني (7) أيام بين الجرعة و الأخرى تحت الجلد بمعدل (1) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم بعد مرور (28) يوم من بدء التجربة .

تبين أن هناك زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة C عند مقارنتها بالمجموعة B بعد (28) يوم بدء التجربة نلاحظ أن ارتفاع مستوى الكرياتينين في بلازما الدم لدى أرناب المجموعة B و C عند حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين بمعدل ((0.5 ملغ /كغ و جرعة (1) ملغ/كغ على التوالي وجود فروق معنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد A



المخطط رقم (3)

- 1- المجموعة A: حقنت ماء مقطر بمعدل (1) مل/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 2- المجموعة B: حقنت إيفرمكتين بمعدل (0.5) مل/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة
- 3- المجموعة C: حقنت إيفرمكتين بمعدل (1) مل/كغ كل أسبوع جرعة وأخذت عينات الدم في اليوم 14 واليوم 28 من التجربة

دراسة بعض القيم البيوكيميائية الدموية لدى أرانب مجموعات التجربة

تم دراسة هذه القيم بعد إعطاء جرعتين وبعد إعطاء أربع جرعات ومقارنتها مع القيم المرجعية الطبيعية

أظهرت نتائج الدراسة من خلال الجدول رقم (1) أن مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين قد ارتفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) في بلازما الدم لدى أرانب المجموعة B و C عند حقن الإيفرمكتين سواءً حقنت بجرعتين أو بأربع جرعات بمعدل ((0.5 ملغ/كغ أو بمعدل (1) ملغ/كغ وأخذ عينات الدم في اليوم (14) أو (28) من بدء التجربة وكان الارتفاع واضح عند مقارنته بالقيم الطبيعية المرجعية لأنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم عند الأرانب الطبيعية

(Petra, 2016) IU/l (27.4-72.2)

عند مقارنة القيم التي حصلنا عليها مع القيم الطبيعية المرجعية (10-78) IU/l (Petra, 2016) نلاحظ أن هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما دم الأرانب المجموعة B و C في اليوم (14) و (28) سواءً حقنت بجرعة (0.5) ملغ/كغ أو (1) ملغ/كغ

أشاره نتائج الجدول رقم (3) أن حقن الإيفرمكتين بجرعة (0.5) ملغ/كغ و (1) ملغ في المجموعات B و C، أدى إلى حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين في بلازما دم الأرانب في اليوم (14) و (28) من بدء التجربة، وذلك مقارنتها مع القيم الطبيعية المرجعية للكرياتينين في بلازما الدم عند الأرانب الطبيعية (0.83-1.9) mg/dl

(Petra, 2016)

4-4 متوسط أوزان حيوانات التجربة

الجدول رقم (4) يبين متوسط أوزان مجموعات الأرانب قبل بدء التجربة وبعد (14) يوم وآخر يوم في التجربة

المتغيرات المدروسة	أوزان اليوم الأول بالتجربة	أوزان بعد مرور ١٤ يوم على بدء التجربة	أوزان في يوم 28 من التجربة
المجموعات المدروسة	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
A	1092.63 ^a ±345.74	1117.50 ^a ±286.47	1186.00 ^a ±369.49
B	959.88 ^a ±203.40	965.13 ^a ±186.66	995.25 ^a ±149.60
C	1126.25 ^a ±241.76	1133.50 ^a ±195.09	1141.50 ^a ±202.72

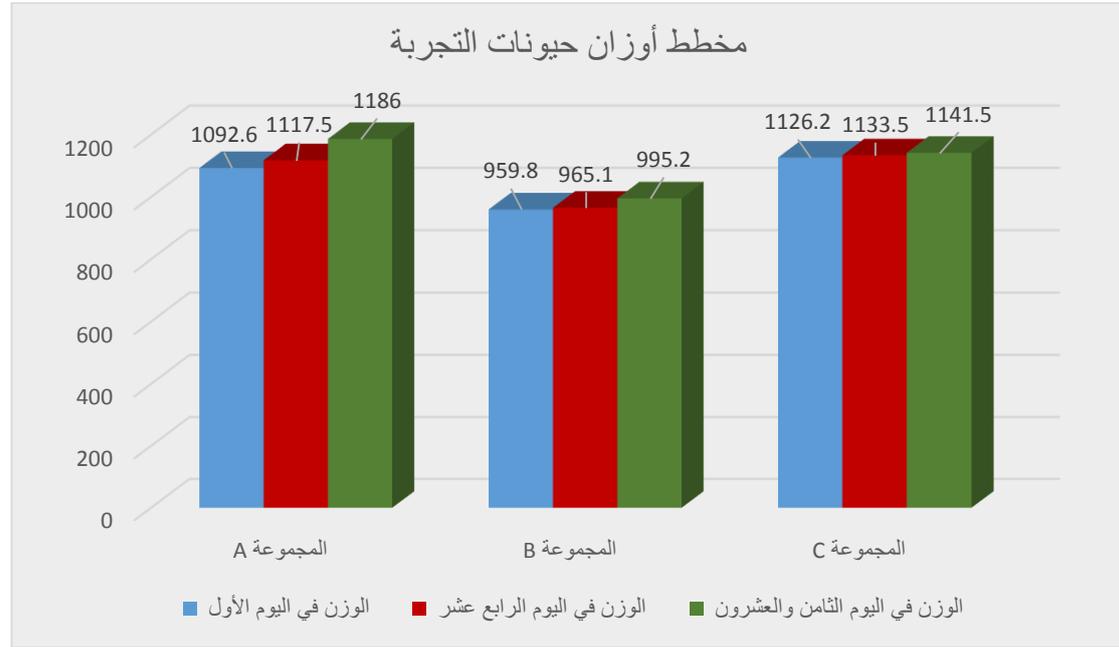
تدل الرموز a,b,c على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS ٢٤ حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$) لكل متغير مدروس على حدا.

أظهرت النتائج الموضح في الجدول رقم (4) أن متوسط أوزان أرانب المجموعة A التي حققت ماء مقطر أدى إلى حصول زيادة ($P<0.05$) في متوسط الأوزان، حيث بلغ متوسط الأوزان في اليوم الأول من التجربة (1092.63 ± 345.74) وبلغ متوسط زيادة الوزن في اليوم (14) من التجربة (1117.50 ± 286.47)، حيث بلغ متوسط الأوزان في اليوم (28) من التجربة (1186.00 ± 369.49)

بينت النتائج الدراسة رقم (4) أن متوسط أوزان أرانب المجموعة B التي حققت إيفر مكتين، أدى إلى حصول زيادة في الأوزان ($P<0.05$)، حيث بلغت متوسط الأوزان في اليوم الأول من التجربة (959.88 ± 203.40) وبلغ متوسط أوزانها في اليوم (14) من بدء التجربة (965.13 ± 186.66) وبلغ في اليوم (28) من التجربة (995.25 ± 149.66)

لقد أشارت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط أوزن أرانب المجموعة C التي حققت إيفرمكنين، أدى إلى حصول ارتفاع في الأوزان، حيث بلغ متوسط الأوزان في اليوم الأول من التجربة (1126.25 ± 241.76) وبلغ متوسط أوزانها في اليوم (14) من بدء التجربة (1133.50 ± 195.09) حيث بلغ في آخر يوم من التجربة (1141.50 ± 202.72)

المخطط رقم (4) يشير إلى مقارنة أوزان المجموعات في اليوم الأول وبعد (14) يوم وفي اليوم 28 من التجربة



5-4 الأعراض الإكلينيكية لدى مجموعات التجربة

4-5-1- المجموعة: A (1مل/كغ ماء مقطر

أبدت حيوانات المجموعة سلوكاً طبيعياً وبقيت الأرانب بكامل نشاطها ولم تظهر عليها أي أعراض إكلينيكية تذكر. كما هو موضح في الصورة رقم (5) و(6)

4-5-2- المجموعة: B (0,5ملغ/كغ إيڤرمكتين

لوحظت في اليوم الأول من التجربة بعض الأعراض بعد حقن الإيڤرمكتين تمثلت بألم، واستلقاء الحيوان على جانبه بضع دقائق، وتطورت الأعراض في الأسبوع الثاني من التجربة إلى اضطراب وقلق. ولوحظ في الأسبوع الثالث فقدان تدريجي للشهية وخمول ترافق مع انخفاض استهلاك العلف ومياه الشرب. وظهر في الأسبوع الرابع نعاس واضح على الأرانب وبدت أكثر ميلاً إلى الهدوء

3-5-4- المجموعة: C (1 ملغ/كغ إيڤرمكتين لوحظ بعض الأعراض الإكلينيكية على

الحيوانات في اليوم الأول بعد حقن الإيڤرمكتين تمثلت بألم شديد واستلقاء الأرانب على جانبها لبضع دقائق و خلل في التوازن وهذه يشير إلى أن المادة الدوائية أو المادة الحاملة للدواء تسبب تخرش الجلد ولوحظ في بداية الأسبوع الثاني تطور هذه الأعراض إلى فقدان شهية وانخفاض استهلاك مياه الشرب و خمول الأرانب وشاهدنا بعد ثلاثة أيام من تلقي الجرعة الثانية عودة النشاط الى المجموعة B قبل المجموعة C وهذا قد يدل على أن الجرعة الدوائية الكبيرة لها تأثير يكون أوضح من الجرعة الصغيرة، كما تطورت الأعراض السابقة في الأسبوع الثالث إلى اكتئاب وترنح ونعاس وميل الأرانب إلى الهدوء.



الصورة رقم (6)
إقبال على الطعام بشكل طبيعي



الصورة رقم (5)
نشاط طبيعي

1-6-4 التغيرات التشريحية العيانية بعد 14 يوماً من بدء التجربة
1-1-6-4 المجموعة: (A الشاهد)

تم إعدام الأرانب بالطرق الرحيمة بعد مرور 14 يوم من بدء التجربة وتلقيها جرعتين ماء مقطر بمعدل 1 مل/كغ وعند تشريحها وفحص الكبد والكلى، لم يلاحظ أية تغيرات عيانية، حيث كان القوام واللون طبيعيان كما في الصورة رقم (7) و (8) وأخذت العينات من الكبد والكلى للدراسة النسيجية

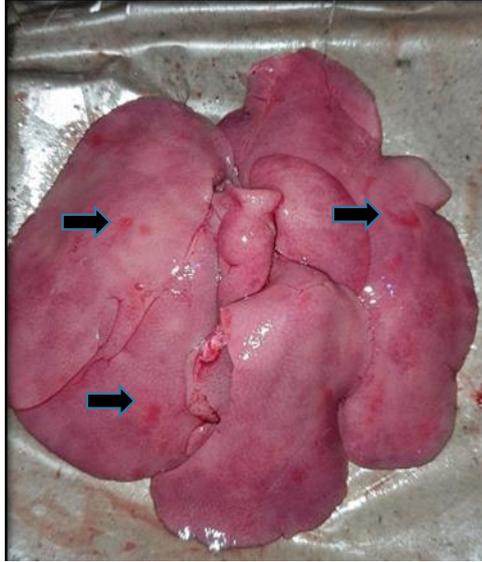


الصورة رقم (7) كبد أرنب



الصورة رقم (8) كلية أرنب

2-1-6-4 المجموعة: B التي حققت جرعتين إيفرمكتين بمعدل (0.5) ملغ /كغ كل جرعة
تم إعدام الأرانب بالطريقة الرحيمة بعد مرور 14 يوم من بدء التجربة، وعند نشرها شوهد احتقان
في بعض أجزاء الكبد وبهتان لونه، ولم يلاحظ أية تغيرات على الكلى، كما هو موضح في الصورة
رقم (9) و (10) وأخذت العينات من الكبد والكلى للدراسة المجهرية، أما في مكان الحقن فقد وجدنا
احتقان بعض الشعيرات الدموية مع وجود قرحة (ندبة) على السطح الخارجي للجلد



الصورة رقم (9) كبد أرنب
تشير الأسهم باللون الأسود على أماكن الاحتقان

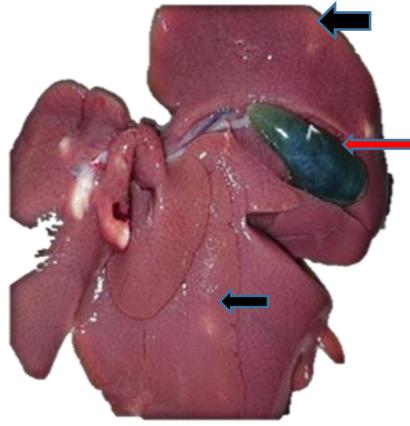


الصورة رقم (10) كلية أرنب

4-6-1-3 المجموعة C: التي حقنت جرعتين إيفرمكتين بمعدل (1 ملغ /كغ) كل جرعة

تم إعدام الأرانب بطريقة رحيمة بعد مرور 14 يوم من بدء التجربة وعند تشريحها وجدنا تضخم الحويصل الصفراوي وبؤر نخرية صغيرة في بعض أجزاء الكبد كما في الصورة رقم (11) أما عند فحص الكلى لم يلاحظ أية تغيرات عيانية، كما في الصورة رقم (12) وأخذت العينات من الكبد والكلى للدراسة النسيجية.

