مجلة جامعة حماة
سلسلة العلوم الطبية والصحية
المجلد الأول – العدد الأول - 2026

Journal of Hama University
Series of Medical And Health Sciences
vol.1 –No.1-2026

دراسة التوافر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين في جرعاته المختلفة عن طريق الفم لدى دجاج اللحم

بهاء يوسف الخوالده* سلوى الدبس**

(الإيداع: 17 حزيران 2026، القبول: 28 تموز 2026)

الملخص:

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التوافر الحيوي والحركية الدوائية للدوكسي سايكلين المُعطى فموياً بجرعات 20 ملغ/كغ و 40 ملغ/كغ متدرجة في دجاج اللحم. استُخدمت في هذه الدراسة ثلاثة مجموعات من طيور دجاج اللحم، تضم كل مجموعة (25) طيراً بعمر (28يوم) وهي كالآتي:
المجموعة الأولى (G1): وهي مجموعة الشاهد السلبي والتي تضم 25طيراً وهذه المجموعة لم تأخذ أي علاج (مجموعة غير معالجة).
المجموعة الثانية (G2): تضم هذه المجموعة 25طيراً حيثُ تم إعطاؤها جرعة علاجية واحدة فقط من المضاد الحيوي الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم مقدارها 20 ملغ/كغ (مجموعة معالجة بجرعة علاجية واحدة).
المجموعة الثالثة (G3): تضم هذه المجموعة 25طيراً حيثُ تم إعطاؤها جرعة واحدة فقط ضعف علاجية من المضاد الحيوي الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم مقدارها 40 ملغ/كغ (مجموعة معالجة بجرعة ضعف علاجية واحدة).
جُمعت عينات الدم من الوريد الجناحي بعد إجراء التعقيم المناسب بعد (15دقيقة، نصف ساعة، 1ساعة، 2ساعة، 3ساعة، 4ساعة، 5ساعة، 6ساعة، 7ساعة، 8ساعة، 9ساعة، 10ساعة، 12ساعة، 16ساعة، 24ساعة، 32ساعة)، ووضعت في أنابيب غير حاوية على مانع تخثر، وتم تثفيل العينات بسرعة 3000 دورة في الدقيقة ولمدة 10 دقائق للحصول على المصل، وحُللت تراكيز الدواء بتقنية HPLC، كما تم قياس نشاط أنزيم ALT الكبدي بعد 24 ساعة.
أظهرت النتائج وجود فُروق معنوية ($P < 0.05$) بين جميع المجموعات والأزمنة، مع تسجيل الشاهد تراكيز صفرية تؤكد دقة الطريقة. بلغ تركيز الدواء ذروته (C_{max}) بعد ساعتين من تجريع المضاد الحيوي ضمن مجموعات التجربة. أما بالنسبة لنشاط الإنزيم الكبديALT فقد لوحظ وجود ارتفاع معنوي ضمن مجموعات التجربة الثانية والثالثة اللتان تلقتا جرعة علاجية 20 ملغ/كغ وضعف علاجية 40 ملغ/كغ مقارنةً مع مجموعة الشاهد.

الكلمات المفتاحية :الدوكسي سايكلين، التوافر الحيوي، الحركية الدوائية، دجاج اللحم، HPLC، ALT، السمية الكبدية.

* ط.ب ، قسم وظائف الأعضاء ، كلية الطب البيطري ، جامعة حماة، حماة، سورية
** مدرس ، قسم وظائف الأعضاء ، كلية الطب البيطري ، جامعة حماة، حماة، سورية

Journal of Hama University
Series of Medical And Health Sciences
vol.**1** –No.**1**-20**26**

مجلة جامعة حماة
سلسلة العلوم الطبية والصحية
المجلد الأول – العدد الأول - 2026

Study of the Bioavailability of Different Oral Doses of Doxycycline in Broiler Chickens

Bahaa Yousef Al-Khawaldeh* *Dr. Salwa Al-Debs**

(Received: 24 May 2026 , Accepted: 24 June 2026)