أما في أماكن الحقن فقد ظهرت قرحة (ندبة) على سطح الجلد الخارجي أما تحت الجلد فشاهد احمرار واحتقان بعض الشعيرات الدموية في مكان الحقن. كما في الصورة رقم (13)



الصورة رقم (11) كبد أرنب
يشير السهم الأحمر على تضخم الصفراء والأسهم باللون الأسود إلى مكان النخر



الصورة رقم (12) كلية أرنب
اللون طبيعي والقوام طبيعية ولم يلاحظ أي تغيرات نسيجية



الصورة رقم (13) سطح الجلد
يشير السهم إلى القرحة (الندبة) المتواجدة على السطح الخارجي للجلد

2-6-4 التغيرات التشريحية العيانية بعد 28 يوماً من بدء الحقن

1-2-6-4 المجموعة: A التي حققت أربع مرات ماء مقطر بمعدل (1 ملغ /كغ) كل جرعة

تم إعدام الأرانب بالطرق الرحيمة بعد مرور 28 يوم من بدء التجربة وعند تشريحها لم يتبين أي تغيرات عيانية على الكبد وكذلك على الكلى (الصورة رقم ٤ او 15) وأخذت العينات من الكبد والكلى للدراسة النسيجية



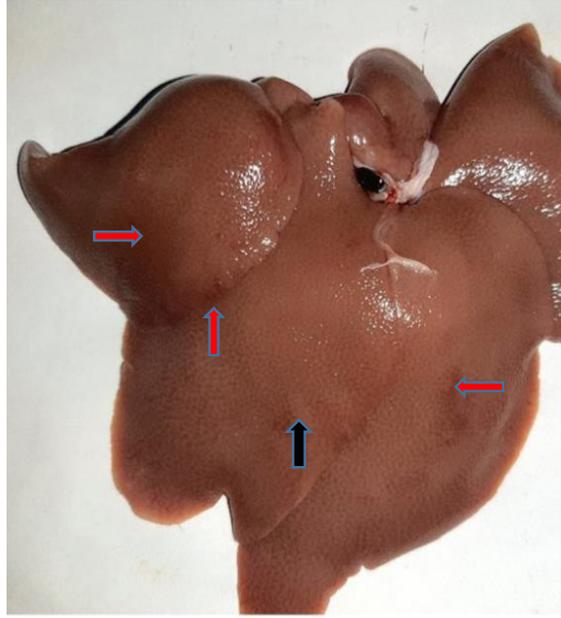
الصورة رقم (15) كلية أرنب



الصورة رقم (14) كبد أرنب

2-2-6-4 المجموعة B: التي حقنت أربع جرعات إيفرمكتين بمعدل (0.5 ملغ /كغ) كل جرعة تم إعدام الأرانب بالطرق الرحيمة بعد مرور 28 يوم من بدء التجربة وعند تشريحها وجدنا احتقان في بعض المناطق مختلفة من الكبد مع وجود بؤر نخرية منتشرة وتضخم الحويصل الصفراوي بشكل خفيف (الصورة رقم 16) كما وجدنا بعض البؤر النخرية على سطح الكلى. كما بالصورة رقم (17)

أما في أماكن الحقن فقد ظهر قرحة (ندبة) على سطح الجلد الخارجي أما تحت الجلد فشاهد احمرار واحتقان بعض الشعيرات الدموية مكان الحقن.

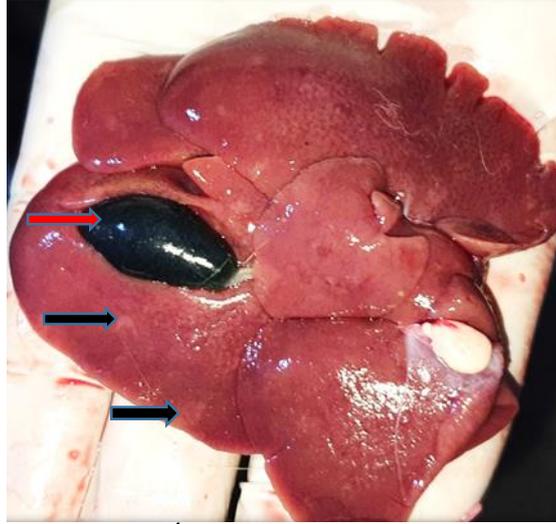


الصورة رقم (16) كبد أرنب
تشير الأسهم الحمراء إلى أماكن الاحتقان، والسهم الأسود إلى مكان النخر

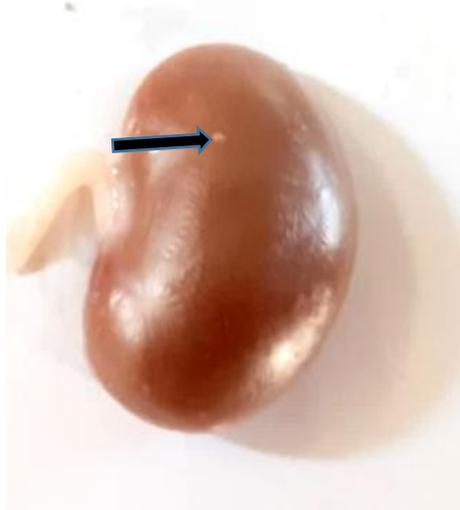


الصورة رقم (17) كلية أرنب
تشير الأسهم إلى أماكن النخر

3-2-6-4 المجموعة: C التي حقنت أربع جرعات إيفرمكتين بمعدل (1 ملغ /كغ) كل جرعة
تم إعدام الأرانب بالطريقة الرحيمة بعد مرور 28 يوم من بدء التجربة وعند تشريحها وجدنا ضخامة
واحتقان في الحويصل الصفراوي ووجدت بؤر نخرية منتشرة في بعض أجزاء الكبد ولوحظ أن
قوام الكبد أصبح هشاً وحوافه مشرشرة (الصورة رقم 18) أما عند فحص الكلى تبين أن هناك بؤر
نخرية (الصورة رقم 19) وأخذت العينات من الكبد والكلى للفحص المجهرى .



الصورة رقم (18) كبد أرنب
الأسهم السوداء تشير الى النخر، والسهم الأحمر يشير إلى امتلاء الحويصل الصفراوي بصورة
زائدة بالصفراء

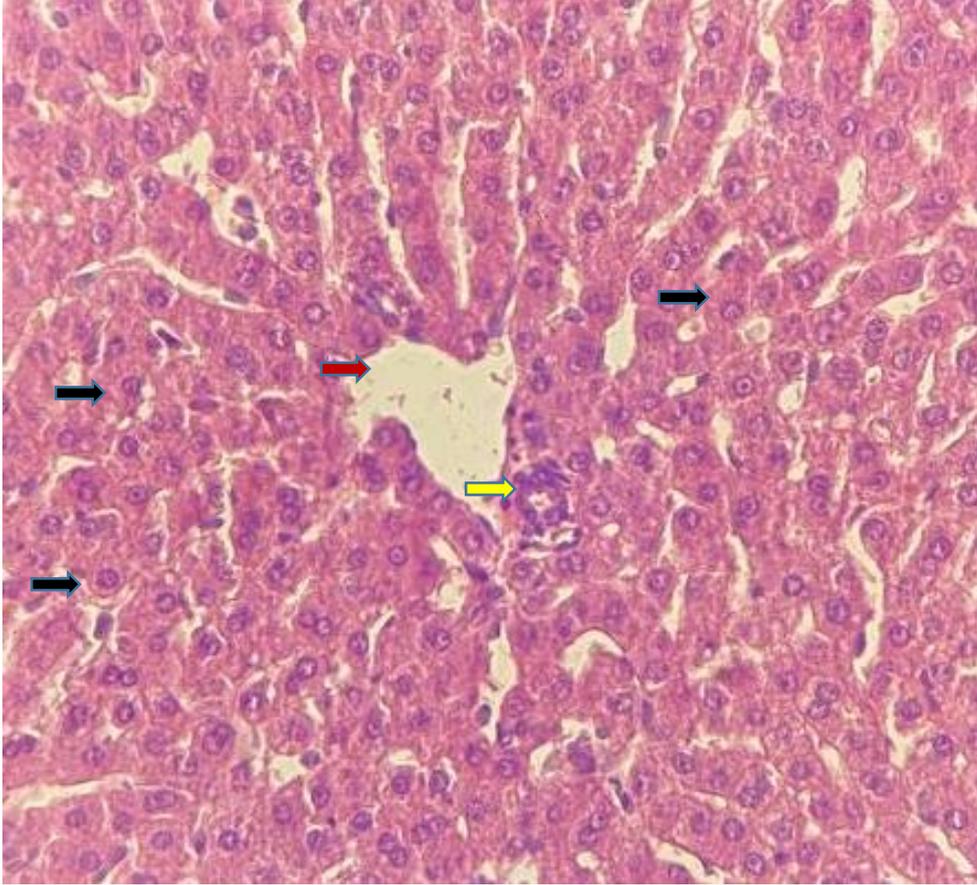


الصورة رقم (19) كلية أرنب
تشير الأسهم على بؤر النخر

1-7-4 دراسة التغيرات النسيجية بعد ١٤ يوماً من بدء التجربة:

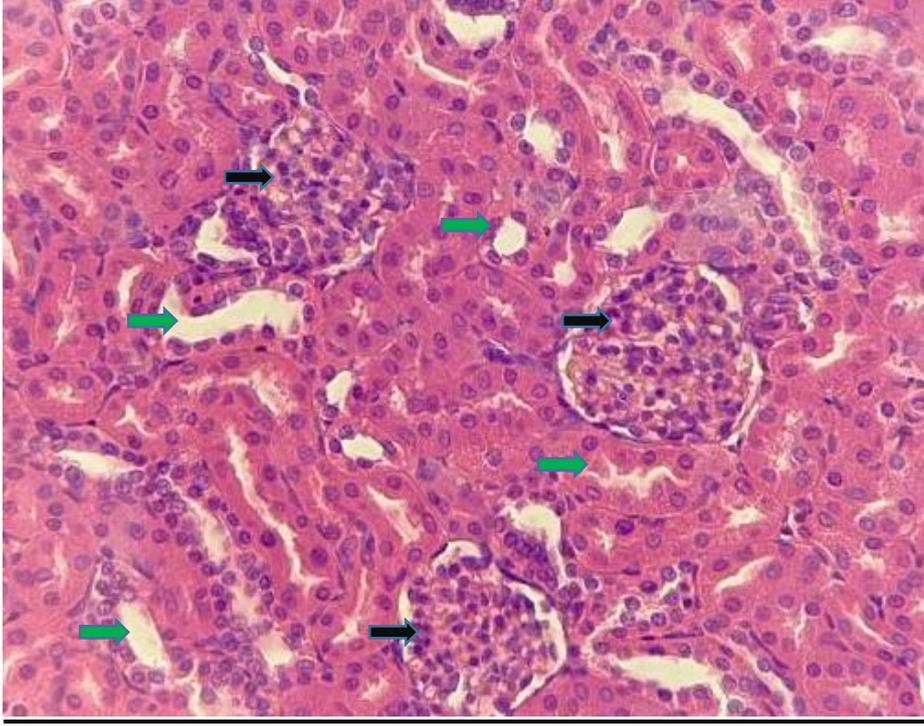
1-1-7-4 المجموعة: A التي حقنت جرعتين ماء بمعدل (1 مل /كغ)

عند فحص نسيج الكبد المأخوذ من أرناب المجموعة A التي حقنت ماء مقطر لم يلاحظ تغيرات نسيجية. كما هو موضح بالصور (20)



الصورة رقم (20) مقطع في نسيج الكبد الطبيعي
(H&E-40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرناب التي حقنت بماء مقطر، كان نسيج الكلى طبيعي والكبد الكلوية والأنابيب الكلوية ضمن الحدود الطبيعية، ولم يشاهد أي خلايا التهابية. كما هو موضح بالصور (21)



الصورة (21) مقطع في كلى

تنشر الأسهم باللون الأسود إلى الكيبب الكلوية، بينما الأسهم الأخضر على النبيبات الكلوية

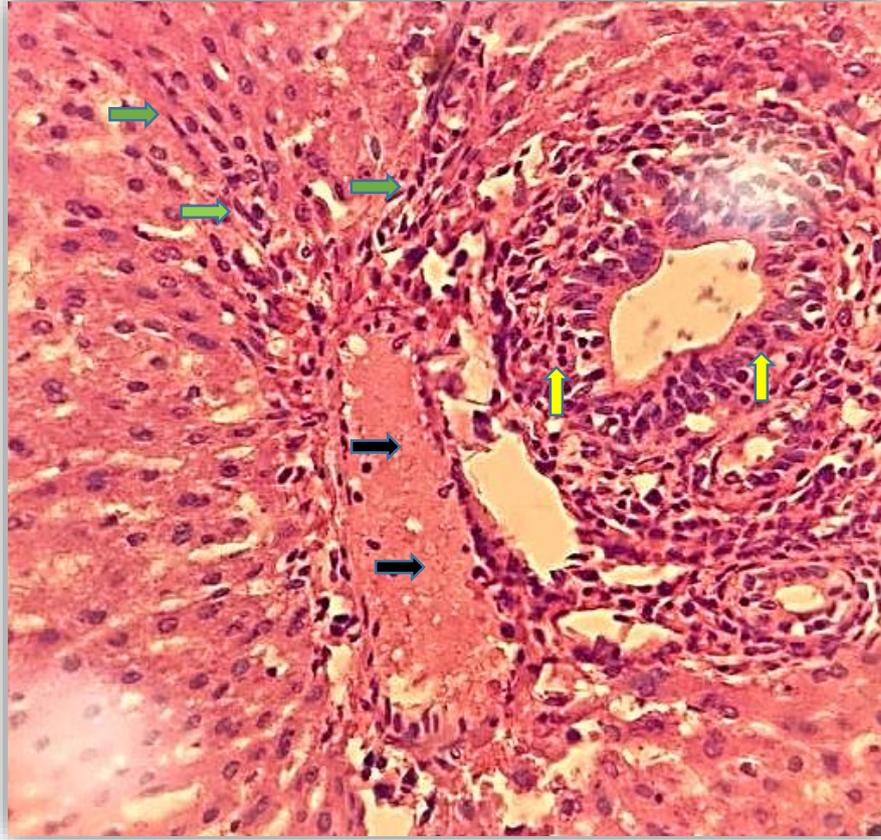
(H&E-40)

4-7-1-2 المجموعة: B التي حقنت (0.5)ملغ /كغ أخذت العينات بعد (14)يوم من بدء

التجربة

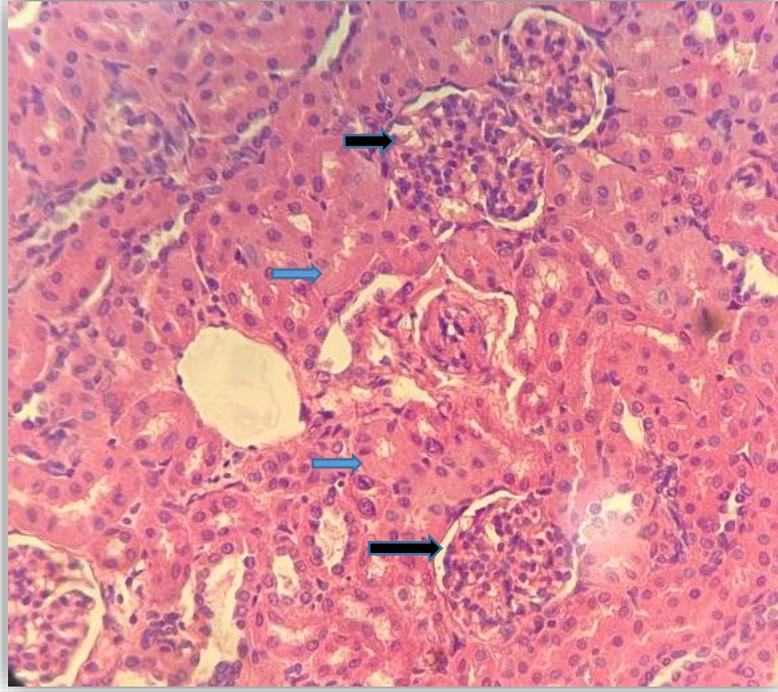
عند فحص نسيج الكبد المأخوذ من الأرانب التي حقنت بمستحضر الإيفرمكتين، وجد أن التغيرات النسيجية كانت على شكل احتقان ضمن الأوردة البابي ورشاحة التهابية حول القنوات

الصفراوية وفرط تنسج حول القنوات الصفراوية. كما هو موضح بالصور (22)



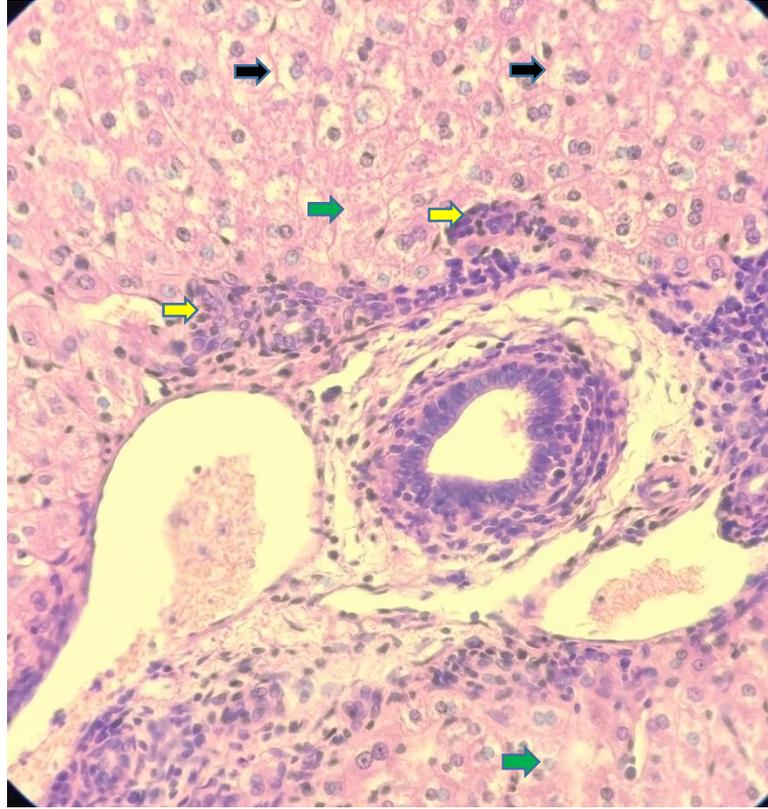
الصورة رقم (22) مقطع نسيجية في كبد أرنب
تشير الأسهم باللون الأسود إلى احتقان الوريد البابي والأسهم الخضراء إلى أماكن التليف
والسهم الأصفر إلى فرط تنسج القنوات الصفراوية
(H&E-40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذة من الأرانب التي حقنت بالإيفرمكتين بمعدل 0.5 ملغ /كغ، يلاحظ غياب الأنوية من ظهارة بعض النبيبات الكلوية، حيث كانت الكلب الكلوية ضمن الحدود الطبيعية وكذلك الأوعية الدموية. كما هو موضح (بالصور 23)



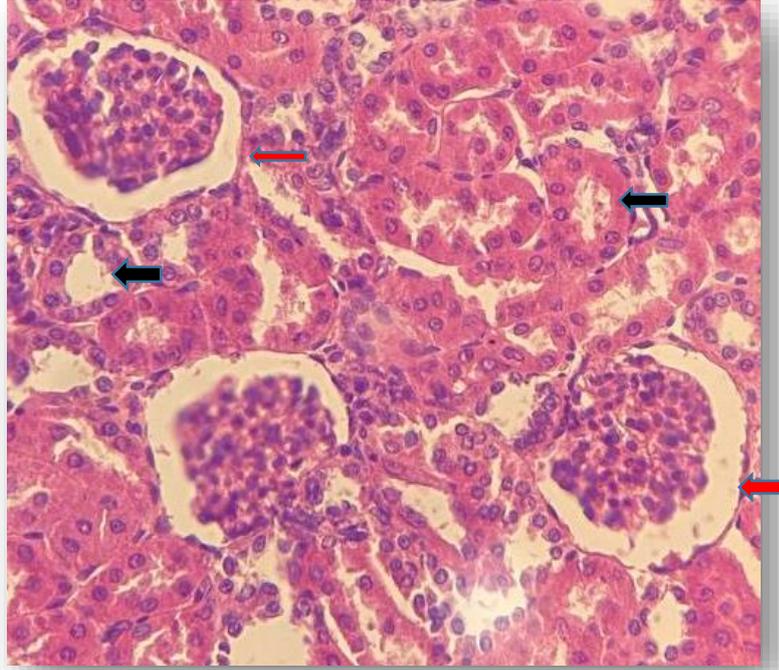
الصورة رقم (23) مقطع في كلى
تشير الأسهم باللون الأسود إلى الكيب الكلوية الطبيعية، بينما السهم باللون الأزرق إلى ظاهرة
النبيبات الكلوية الخالية من النوى
(H&E-40)

4-7-1-3 المجموعة: C (1 ملغ /كغ إيفرمكتين والتي حقنت جرعتين) أخذت العينات بعد 14 يوم من التجربة
عند فحص نسيج الكبد المأخوذ من الأرانب التي حقنت بمستحضر الإيفرمكتين، وجد أن هناك احتقان خفيف في الأوعية الدموية في بعض الشرايح النسيجية، كذلك تغيرات تنكسية كانت عبارة عن تورم غيمي، ولوحظ ارتشاح التهابي في بعض الأماكن في نسيج الكبد، ولوحظ أيضاً زوال النوى من بعض الخلايا في أماكن أخرى مما يشير إلى نخر النسيج، كما موضح بالصورة (24)



الصورة رقم (24) مقطع في كبد
يشير السهم الأخضر إلى النخر، الأسهم باللون الأسود إلى التتكس المائي، والسهم الأصفر إلى
الرشح الالتهابي،
(H&E x 40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب التي حقنت بمستحضر الابرهمكتين، لوحظ وجود
توسع محفظة بومان وضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وكانت أنابيب الكلية ضمن الحدود
الطبيعية وأوعية الدموية ضمن الحدود الطبيعية. كما هو موضح بالصور (25)

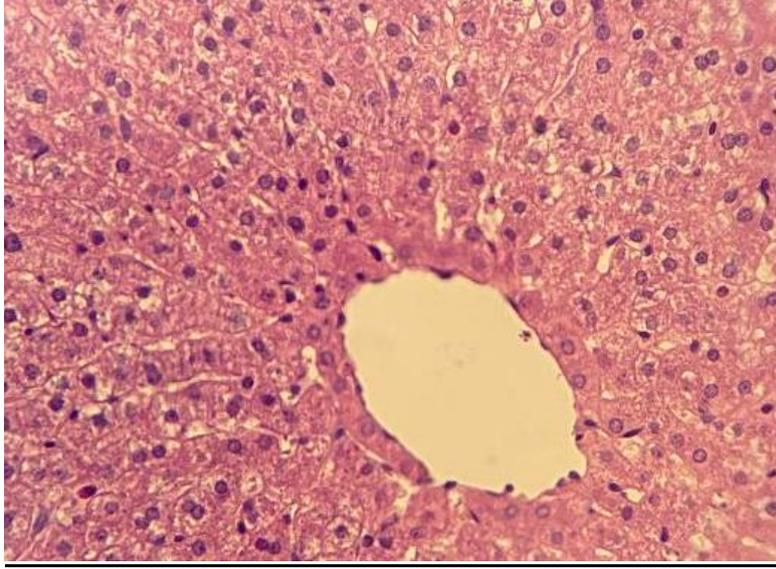


الصورة رقم (25) مقطع في كلي
تشير الأسهم الأسود إلى النبيبات الكلوية الطبيعية، وتشير الأسهم الحمراء إلى ضمور
النبيبات الكلوية
(H&E-40)

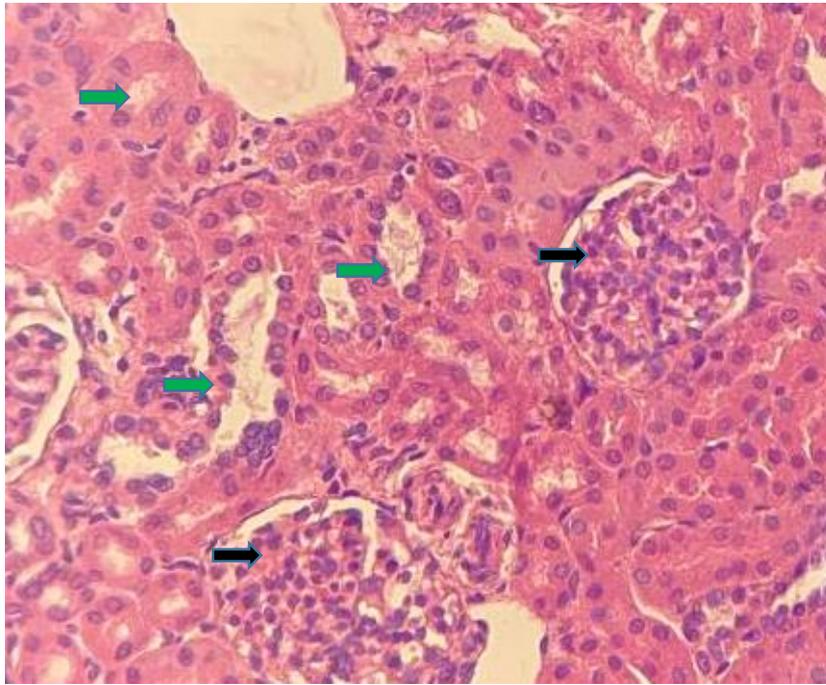
4-7-2 دراسة التغيرات النسيجية بعد ٢٨ يوماً من بدء التجربة