Abstract

This study aimed to evaluate the bioavailability and pharmacokinetics of orally administered doxycycline at incremental doses of 20 mg/kg and 40 mg/kg in broiler chickens. Three groups of broiler chickens, each consisting of 25 birds aged 28 days, were used in this study, as follows:
Group 1 (G1): This is the negative control group, which includes 25 birds. This group did not receive any treatment (untreated group).
Group 2 (G2): This group includes 25 birds that were given only one therapeutic dose of the antibiotic doxycycline by oral administration of 20 mg/kg (single-dose therapeutic group).
Group 3 (G3): This group includes 25 birds that were given only one double therapeutic dose of the antibiotic doxycycline by oral administration of 40 mg/kg (one double therapeutic dose treatment group).
Blood samples were collected from the flank vein after appropriate sterilization at (15 minutes, half an hour, 1 hour, 2 hours, 3 hours, 4 hours, 5 hours, 6 hours, 7 hours, 8 hours, 9 hours, 10 hours, 12 hours, 16 hours, 24 hours, 32 hours), and placed in tubes without anticoagulant. The samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes to obtain serum. Drug concentrations were analyzed using HPLC, and liver ALT enzyme activity was measured after 24 hours.
The results showed significant differences ($P < 0.05$) between all groups and time periods, with the control group recording zero concentrations, confirming the accuracy of the method. Peak drug concentration (C_max) reached two hours after antibiotic administration in all experimental groups. As for the activity of the liver enzyme ALT, a significant increase was observed in the second and third trial groups that received a therapeutic dose of 20 mg/kg and a double therapeutic dose of 40 mg/kg compared to the control group.

Keywords: Doxycycline, Bioavailability, Pharmacokinetics, Broiler chickens, HPLC, ALT, Hepatotoxicity.

* Veterinarian, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Hama, Syria.
** Lecturer, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Hama, Syria.

1- المقدمة Introduction:

تُعدّ المضادات الحيوية من أهم الاكتشافات الطبية والبيطرية التي أسهمت في الحد من الخسائر الناجمة عن الأمراض الجرثومية، وأصبحت ركيزة أساسية في برامج العلاج والوقاية في الإنسان والحيوان على حدّ سواء. وفي قطاع الدواجن على وجه الخصوص، يُستخدم عدد كبير من المضادات الحيوية للسيطرة على الإصابات التنفسية والهضمية والجهازية، وللمحافظة على الكفاءة الإنتاجية وتقليل نسب النفوق والخسائر الاقتصادية (Prescott et al., 2000)، ويُعدّ الاستخدام الصحيح لهذه المركبات عاملاً حاسماً في نجاح المعالجة، إذ يعتمد التأثير العلاجي على وصول الدواء إلى التركيز الفعّال في موقع الإصابة والمحافظة عليه لمدة زمنية مناسبة، وهو ما يرتبط ارتباطاً مباشراً بخصائصه الحركية الدوائية والتوافر الحيوي.

ومن بين المضادات الحيوية واسعة الاستخدام في الطب البيطري، يبرز الدوكسي سايكلين(Doxycycline) ، وهو مضاد حيوي نصف صنعي ينتمي إلى مجموعة التتراسيكلينات، يتميز بطيف واسع من الفعالية ضد العديد من الجراثيم موجبة وسالبة الغرام، إضافة إلى فعاليته ضد المفطورات (Mycoplasma spp) وبعض الريكتسيا والكلاميديا، مما جعله من أكثر الأدوية استخداماً في علاج الإصابات التنفسية لدى الدواجن والحيوانات الأخرى (Riviere and Papich, 2009).

تسعى هذه الدراسة إلى تقييم التوافر الحيوي للدوكسي سايكلين بعد إعطائه عن طريق الفم بجرعات مختلفة في دجاج اللحم. التوافر الحيوي هو النسبة المئوية للدواء التي تصل إلى الدورة الدموية في صورته النشطة. يهدف البحث إلى فهم كيف تؤثر الجرعات المختلفة على امتصاص الدواء وحركيته الدوائية داخل جسم دجاج اللحم، وهو أمر مهم لضبط الجرعات المستخدمة بطريقة تضمن فعالية العلاج وتحقيق نتائج صحية واقتصادية أفضل في مزارع دجاج اللحم.