4-7-2-1 المجموعة: A التي حقنت (١مل/كغ) لمدة 28 يوم

عند فحص نسيج الكبد والكلى المأخوذ من أرناب المجموعة A التي حقنت ماء مقطر، لم يلاحظ تغيرات نسيجية لديه. كما هو موضح في الصورة رقم (26 و 27)



الصورة رقم (26)

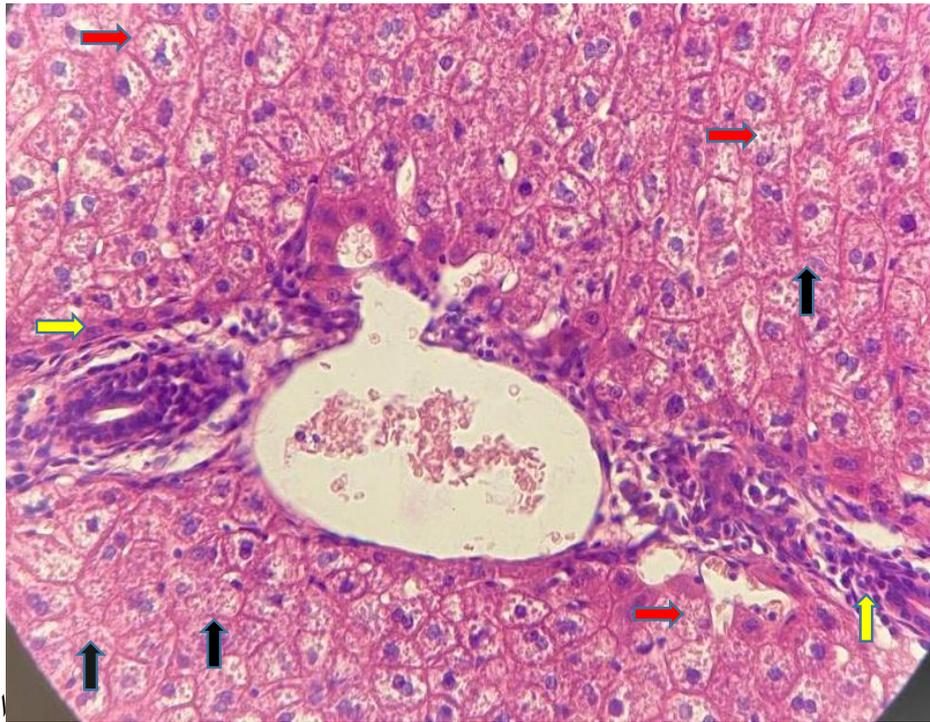


الصورة رقم (27)

تشير الأسهم باللون الأسود إلى الكبيبات الكلوية الطبيعية
والأسهم باللون الأخضر إلى النبيبات الكلوية الطبيعية

2-2-7-4 المجموعة: B التي حقنت (0.5 ملغ /كغ) لمدة (28)يوم

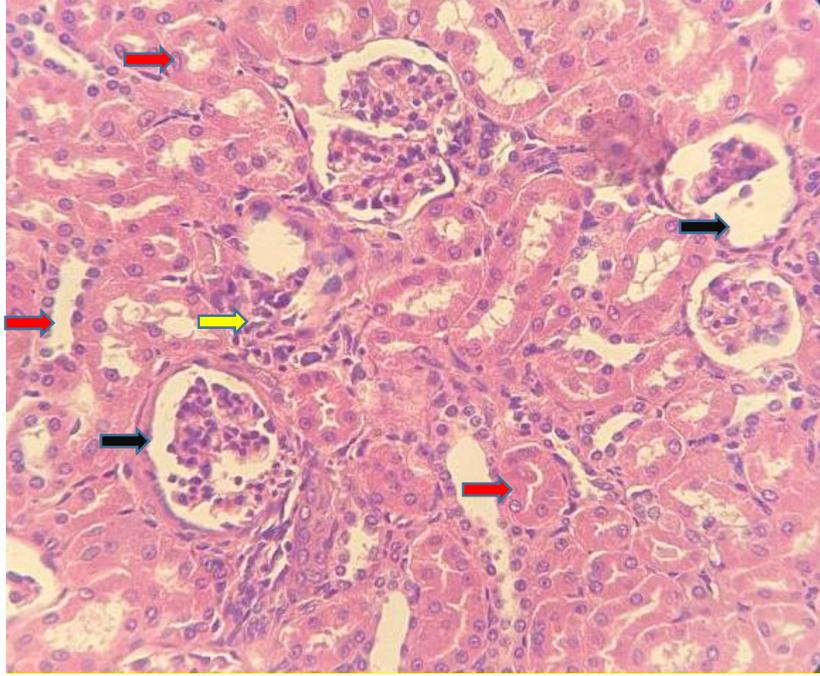
عند فحص نسيج الكبد المأخوذ من أرانب التي حقنت بمستحضر الإيفرمكتين، وجد أن التغيرات النسيجية كانت أكثر وضوحاً في هذه المجموعة عند حقنها أربع جرعات، حيث وجدنا احتقان وتوسع الأوردة المركزية وتليف يمتد بشكل جسور بين المسافات البابية وحول الفصوص الكبدية، وانصبغ النوى باللون الأزرق القاتم مما يشير إلى تكثف الكروماتين في الخلايا الكبدية، كما لوحظ وجود تنكس بروتيني وفجوي في الخلايا الكبدية. كما موضح في الصورة رقم (28)



الصورة رقم (28) مقطع نسيجي في كبد أرنب

تشير الأسهم باللون الأحمر إلى التنكس المائي وبروتيني والأسهم باللون الأصفر تشير إلى زيادة النسيج الضام حول الأقنية والأسهم باللون الأسود إلى بداية النخر في الخلايا الكبدية

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب التي حقنت بالإيفرمكتين، وجد ضمور في الكبيبات الكلوية (كبة مالبيكي) وتوسع محفظة بومان وكذلك ارتشاح خلوي في النسيج الخلالي الكلوي كما موضح في الصورة رقم (29)

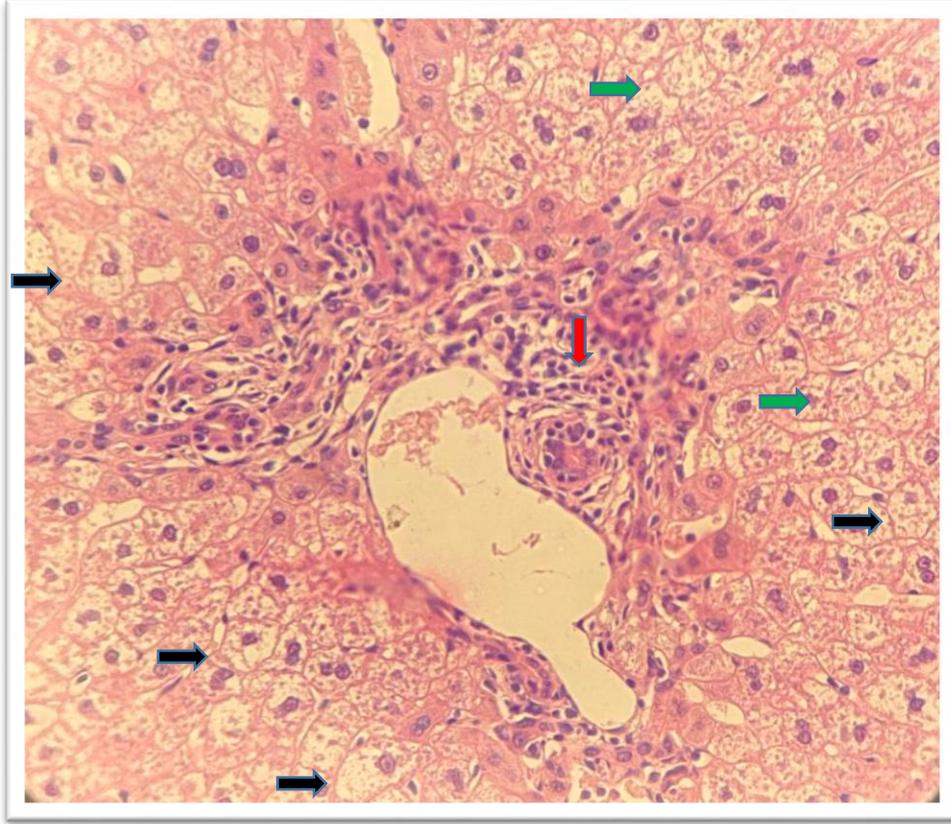


الصورة رقم (29)

تشير الأسهم باللون الأسود إلى ضمور في الكبيبة الكلوية وتوسع محفظة بومان، وتشير الأسهم باللون الأصفر إلى الرشح الخلوي، بينما تشير الأسهم باللون الأحمر إلى النبيبات الكلوية

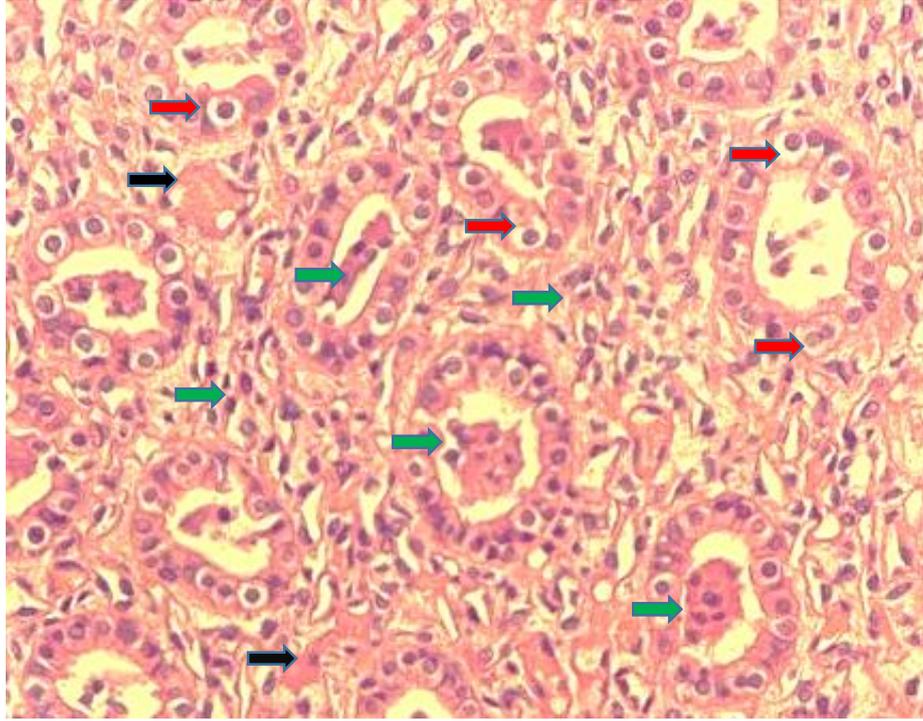
3-2-7-4 المجموعة: C التي حقنت (1 ملغ /كغ) لمدة ((28يوم

عند فحص نسيج الكبد المأخوذ من الأرانب التي حقنت بمستحضر الإيفرمكتين، وجد أن التغيرات النسيجية كانت أكثر وضوحاً، حيث ظهر تفجى في الخلايا الكبدية ونخر بؤري في بعض المقاطع النسيجية كما لوحظ وجود رشاحة التهابية، وتوسع في بعض فروع الوريد البابي ضمن المسافات البابية. كما هو موضح بالصور (30)



الصورة رقم (30) مقطع في كبد
تشير الأسهم باللون الأسود إلى التنكس المائي، بينما تشير الأسهم باللون الأحمر إلى الرشح
التهابي، والأسهم باللون الأخضر إلى أماكن النخر الخلوي
(H&E-40)

عند فحص نسيج الكلى المأخوذ من الأرانب التي حقنت بمستحضر الإيفرمكتين، وجد ضمور في الكبيبات الكلوية (كبة مالبيكي) وكذلك تراكم رشح التهابي في النبيبات الكلوية وظهور فجوات في هيولي الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية مما يشير إلى التنكس المائي، كما شوهد في بعض المقاطع النسيجية وجود نزف دموي في النسيج الخلالي كما هو موضح بالصورة (31)



الصورة رقم (31) مقطع في الكلى
تشير الأسهم الحمراء إلى التنكس المائي وتشير الأسهم باللون الأخضر إلى الرشح التهابي
وتشير الأسهم باللون الأسود إلى النزف
(H&E-40)

الفصل الخامس
المناقشة:
Discussion

5 - المناقشة Discussion

يقوم الكبد بدور مهم في استقلاب الأدوية (Poppers, 1980)، وتحويل المركبات الدوائية إلى مستقلبات تطرح بسهولة كبيرة من أماكن تخزينها أو أماكن تواجدها (Matthiessen et al., 1998)

تعد الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين ALT وناقلة أمين الأسبارتات AST من الأنزيمات التي تتواجد في الخلايا الكبدية، لكن أنزيم ناقلة أمين الألانين يعد أكثر نوعية من أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في تشخيص وتقييم الأذيات الكبدية، حيث يرتفع مستواه في بلازما الدم عند حدوث تآذي ونخر في الخلايا الكبدية (Meredith and Rayment, 2000).

1-5 تأثير مستحضر الإيفرمكتين على مستوى الأنزيمات ناقلة الأمين (الآلانين – الأسبارتات) في بلازما دم الأرانب

أشارت نتائج الدراسة التي قمنا بها إلى أن هناك ارتفاع واضح في مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين وناقلة أمين الأسبارتات بعد (14) يوم من حقن جرعتين من الإيفرمكتين، وكانت المجموعة التي حقنت الإيفرمكتين بمعدل 1ملغ /كغ تحت الجلد قد ارتفع لديها مستوى أنزيم ناقل أمين الألانين (ALT) في مصل الدم وبلغ (232.25± 4.03) IU / l أما أنزيم ناقلة أمين إسبارتات (AST) فبلغ (241.50^a±7.19) IU/ l ، وبالدراسة الإحصائية للمجموعة C كان هناك ارتفاع معنوي (P<0.05) بالمقارنة مع القيم الطبيعية والمجموعة الشاهد. مما تقدم نلاحظ أن الإيفرمكتين يؤدي إلى زيادة مستوى هذه الأنزيمات في مصل الدم مما يشير إلى تخرب نسبي في الخلايا الكبدية

أما بالنسبة للمجموعة A التي حقنت 1مل ماء مقطر، فإن مستوى نشاط أنزيم ناقلة الأمين الألانين بلغ (72.01 ±.86³) IU/ l ومستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات بلغ (65.00 ± 4.55) IU / l في مصل الدم ولم تبدي تغيرا في مستواه وكانت ضمن الحدود الطبيعية بالمقارنة مع القيم الطبيعية المرجعية لأنزيم ALT (72.2-27.4IU/l) -AST (10 - 78 IU/l) ، (Petra, 2016) مما يشير إلى عدم تأثير الخلايا الكبدية بحقن الماء المقطر على عكس الإيفرمكتين .

لقد أثبتت نتائج هذه الدراسة في المجموعة التي حقنت 0.5 ملغ/كغ بالإيفرمكتين تحت الجلد ، أن هناك زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية (AST-ALT) وكانت هذه القيم مرتفعة بشكل ملحوظ في المجموعة B حيث وجدنا ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى الأنزيمات ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم بعد (14) يوم من بدء التجربة حيث بلغ (148.00 ± 1.83) IU/l وكذلك الأمر ارتفع مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما

الدم بشكل معنوي ($P < 0.05$) بعد (14) يوم من بدء التجربة (بعد حقن جرعتين) وبلغ $IU/I(105.75+2.22)$ ،

لقد أكد الباحثان (ElShaieb and Mohamed, 2000) في دراستهم على ذكور الأرانب الناضجة أن إعطاء ثلاث جرعات من الإيفرمكتين حقنا تحت الجلد بجرعة 0.4 ملغ / كغ بفواصل زمني أسبوع بين الجرعة و الأخرى أدى الى ارتفاع مستويات (AST ، ALT) في مصل الدم وارتفاع إنزيم الفوسفات القلوي (ALP) حيث يشير ارتفاع هذه الأنزيم إلى تلف في الكبد أو إصابة الكبد بأمراض وانسداد القنوات الصفراوية .

كما أشارت نتائج دراستنا إلى أن مستوى نشاط الأنزيمات الكبدية (AST-ALT) في المجموعة التي حقنت مستحضر الإيفرمكتين بجرعة 1ملغ /كغ تحت الجلد بعد 28 يوم من إعطاء الجرعة الأولى (بعد حقن ٤ جرعات)، كان مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم $IU/ I (243.25 \pm 19.4)$ ، أما أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات فكان $IU/ I (225.00 \pm 9.42)$ ، أي أ، هناك ارتفاع ملحوظ في نسبة هذه الأنزيمات.

وفي المجموعة C لوحظ ارتفاع هذه النسب بشكل معنوي ($P < 0.05$) بالمقارنة مع القيم المرجعية، أما بالنسبة لمجموعة A التي حقنت 1ملغ ماء مقطر (٤ جرعات) فإن مستوى نشاط أنزيم ناقلة الأمين الألانين $IU/ I(72.09 \pm 0.082)$ وأنزيم ناقلة أمين إسبارتات $IU / I(60.75 \pm 0.96)$ فكانت ضمن الحدود الطبيعية بالمقارنة مع القيم المرجعية الطبيعية حيث كانت القيم الطبيعية لأنزيم ناقلة الأمين الألانين $IU/I (72.2-27.4)$ وأنزيم ناقلة أمين إسبارتات $IU/I(78-10)$ (Petra, 2016)

كما أثبتت نتائج هذه الدراسة أن المجموعة التي حقنت 0.5 ملغ/كغ بالإيفرمكتين تحت الجلد قد أظهرت زيادة في مستويات الأنزيمات الكبدية (AST-ALT) وكانت هذه القيم مرتفعة بشكل ملحوظ في المجموعة B بشكل معنوي ($P < 0.05$) في مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في بلازما الدم بعد (28) يوم من بدء التجربة+ $IU/I (175.00 11.40)$ وكذلك الأمر قد ارتفع بشكل معنوي ($P < 0.05$) مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في بلازما الدم بعد (28) يوم من بدء التجربة $IU/I(155.50 \pm 2,08)$.

واتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج الباحث (Chahrazed, 2020) الذي أشار إلى أن إعطاء الإيفرمكتين للأرانب بجرعات عالية قد أدى إلى زيادة معنوية في مستوى أنزيمات الكبد ناقلة أمين الألانين وناقلة أمين الأسبارتات وأنزيم ناقلة الببتيد غاما غلوتاميل (GGT) بعد 14 و 21 يوم من بدء التجربة

وعند مقارنة المجموعات C و B مع المجموعات A لوحظ أن المجموعات التي حققت مستحضر الإيفرمكتين كان لديها ارتفاع واضح في مستوى كل من ناقلة أمين الأنين وناقلة أمين إسبارتات في بلازما الدم، بينما كان مستوى نشاط أنزيمات الكبد ضمن الحدود الطبيعية لدى المجموعة الشاهد التي حققت ماء مقطر وهذا يفسر عدم تأثير جرعات الماء المقطر على أنزيمات الكبد وتأثير الإيفرمكتين على الخلايا الكبدية وزيادة مستوى الأنزيمات.

أما بالنسبة لتفسير الزيادة في مستوى أنزيمات الكبد في المجموعة C و B قد يكون ناجم عن قلة الأوكسجين في نسيج الكبد، كما أن أي أذية كبدية تؤدي إلى ارتفاع مستوى نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم (Center, 1993) كما يمكن تفسير ارتفاع مستوى أنزيمات (ALT-AST) هو نتيجة لإصابة الخلايا الكبدية بأذى ما وهناك تغيرات نوعية وكمية بتخليق البروتين (إعادة تركيب الأحماض الأمينية البسيطة) وتدل هذه الزيادة على خلل في وظائف الكبد وانخفاض الألبومين بالدم نتيجة اضطراب عمل الكبد (Ogueji et al., 2020). ومن خلال الدراسة يمكن أن نستنتج أن ارتفاع مستوى أنزيمات الكبد (ALT-AST) كان نتيجة إعطاء جرعات عالية من الإيفرمكتين ولمدة طويلة وهذه الزيادة تشير إلى تراجع وظائف الكبد كما أشارت بعض الدراسات المرجعية.

5-2 تأثير الإيفرمكتين على مستوى الكرياتينين في بلازما دم الأرانب:

يتم قياس مستوى الكرياتينين من أجل تحديد معدل الترشيح الكبيبي (El-Wessemy, 2008) تبين من خلال دراستنا أن قيمة الكرياتينين في المجموعات التي حققت ماء مقطر طول فترة التجربة كانت طبيعية عند تلقي جرعتين ماء مقطر بفاصل زمني (7) أيام بين كل جرعة، بينما أظهرت ارتفاع بسيط في قيمة الكرياتينين مقارنة مع القيم المرجعية بعد تلقي أربع جرعات ماء مقطر بفاصل زمني (7) أيام بين الجرعة والأخرى، وشهدت قيم الكرياتينين زيادة واضحة في بلازما دم أرانب المجموعات التي حققت مستحضر الإيفرمكتين بجرعات عالية.

وكانت أعلى قيمة في بلازما دم أرانب المجموعة C في اليوم 28 من بدء التجربة بعد حقن 4 جرعات من الإيفرمكتين حيث بلغت قيمة الكرياتينين (1.70 ± 0.03) mg/dl، كما أدى حقن الإيفرمكتين بجرعة (1) ملغ/كغ إلى ارتفاع مستوى الكرياتينين بشكل معنوي ($P < 0.05$) في اليوم (14) من بدء التجربة حيث بلغ مستوى تركيزه (1.42 ± 0.04) mg/dl بعد حقن جرعتين من الإيفرمكتين.

كما أدى حقن الإيفرمكتين بجرعة 0.5 ملغ/كغ إلى زيادة مستوى الكرياتينين بشكل معنوي ($P < 0.05$) في بلازما دم أرانب المجموعة B في اليوم (14) من التجربة، حيث بلغ (1.27 ± 0.01) mg/dl ونلاحظ أن نتائج هذه الدراسة قد توافقت مع نتائج دراسة الباحث

(Zaied .2004) الذي أكد أن حقن الإيفرمكتين للجرذان تسبب في زيادة معنوية وارتفاع واضح في مستوى الكرياتينين في مصل الدم.

وكذلك توافقت نتائج دراستنا مع نتائج الباحث (Khawla et al., 2016) الذي أشار الي زيادة مستوى الكرياتين في دم الحيوانات المعالجة بالإيفرمكتين وقد سببت هذه الزيادة تسمم كلوي، وخلل في وظائف الأنابيب الكلوية وانخفاض الرشح الكبيبي.

لقد أظهرت نتائج دراستنا أن مستوى الكرياتينين في بلازما دم الأرانب في اليوم (28) بعد حقن الإيفرمكتين ارتفاع معنوي في مستواه في المجموعة C مقارنة مع القيم المرجعية حيث بلغ مستوى تركيزه في المجموعة C (1.70 ± 0.03) mg\dl بينما كان مستواه في بلازما دم أرانب المجموعة B في اليوم (28) (1.62 ± 0.08) mg\dl. نرى أن نتائج هذه الدراسة وافقت نتائج الباحث (Selvakumar et al., 2013) الذي أشار إلى أن تكرار جرعات الإيفرمكتين لمدة أربع أسابيع يسبب انخفاض تدفق الدم الكلوي مع ارتفاع تركيز الكرياتينين في بلازما الدم عند الحيوانات المعالجة به، وهذا قد يضعف الوظيفة الإفرازية للكلية مما يؤدي إلى ضعف الرشح الكبيبي، أما من خلال النتائج التي توصلنا إليها وجدنا أن تأثير الإيفرمكتين كان طفيفا على مستوى الكرياتينين لأن الإيفرمكتين يصل الى الكلية بكمية قليلة، علما أنه يتم التخلص من الإيفرمكتين بشكل رئيسي عن طريق البراز بنسبة (90%) وبنسبة (2%) أو أقل عن طريق البول

(Al-Jassim et al., 2016) ، وبما أنه كان هناك ارتفاع في نسبة الكرياتينين في مجموعات الشاهد بنسبة قليلة مقارنة مع ارتفاعه بالمجموعات التي حقنت إيفرمكتين قد يكون هذا الارتفاع ناتج عن الإجهاد مما أدى لارتفاع الكرياتينين، حيث بلغ مستواه في المجموعة A (1.22 ± 0.03) mg\dl .

إن ارتفاع مستوى الكرياتينين في مصل دم الأرانب التي حقنت مستحضر الإيفرمكتين في هذه الدراسة قد يكون دليل على ضعف وظائف الكلى وهو مؤشر على تعرض الكلى للسمية التي سببت انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي مما أدى إلى ارتفاع الكرياتينين وتراكمه في بلازما دم الأرانب.

3-5 الأعراض الإكلينيكية

أظهرت هذه الدراسة أن جميع الأعراض التي ظهرت على الأرانب كانت أعراض عامة ومنها ألم وصراخ أثناء حقن الإيفرمكتين تحت الجلد ويعتقد أن سبب الألم والصراخ إن المادة الدوائية أو المادة الحاملة للدواء تسبب تخريش الجلد ولم يتسنى لنا معرفة المادة المخرشة ، ومن الأعراض أيضا خمول وفقدان شهية وانخفاض شرب المياه و استهلاك العلف وهذه النتائج توافق نتائج الباحث (Agarwal et al., 1998) الذي اثبت انخفاض استهلاك

العلف وشرب المياه وقلة النشاط والخمول عند إعطاء جرعات عالية من الإيفرمكتين، وبينت هذه الدراسة أن هناك اكتئاب وترنج ونعاس وميل الأرانب إلى الهدوء التام وهذا يشير كما نعتقد إلى التأثير العصبي المهدئ للإيفرمكتين.

كانت نتائج دراستنا موافقة لنتائج الباحثين (Lankas et al., 1997) اللذين أشاروا إلى أن إعطاء جرعات عالية من الإيفرمكتين أدى إلى ظهور مجموعة من الأعراض السريرية كالإسهال والاكتئاب والترنج والنعاس في بعض حيوانات التجربة، وكانت أكثر الأعراض مشاهدة هي الاضطرابات العصبية نتيجة تأثير المادة الدوائية على الجهاز العصبي.

ومن النتائج التي توصلنا إليها تبين أن الإيفرمكتين له تأثير واضح في الجهاز العصبي من خلال الأعراض الجانبية التي ظهرت على الحيوانات التي تلقت جرعات عالية من الإيفرمكتين واتفقت هذه النتائج مع الباحثين (Trailovic et al., 2011) عندما وجدوا في دراستهم إن أكثر الأعراض السائدة للحقن بالإيفرمكتين في الحيوانات المنزلية والبرية هي اضطرابات الجهاز العصبي المركزي وأحيانا غيبوبة وكثيراً ما تؤدي إلى الوفاة.

تبين لدينا من خلال النتائج التي توصلنا إليها إلى أن الإيفرمكتين لا يسبب انخفاض في الوزن كما هو موضح في الجدول رقم (4) وهذه النتائج لم تتوافق مع نتائج الباحث

(Costa, 2008) الذي أشار إلى أن إعطاء الإيفرمكتين بشكل يومي للفئران لمدة 95 يوم أدى إلى انخفاض وزن بنسبة % 29 ولم تظهر أية أعراض جانبية على الفئران. وكذلك اختلفت نتائج هذه الدراسة مع دراسة الباحثان (Zaied and Wains, 2004) اللذين أشاروا إلى أن حقن الإيفرمكتين بجرعة 0.3 ملغ /كغ قد أدى إلى انخفاض واضح في وزن الأرانب والفئران التي كانت تتلقى العلاج باستمرار بمستحضر الإيفرمكتين، يمكن أن نفسر هذه الاختلافات في النتائج إلى اختلاف الجرعات واستمرار إعطائها وإلى اختلاف حيوانات التجربة.

4-5 التغيرات التشريحية العيانية

لقد أظهرت نتائج هذه الدراسة عند إجراء الفحص العياني لكبد وكلى المجموعة A بعد تلقي جرعتين وتلقي أربع جرعات من الماء المقطر لم تؤثر على الكبد والكلى وكان المظهر الطبيعي من حيث الحجم واللون. ولكن عند دراسة الصفة التشريحية العيانية لأرانب المجموعة B التي تلقت جرعتين لوحظ احتقان في أجزاء مختلفة من الكبد وكان لون الكبد باهتاً، وكذلك وجد تغيرات واضحة بعد حقن الأرانب بأربع جرعات من الإيفرمكتين تمثلت هذه التغيرات باحتقان في بعض مناطق الكبد ووجود بؤر نخرية منتشرة وتضخم الحويصل الصفراوي، أما عند فحص الكلى لوحظ وجود بؤر نخرية لدى الأرانب التي تلقت أربع جرعات.

نلاحظ أن هذه النتائج تتوافق مع نتائج الباحثين (Mohammed and Suhaib, 2021) حيث أشاروا إلى ظهور تغيرات عيانية على الكبد حيث كان أحمر بني الى داكن اللون وملمسه هش ووجود بؤر نخرية منتشرة واحتقان ونزف حبري.

وبينت نتائج الدراسة التشريحية في المجموعة C عند حقنها جرعتين لوحظ تغيرات عيانية على الكبد تمثلت بتضخم الحويصل الصفراوي وبؤر نخرية صغيرة في بعض أجزاء الكبد ولوحظ أيضا أن الأرانب التي تلقت أربع جرعات أصبح قوام الكبد هش وحوافه مشرشرة أما بالنسبة للكلى لم يلاحظ تغيرات عيانية في بداية التجربة بينما لوحظ بؤر نخرية على سطح الكلية في الأرانب التي تلقي أربع جرعات من الإيفرمكتين

يمكن أن نفسر وجود تغيرات واضحة على الكبد مقارنة مع التغيرات التي ظهرت على الكلى بتعرض الكبد لنسبة كبيرة من الإيفرمكتين على عكس الكلى التي تتعرض لنسبة قليلة جداً ويدعم هذا التفسير نتائج الباحثين (Al-Jassim et al., 2016) اللذين أثبتوا في دراسة لهم بأنه يتم التخلص من الإيفرمكتين بشكل رئيسي عن طريق البراز وبنسبة (90%) وعن طريق البول بنسبة (2%) أو أقل.

5-5 التغيرات النسيجية المجهرية

لقد بينت نتائج هذه الدراسة إن للإيفرمكتين تأثيرات على نسيج الكبد ترافقت مع تغيرات مجهرية تبعا لحجم الجرعة المعطاة وعدد مرات تكرارها وتمثلت التغيرات برشح التهابي واحتقان ضمن بعض الأوردة المركزية وكذلك تنكس فجوي وبروتيني في الخلايا الكبدية ، كما ظهر تليف ضمن المسافات البابية وتغلظ في نوى الخلايا الكبدية ونخر بؤري في بعض مقاطع النسيج الكبدي ، وجدنا أن هذه التغيرات المجهرية تشابه التغيرات النسيجية في دراسات سابقة أشارت إلى حدوث تغيرات في بنية الهيولي والنوى واحتقان الأوردة البابية وتنكسات وفجوات في بعض الخلايا لكبدية ونواة متضخمة وداكنة واتساع واحتقان الوريد المركزي وانسداد

الخلايا وحيدات النواة (Yara M et al., 2021)

وبينت نتائج هذه الدراسة عند إجراء الدراسة المجهرية للشرائح المحضرة من عينات النسيج الكبدي لأرانب المجموعة C التي حقنت جرعتين من الإيفرمكتين بمعدل 1 ملغ/كغ كل أسبوع جرعة وجود ارتشاح التهابي في بعض المقاطع النسيجية ولوحظ بعض الخلايا خالية من النواة مما يشير إلى بداية النخر وحدثت تغيرات تنكسية عبارة عن تورم غيمي. وبالمقارنة مع مجموعة الشاهد A التي حقنت 1ملغ/كغ ماء مقطر والتي طبق عليها عوامل الأثر والإجهاد نفسها المطبقة على المجموعة C عند الحقن ولم نجد ما يشبه التغيرات السابق الذكر.

أن هذه التنكس ناتج عن إصابة الخلية المبكرة بأذى وهي قابلة للعكس بزوال العامل المسبب وتشمل تورم في الخلية وعضياتها، وهذا التورم ناتج عن اضطراب في عمل مضخة الصوديوم والبوتاسيوم (ATP) مما يؤدي إلى زيادة تدفق الماء إلى الخلايا، هذا الاضطراب يحصل بسبب نقص الأوكسجين في الخلية أو بسبب التلف الناجم عن السموم والإشعاع

(Lambeth and Neish, 2014)

وعندما استمرار إعطاء جرعات الإيفرمكتين للأرانب في المجموعة C حتى (28) يوم من بدء التجربة بفاصل 7 أيام بين الجرعة والأخرى عند ذلك لوحظ تطور التغيرات النسيجية وتبين عند إجراء الفحص المجهرى أن هناك رشاحة من خلايا التهابية وكذلك تليف متوسط ضمن بعض المسافات البابية، واحتقان في بعض فروع الوريد البابي، وأظهرت الخلايا الكبدية وجود تغلظ في الأنوية وتغيرات تنكسية على شكل تنكس بروتيني ومائي وصل إلى مرحلة نخر الخلايا الكبدية ، ومعروف أن مصطلح التنكس المائي شائع الاستخدام يحدث في خلايا معينة مثل خلايا الكبد أو الخلايا الظهارية الأنبوبية عندما لا يتوقف تدفق الماء مع أيونات الصوديوم بسبب اضطراب في عمل مضخة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، وتكون هيولي الخلية المتورمة شاحبة أو مفرغة (فجويه)، هذا الشحوب والتفجي يحصل نتيجة تشتت عديات الخلية وضرر في بروتينات العصارة الخلوية بسبب تدفق الماء، يؤدي هذا التنكس الحاد إلى تحلل الخلية وموتها

(Geiger et al., 2001)

ودعمت نتائج هذه الدراسة من قبل (El Zoghby et al., 2015) الذي أشار من خلال دراسته إلى وجود تغيرات نسيجية في الكبد تمثلت بتنكس مائي ونخر في الخلايا الكبدية وتوسع الجوانات والوريد المركزي واحتقان الوريد البابي، واتفقت أيضاً مع الدراسة التي أجريت على الأرانب البيضاء التي حقنت 2ملغ/كغ من الإيفرمكتين ولمدة ثمانية أسابيع فظهر تغيرات عيانية على الكبد والكلى، ولوحظ احمرار الكبد وميله إلى البني الداكن واحتقان قليل ونزف حبري على الكبد . أما التغيرات النسيجية فكانت على شكل تنكس حاد في الخلايا الكبدية مع نخر في بعض الخلايا وتضخم ظهارة الخلايا المبطنة للقنوات الصفراوية واحتقان الأوعية الدموية في الكبد

(Mohammed and Suhaib, 2021)

بالنسبة لأرانب المجموعة B التي حقنت إيفرمكتين بمعدل 0.5 ملغ/كغ كل سبع أيام جرعة، وبالمقارنة مع المجموعة A التي حقنت ماء مقطر من أجل تشابه رد فعل الأثرارة والإجهاد نفسه المطبق على المجموعة B عند الحقن، لوحظ عند المجموعة B احتقان الأوردة المركزية الكبدية وتليف خفيف ضمن المسافات البابية ورشح التهابي حول الأفتية الصفراوية

وتبين من خلال دراسة نتائج لدى المجموعة B بعد تلقيها أربع جرعات من الإيفرمكتين أن التغيرات النسيجية تبدو أكثر وضوحا حيث وجدنا احتقان الأوردة المركزية وتليف يمتد بشكل جسور ضمن المسافات البابية بين وحول الفصوص الكبدية ولوحظ أيضا انصبغ النوى باللون الأزرق القاتم مما يشير إلى تكثف الكروماتين في خلايا الكبدية وهذه يدل على بداية نخر في هذه الخلايا ، كما لوحظ وجود تنكس بروتيني وفجوي في الخلايا الكبدية واتفقت نتائج دراستنا مع نتائج الباحث وزملائه (Makhlouf et al., 2021) اللذين اثبتوا أن حقن الإيفرمكتين بجرعات مختلفة أدى الى تغيرات نسيجية تمثلت بتلف شديد في الكبد ك فقدان بنية الخلايا الكبدية وتنكس بروتيني ومائي وتوسع الجيبانات وتمدد الوريد المركزي واحتقان الوريد البابي.

كما أكدت نتائج دراستنا النسيجية وجود الأثار الضارة للإيفرمكتين على نسيج الكلى بعد إعطاء الإيفرمكتين بجرعات عالية بمعدل ٤ جرعات تفصل بين الجرعة ولأخرى سبع أيام، حيث لوحظ ضمور الكبيبات الكلوية (كبيبة مالبيكي) وكذلك تراكم الرشح الالتهابي في النبيبات الكلوية والنسيج الخلوي وشملت التغيرات احتقان بعض الأوعية الدموية كما لوحظ أيضا تنكس مائي في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية.

وبينت نتائج دراستنا عند إجراء الدراسة المجهرية للشرائح المحضرة من عينات نسيج كلى أرانب المجموعة A أن حقن الأرانب بالماء المقطر بجرعة 1ملغ/كغ لم تؤد إلى تغيرات نسيجية لدى أرانب هذه المجموعة

أما بالنسبة لأرانب المجموعة C التي حقنت مستحضر الإيفرمكتين بمعدل 1ملغ/كغ كل سبع أيام جرعة وأخذت العينات بعد 14 يوم وبمقارنتها مع المجموعة A، حيث لوحظ ضمور الكبيبات الكلوية، أما الأنابيب الكلوية والأوعية الدموية فكانت ضمن الحدود الطبيعية ولم يشاهد أي احتقان أو رشح التهابي، بينما تطورت التغيرات عند استمرار حقن الأرانب بأربع جرعات بين الجرعة والأخرى سبع أيام، حيث وجد توسع محفظة بومان و ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) الذي يمكن تفسيره بنقص تغذية الخلايا الذي يؤدي إلى خلل في استقلاب البروتين وحدوث التنكس البروتيني ضمن الخلايا (Doherty and Baehrecke 2018) كما لوحظ تراكم الرشح الالتهابي في النبيبات الكلوية وكذلك نرف واحتقان بعض الأوعية الدموية وظهور فجوات في هيولي الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية وكبر حجم هذه الخلايا مما يؤدي إلى التنكس مائي ،

اتفقت هذه النتائج مع نتائج الباحث (Mohammed and Suhaib, 2021) الذي أشار أن للإيفرمكتين سمية على نسيج الكلى تمثلت بضمور الكبيبات الكلوية ونخر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية وارتشاح الخلايا الالتهابية. واتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة

(ElZoghbyall et al., 2015) الذي أشار إلى حصول تغيرات نسيجية واضحة في الكلى عند الجرذان البيضاء كضمور في الكبيبات الكلوية وتكس مائي في بطانة الأنابيب المتلفة الكلوية. تبين من خلال دراسة المحضرات النسيجية المأخوذة من أرناب المجموعة B التي حققت 0.5 ملغ/كغ لمدة 28 يوم عدم وجود تغيرات في النسيج الكلوي عند فحص العينات بعد 14 يوم من بدء التجربة حيث كانت النبيبات والكبب الكلوية والأوعية الدموية ضمن الحدود الطبيعية ، أما عند فحص الأنسجة المأخوذة بعد 28 يوم من بدء التجربة وجد أن هناك ضمور في الكبيبة الكلوية (كبة مالبيكي) وتوسع محفظة بومان وكذلك ارتشاح خلوي حول الكبيبات الكلوية واتفقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج الباحث (Khawla all et., 2016) الذي أثبتت دراسته زيادة نسبة حمض البول ومستوى الكرياتين في دم الحيوانات المعالجة بالايفرمكتين وقد سببت هذه الزيادة تسمم كلوي، وخلل في وظائف الأنابيب الكلوية وانخفاض الرشح الكبيبي وظهور التغيرات النسيجية في بنية الكلى كضمور الكبيبات الكلوية. وعند مقارنة التغيرات النسيجية الكلوية بين المجموعة C وB نستنتج أن الآثار السمية للإيفرمكتين على نسيج الكلية تظهر على المدى الطويل لان الكلية تتعرض للإيفرمكتين بنسبة قليلة جداً وهذا يتفق مع (Hafidh and Omad, 1999) عندما ذكر أن استقلاب الإيفرمكتين يتم في الكبد عن طريق الأكسدة ويتم إفرازه عن طريق البراز ويطرح 5% منه تقريباً عن طريق البول.

الفصل السادس
الاستنتاجات
Conclusions

1-6- الاستنتاجات Conclusions:

1- من نتائج هذه البحث يمكننا القول بأنه كلما زادت الجرعة المعطاة، وفترة الإعطاء كلما زاد

تأثير مستحضر الإيفرمكتين على نسيج الكبد والكلى.

2- كلما زاد حجم الجرعة ارتفع مستوى أنزيمات (AST-ALT) والكرياتينين.

3- أن حقن 1مل/كغ من مستحضر الإيفرمكتين له تأثيرات على نسيج الكبد أوضح وأكثر من

0.5مل/كغ.

4- أن تأثير الإيفرمكتين على نسيج الكلى أقل وضوحاً من التأثير الذي أحدثه المستحضر على

نسيج الكبد.

الفصل السابع
التوصيات
Recommendations
And Suggestions:

1-7- التوصيات والمقترحات Recommendations and Suggestions:

- 1 نوصي بإجراء دراسة من أجل تحديد المدة بين الجرعة والأخرى.
- 2- إجراء دراسة موسعة لمعرفة تأثير الإيفرمكتين على الأنسجة الأخرى.
- 3- نوصي بإجراء دراسة لمعرفة تأثير الإيفرمكتين على الجهاز العصبي كمهدئ.
- 4- بعدم تطبيق الدراسة على حيوانات المزرعة (أبقار وأغنام)

الفصل الثامن
المراجع
References

References -8 المراجع

- 1- **Agarwal, A.K., Avermectin, I.n., Wexler. P., (1998)** Encyclopedia of Toxicology, 1st ed. San Diego: Academic Press,: p;89-90
- 2-**Abdou, K.H.A and Sharkawy, A.A., (2004).** Some toxicological studies on Ivermectin in goats. Annual meeting of the Egyptian society of toxicology.Bibliotheca Alexandria
- 3-**Ashang, B.U.,(2009).** Effect of therapeutic and toxic doses of ivermectin (Mectizan) on total serum proteins and hepatic enzymes of wistar albino rats. Int. J. Biol. Chem., 3: 142-147. DOI: 10.3923/ijbc.142.147
- 4-**Arise, R.O. and Malomo S.O.,(2009).** Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. Afr. J. Biochem. Res., 3: 190-197
- 5- **Aranzazu, G.C., Ana, M.S.P., Jose, D.L.B., Nelida F.M., Matilde S.V., Vieitez, J. G., (2009).** The pharmacokinetics and metabolism of Ivermectin in domestic animal species. The Veterinary Journal. 179: 25-37
- 6- **Arise, R.O and Malomo S.O., (2009).**Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats Department of Biochemistry, Faculty of Science, University of Ilorin, P.M.B. 1515, Ilorin, Kwara State, Nigeria.
- 7- **Am-Euras, J. ToxicolSci., (2013).** Biochemical toxicity of ivermectin in Wistar albino rats.; 5(1): 15-19.
- 8- **Anderson, R.R., (1984).** The use of ivermectin in the horse - research and clinical observations.Compend Contin Educ Pract Vet 6: S516-S520
- 9- **Aranzazu Gonzá'lez Canga *, Ana M. Sahagu'n Prieto, M. Jose' Diez Lie'bana,Ne'lida Ferná'ndez Marti'nez, Matilde Sierra Vega, Juan J. Garcí'a Vieitez ٢٠٠٩**The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species
- 9-**Abd-Elhady, H.K. and Abou-Elghar, G.E., (2013).** Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, Rattus norvegicus. J. Plant. Prote. Res. 53(3): 263-70
- 10-**Abd-El-Salam, F., El-Sawy., Zeynab, K.h. El-Maddawy., Soaad, A., (2015).** Adverse Effects of Ivermectin in comparison with Rafoxanide on Male Rats
- 11-**Al-Jassim, A.B., Jawad, H.A., Al-asoudi, E.Jeedkhadim, S., (2015).** biochemical and histological alterations in the liver due to repeated administration of ivermectin alone or with combination of vitamin c in local female rabbits. J. of inter. Acad. Res. for multidisciplinary 3, 349-364.

- 12-Al-Jassim, K.B., Jawad, A.D.H., Al-Masoudi,E.A., (2015).** Effects of ivermectin on lipid profiles, antioxidant enzymes and proteins with the beneficial effects of vitamin C in rabbits. *Int J Sci Technol.*; 143(2495): 1-13.
- 13-Al-Masoudi, E.A., Majeed,S.K.,(2016).** Histopathological and biochemical effects of ivermectin on kidney functions, lung and the ameliorative effects of vitamin c in rabbits (*Lupus cuniculus*). *Basrah J Vet Res*; 14: 110-24..
- 14-Al-Jassim,K.B., Jawad, A.D.H., Al-Masoudi, E.A., Majeed, S.K., (2016).** Histopathological and biochemical effects of ivermectin on kidney functions, lung and the ameliorative effects of vitamin c in rabbits (*Lupus cuniculus*). *Basrah J Vet Res.* ; 14: 110-24.
- 15-Al-Hamdany, M.Z., (2019).** Comparative anatomical, histological, and histochemical study of liver in human and domestic rabbit. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, Vol. 33, No. 2, 437-446
- 16-Bartels, H., Bohmer, M., Heierli, C., (1972).** Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clinica.Chemica.Acta*.37: 193-197.
- 17-Baggot, J.D., (1988).** Veterinary pharmacology and therapeutics. Ed. 6th. Boothe, N.H. and Mc. Donald, L.E., The Iowa State Univ. Press, pp. 36-39.
- 18-Button,C., Barton,R., Hony,P., Rickford,P., (1988).** Ivermectin toxicity in calves and an evaluation of picrotoxin as an antidote. *Aust.vet.j.*95:157-158
- 19- Burkhart, CN., (2000).** Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. *Vet. Hum.Toxicol N*;42: P;30-35
- 20- Campell, W.C., Fisher, M.H., Stapley, E.O., Schonberg, G., Jacob, T.A., (1983).** Ivermectin: A potent new antiparasitic agent. *Science*; 221; 823-828
- 21- Campbell, W.C., Benz, G.W., (1984).** Ivermectin:A review of efficacy and safety. *J Vet Pharmacol Ther*; 7: 1-16.
- 22- Center, SA., WILLS, J., WOLF, A., (1993).** Disorders of the hepatobiliary system. *Handbook of feline medicine*. Pergamon Press, Oxford, pp. 175-192
- 23-Chung, K., Yang, C.C., Wu, ML., et al., (1999).** Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning. *Ann Emerg Med* 34: p;
- 24- Costa, L.G., (2008).** Toxic effects of pesticides. In Casarett Doull's *Toxicol:The Basic Science of Poisons*; McGraw Hill Education: New York Volume 8 pp. 883–93

- 25-Chahrazed, M., Hassina, K., Soumya, B., Dalila, T., Asma, B., Meriem, B., Nacira, D. Z. (2020).** Beneficial effects of ascorbic acid on ivermectin repeated high-dose therapy in rabbits: biochemical and histopathological investigations. *European Journal of Biological Research*, 11(1), 1-13. Retrieved from
- 26-Campbell, W.C., (2020).** Ivermectin and malaria-putting an elderly drug to a new test. *Am J Trop Med Hyg.*
- 27- Caly, L., Druce, J., Catton, M., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., (2020).** The FDA-approved Drug IVM inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.*;178:104787
- 28-Davis, T.R.A., Kensler, C.J., Dews, P.B., (1973).** Comparison of behavioral effects of nicotine, d-amphetamine, caffeine and dimethylheptyl tetrahydrocannabinol in squirre
- 29- Doherty, J., Baehrecke, E.H., (2018).** Life, death and autophagy, *Nat Cell Biol* 20:1110 –1117.
- 30-Edwards, G., Breckenridge, A.m., (1995).** Clinical pharmacokinetic of anthelmintic drugs . *Veterinary Parasitology*;N;15.P;67-93
- 33-EL-Shaieb, A.F., Mahmoud, K.I., (2000).** Experimental pathological and clinical studies of ivermectin in male rabbits with reference to the protective role of vitamin E and selenium . *J.Vet .Med . Res ., II (1) : 137 -153*
- 34- El-Wessemy, A.M., (2008).** Histopathological and ultra-structural studies on the side effects of the analgesic drug tramadol on the liver of albino mice. *Egypt. J. Zool.*, 50, 423-442
- 35-Eissa, F.I and Zidan, NA., (2009).** Haematological alteration induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Australian J. Bas.Appl. Sci* 3(3):2497-505
- 36-European, Medicines, Agency., (2014).** Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. European public MRL assessment report (EPMAR) Ivermectin (All mammalian food producing species), document EMA/CVMP/294840
- 37-El-Zoghby, R.R., Amin, A., Hamouda, A.F., Ali, A.F., (2015).** Toxicological and pathological studies of ivermectin on male albino rats. *J Am Sci*; 11(3): 73- 83
- 38- Fink, D.W., Porras, A.G., (1989).** Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. In: Campbell WC, ed. *Ivermectin and abamectin*. New York: Springer-Verlag, 113-30.
- 39-Gomez-Bautista, M., Rojo-Vazquez, F.A., Alunda, J.M., (1987).** The effect of host's age on the pathology of *Eimeria stiedae* infection in rabbits *Vet. Parasitol.*, 24: 47-57.

- 40-Geiger, B., Bershadsky, A., Pankov, R., (2001).** Transmembrane extracellular matrix—cytoskeleton crosstalk. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2:793-805
- 41-González, P., González, F.A., Ueno, K., (2012).** Ivermectin in human medicine, an overview of the current status of its clinical applications. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 13, 1103–1109
- 42-Gotz, V., Magar, L., Dornfeld, D., et al., (2016).** Influenza A viruses escapes from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNASOPHARYNX import. *Sci Rep.*;6:23138
- 43- GabAllh, M.A., El-mashad, A.E., Amin, A.A., Darweish, M.M., (2017).** Pathological studies on effects of ivermectin on male and female rabbits .*Benha Vet Medj.*
- 44-Gilbert, B.W., Slechta, J., (2018).** A Case of Ivermectin-Induced Warfarin Toxicity: First Published Report. *Hosp. Pharm.* 53 (6), 393–394.
- 45-Hafidh, A., Omadi, A., (1999).** Veterinary pathology handbook. Ministry of higher education and scientific research. University of mosul
- 46-Ismail, M.M., Jayakoly, R.L., Weil, G.G.J., Nirmalan, N., Jaya-Single, K.S.S., Abeyewickrema, W., Rezrisheriff, M.H., Rajaratnam, H.N., Amarisekera, N., Desilva, D.C.L., Michalski, M.L.K., Dissanaik, A.S., (1998).** Efficacy of single dose combination of albendazole, ivermectin and diethyl Trop. *Med. Hyg.* 92: 94-97
- 47-Ismail, N.H.A., Suliman, S.E., Buldan, A.G.A., and Seri, H.I., (2013).** Haematological, biochemical and histopathological alteration induce by Ivermectin in donkeys (*Equus asinus*). *Sudan J. Sci. Tech.* 14(2): 1-14
- 48-Leaning, W.H.D., Roncalli, R.A., Brokkn, E.S., (1983).** The efficacy and safety evaluation of ivermectin; a new injectable antiparasitic agent for cattle. In: Leaning WHD, ed. *Recent developments in the control of animal*
- 49-Lankas, G.R., Cartwright, M.E., Umbenhauer, D. P., (1997).** glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharm.* 143, 357–365
- 50-Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., et al., (1999).** Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target tissues disposition. *J Vet Pharmacol Ther*; 22: 266-73
- 51-Li M., You, T.Z., Zhu, W.J., Qu, J.P., Liu, C., Zhao B, et al. (2013).** Antioxidant response and histopathological changes in brain tissue of pigeon exposed to avermectin. *Ecotoxicol*; 22(8): 1241-12

- 52- Lambeth, J.D., Neish, A.S., (2014).** Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited, *Annu Rev Pathol* 9:119–145
- 53-Khawla, Bedan., Al-Jassim, A., Al-Deen Hassan, Jawad., Eman, Aboud., Al-Masoudi, Saleh., Khadim, Majeed., (2016).** Histopathological and Biochemical Effects of ivermectin on Kidney Functions, Lung and The Ameliorative Effects of vitamin in Rabbits
- 54-Laing, R., Gillan, V., Devaney, E., (2017).** Ivermectin—old drug, new tricks *Trends Parasitol.*; 33(6): 463-472
- 55-Liu, L., and Liu, X., (2019).** Contributions of drug transporters to blood-brain barriers. *Drug Transporters in Drug Disposition, Effects and Toxicity* parasites. *Proc MSD-Agvet Symp Perth, Australia* 25-41: , 407-466
- 56-Mellin, T., Busch, R.D., Wang, C.C., (1983).** Post synaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmissions by ivermectin *Bia Neuropharmacology*; 22: 89-96.
- 57- Matthiessen, T., Wöhrmann, T., Coogan, T.P., Uragg, H., (1998).** The experimental toxicology of tramadol: an overview *Toxicol. Lett.*, 95 (1), 63-71.
- 58- Merck, Sharp and Dohme., (1988).** Poison Control Monograph. ivermectin. Division of Merck and Co Ltd, West Point, Pennsylvania, 18 pp ivermectin. Division of Merck and Co Ltd, West Point, Pennsylvania p; 18
- 59- Meredith, A., Rayment, L., (2000).** Liver disease in rabbits. *Seminars Avian and Exotic Pet Medicine.*, 9: 146-152.
- 60-Mitrou, P., Raptis, S.A. and Dimitriadis, G., (2010).** Insulin action in hyperthyroidism: A focus on muscle and adipose tissue. *Endocrine Rev.*, 31: 663-679. DOI: 10.1210/er.2009-004
- 61- Ming, L., Tian-Zi, Y., Wen-Jun, Z., Jian-Ping, Q., Ci, L., Bing, Z., Shi-Wen, X., Shu, L., (2013).** Antioxidant response and histopathological changes in brain tissue of pigeon exposed to ivermectin. *J. Ecotoxicol.* 22, 1241–1254.
- 62-Munoz, J., Ballester, M.R., Antonijuan, R.M., Gich, I., Rodriguez, M., Colli, E., et al., (2018),** Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers *PLoS Negl Trop Dis.*;12:
- 63- Mescher, A.L., (2018).** Organs Associated with the Digestive Tract . *Junqueira’s Basic Histology text and atlas.* 15 ed. Chapter 16. PP.235-243.
- 64-Merola., V.M., Paul, A.E., (2018) .** Toxicology of ivermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Vet Clinics Small Animal Practice.*; 48(6): 991-1012

- 65-Markowska, A., Kaysiewicz, J., Markowska, J., Huczynski, A., (2019).** Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs. *BMC Vet Res.*;29:1549–54
- 66-Makhlouf, Chahrazed., Khaldoun, Oularbi. Hassina., Bokreta, Soumya., Tarzali, Dalila., Boukrid, Asma., Boulahia, Meriem., Daoudi, Zerrouki. Nacira., (2021).** Beneficial effects of ascorbic acid on ivermectin repeated high-dose therapy in rabbits: biochemical and histopathological investigations
- 67-Mohammed, T., and Suhaib, Ismail., (2021).** Effect of CO-enzyme Q10 in Recovery of Histological Changes of Livers of Rabbits Treated With Ivermectin University of Mosul College of Medicine
- 68-Omura, S., (2008).** Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob Agents* 31 (2), 91–98
- 69-Omondi, E., Nyabadza, F., Bonyah, E., (2017),** Badu Modeling the infection dynamics of onchocerciasis and its treatment. *J Biol Systems*; 25(02): 247-277
- 70-Ogueji, E., Nwani, C., Mbah, C., Iheanacho, S., Nweke, F., (2020).** Oxidative stress, biochemical, lipid peroxidation, and antioxidant responses in *Clarias gariepinus* exposed to acute concentrations of ivermectin. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(14), 16806-1681
- 71-Poppers, P.J., (1980).** Hepatic drug metabolism and anesthesia, *Anaesthesist*, 29(2), 55-58
- 72- Paasch, U., Haustein, U.F., (2000).** Management of endemic outbreaks of scabies with allethrin, permethrin, and ivermectin. *Int. J. Dermatol*, 39, 463–470
- 73-Plumb, D.C., (2008).** *Plumb's veterinary drug handbook.* Blackwell publishing. 6th Ed. Stockholm. P: 508.
- 74- Petra, W., (2016).** *Clinical pathology. BSAVA Manual of Rabbit Medicine* :PP. 124-137
- 75- Qureshi, S., (2013).** Biochemical toxicity of ivermectin in Wistar albino rats. *Am-Euras J Toxicol Sci.*; 5(1)
- 76- Reitman, S., Frankel, S., (1957).** A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am.J.Clin.Pathol.* 28(1):56-63.
- 77-Roberson, F.L., (1988).** Antinematodal drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Booth, N.H. and McDonald, L.E. (eds), 3rd Ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa. pp. 340-345
- 78-Roder, J.D., (1998).** An overview of ivermectin toxicosis. *Vet. Human Toxicol.*, 40 (6): 369-370.

- 79-Slocombe, J.O.D., McCraw, Bmpennock, P.W., (1982).** Effectiveness of ivermectin against later fourth stage *Strongylus vulgaris* in ponies. *Am J Vet Res*; 43: 1525-1529
- 80-Sparkes, A., Gruffydd-Jones, T.J., (1993).** Laboratory diagnostic aids. In: WILLS, J., WOLF, A.: *Handbook of equine medicine*. Pergamon Press, Oxford, pp. 91-112
- 81.Slocombe, J.O.D., Cote, J.E., (1984).** Effectiveness of ivermectin paste for removal of nematodes in the horse. *Can Vet J*; 25: 386-388
- 82-Selvakumar, K. S., Bavithra, S., Suganya, F.A., Bhat and G., Krishnamoorthy, et al., (2013).** Effect of quercetin on haematobiochemical and histological changes in the liver of polychlorinated biphenyls-induced adult male wistar rats. *J. Biomarkers*
- 83-Timothy, G.G., (2005).** Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends in parasitology*. 21: 11 -12
- 84-Trailovic, S.M., and Nedeljkovic, J.T., (2011).** Central and peripheral neurotoxic effects of ivermectin in rats. *J. Vet. Med. Sci.*, 73: 591-599. DOI: 10.1292/jvms.10-0424
- 85-Tay, MY., Fraser JE., Chan WK, et al., (2013).** Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor IVM. *Antiviral Res.*;99:301-306
- 86- Verlander, J.W., (2006).** Urinary System. *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders., PP.212-232147
- 87-Verma, A., Pathak, A., Gupta, S.K., Farooqui, M.M., Prakash, A., (2015).** Topographical and morphometrical studies on the liver in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Indian J Vet Anat.*;27(2):3-5.
- 88-Wanis, S.M., (1996).** Some pharmacological studies on ivermectin. M.V.Sc. Thesis presented to pharmacology department, Faculty of Veterinary Medicine Alexandria University .Egypt
- 89-World, Health. Organization., (1997).** Lymphatic Filariasis: reason for hope. Geneva: WHO Document No: WHO/CTD/FIL/97.4Rev1.
- 90-Waleed, M. S., (2009).** Clinical AND Histopathological investigation of ivermectin Toxicity in Pigeons Department of Pathology, College of Veterinary University of Basrah, Basrah, Iraq. (Received 23 November
- 91-Yara, M., Elfakharany¹, Nanies Sameeh Mohammad¹, Manal Mohammad Morsy², Samah A. El-Nagdy., (2021).** Possible Hepatotoxic Effects in Adult Male Albino Rats on Combination of

ivermectin and Paracetamol Drugs Used in COVID-19 infection Management Protocol, Department of human anatomy and embryology Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig,t

92-Zaied, G.M., (2004). Some pharmacodynamic properties of ivermectin in comparison with doramectin in male rats . Ph .D.Thesis presented to pharmacology department, Faculty of Veterinary Medicine Alexandria University Egyp

93- Zhang, Z., and Tang, W., (2018). Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 8(5), 721-732

Abstract

The research was conducted on (24) rabbits, aged between (4-6) months, and their average weights ranged between (1200-900) g, obtained from commercial rabbit farms, in order to study histological changes in the liver and the kidneys are associated with the use of different and higher doses of ivermectin.

The experimental animals were placed in the barn of the Faculty of Veterinary Medicine in Daraa, and they were fed with granulated fodder with the addition of some vegetables, and left to adapt to the surrounding environment for a period of 7 days, after which the rabbits are randomly divided into three groups, each group containing 8 rabbits.

Group A: distilled water was given by subcutaneous injection at a rate of (1 ml/kg) every seven dose days until the end of the experiment, while group **B** was given ivermectin by subcutaneous injection at a rate of (0.5 ml/kg) a dose every seven days until the end of the experiment period, while group **C** was given ivermectin subcutaneously at a rate of (1 ml / kg) every seven days a dose until the end of the experiment.

Blood samples were collected in two stages from the experimental groups, the first stage was collected after the groups were injected with two doses, and the second stage was collected at the end of the experiment after the groups were injected with four doses, and the activity level of liver enzymes (ALT in addition to AST) was measured, as well as the level of creatinine was measured .

The macroscopic changes observed in the liver and kidney tissue of rabbits were recorded, and then tissue biopsies were taken from these livers and kidneys and placed in neutral formalin (10%), then the samples were subjected to wax incorporation, and tissue sections with a thickness of (4-6) micron were prepared and the tissue sections were stained with hematoxylin and eosin To study histological sections. The results of the study showed that there were significant differences ($P < 0.05$) in the levels of each of the alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and creatinine in groups B and C, when two doses were injected and when four doses were injected, while group A (The control) showed no differences in the level of ALT-AST, but a slight increase in the level of creatinine was observed after receiving four doses of distilled water. When dissecting the rabbits and studying the anatomical character, no macroscopic changes were observed in the liver and kidneys of the rabbits of group A (the control), while an

enlarged bile sac and small necrotic foci were observed in some parts of the liver, and its texture became fragile and its edges serrated. Necrotic foci were seen in the kidneys of the rabbits of group B and C after being injected with four Ivermectin doses (1ml/kg - 0.5ml/kg) in order. When studying the tissue sections, no changes were observed in the liver and kidney tissue of group A, whether two or four doses of distilled water were injected. By examining the histological sections of group B, we found congestion of the central vein and inflammatory infiltrates around the bile ducts after they were injected with two doses. It was also noted congestion and expansion of the central veins and fibrosis that extended in a bridging manner between the portal spaces and around the hepatic lobes, and the staining of the nuclei in a dark blue color, which indicates condensation of chromatin in the hepatocytes, with the presence of Protein and vacuolar degeneration in hepatocytes after being injected with four doses of ivermectin. While in group C, we found mild congestion in the blood vessels, and degenerative changes in the form of cloudy swelling with inflammatory infiltration, and it was also noted that the nuclei of some hepatocytes were removed in the group that received two doses, and the changes were more clear after the group received four doses, where hepatocyte ruptures were seen and Necrosis, presence of inflammatory infiltrates, and dilatation of some branches of the portal vein within the portal spaces.

As for the kidney tissue, atrophy was observed in the renal glomeruli of group C rabbits after they received two doses of ivermectin, while when they were injected with four doses, we found atrophy in the renal glomeruli (glomeruli of Malbec),

as well as an inflammatory infiltration in the lumen of the renal tubules, and the appearance of gaps in the cytoplasm of the lining epithelial cells and that is refer to hydropic degeneration. In the histological sections of group B, the absence of nuclei from the epithelium of some renal tubules was observed after two doses of ivermectin were injected, and the changes progressed to atrophy in the renal glomeruli (Malbecian glomeruli) and expansion of Bowman's capsule, as well as cellular infiltration in the renal interstitial tissue. No changes were observed in the histological sections of the kidneys in group A (the control) during the stages of the experiment