2- أهداف البحث: Objectives

1. دراسة التوافر الحيوي ونصف العمر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين في مصل الدم عند إعطائه بجرعة علاجية واحدة عن طريق الفم مقدارها 20 ملغ/كغ.
2. معرفة تأثير اعطاء مركب الدوكسي سايكلين بجرعة علاجية واحدة عن طريق الفم مقدارها 20 ملغ/كغ على مستوى نشاط الإنزيم الكبدي ALT.
3. دراسة التوافر الحيوي ونصف العمر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين عند إعطائه بجرعة ضعف علاجية واحدة عن طريق الفم مقدارها 40 ملغ/كغ.
4. معرفة تأثير اعطاء مركب الدوكسي سايكلين بجرعة ضعف علاجية واحدة عن طريق الفم مقدارها 40 ملغ/كغ على مستوى نشاط الإنزيم الكبدي ALT.

3- الدراسة المرجعية: Literature Review

3-1 عائلة التتراسيكلينات (Tetracyclines):

تُعدّ التتراسكلينات مجموعة من المضادات الحيوية واسعة الطيف التي اكتسبت أهمية كبيرة في الطب البشري والبيطري، بدءاً من اكتشاف مركب الكلورتتراسكلين.

تعمل التتراسكلينات بشكل رئيسي عبر تثبيط تركيب البروتين الجرثومي عن طريق ارتباطها بالوحدة الريبوزومية 30S، مما يمنع استطالة السلسلة البروتينية، ومن هنا تُعد مثبطة لنمو الجراثيم (Bacteriostatic). تُظهر فعالية ضد طيف واسع من البكتيريا موجبة وسالبة الغرام بالإضافة إلى المايكوبلازما، الريكتسيا، الكلاميديا، وبعض الأوالي والطفيليات الأولية (Chopra and Roberts, 2001; Prescott, 2013).

تختلف مركبات المجموعة من حيث الامتصاص، النفاذية، ونصف العمر الحيوي، حيث يتميز الدوكسي سايكلين والمينوسيكلين بانحلاليتهما العالية في الدهون، ما يمنحهما امتصاصاً أفضل وانتشاراً نسيجياً أوسع مقارنة بالتتراسكلين التقليدي أو الأوكسي تتراسكلين (Papich, 2016).

3-2 لمحة عن مركب الدوكسي سايكلين (Doxycycline)

الدوكسي سايكلين مشتق من التتراسكلينات، واسع الطيف، يعمل كموقف لنمو الجراثيم موجبة وسالبة الغرام، وفعّال ضد المايكوبلازما، الكوليرا، السالمونيلا، الريكيتسيا، والعديد من الأمراض الأخرى، كما يستخدم في الوقاية من الملاريا (Cross et al., 2016).

3-3 آلية عمل الدوكسي سايكلين:

يُثبط تخليق البروتين الجرثومي عبر ارتباطه بالوحدة الفرعية 30S للريبوسوم، وبالتالي يمنع استطالة السلسلة الببتيدية، ليمنع بذلك إنتاج البروتينات الأساسية للبكتيريا. تتميز آليته باصطفائية منخفضة تجاه ريبوسومات الخلايا الحقيقية، مما يقلل سمية الدواء على العائل (Kroker et al., 2002).

3-4 الخصائص الكيميائية والفيزيائية للدوكسي سايكلين:

الدوكسي سايكلين مركب نصف مصنّع مشتق من الأوكسي تتراسكلين، يُصنف كألفا-6-ديوكسي-5-أوكسي تتراسكلين، بوزن جزيئي 462.46 دالتون. يظهر كمادة صفراء بلورية، ويتناقص استقراره عند التعرض للرطوبة والحرارة (Riond & Riviere, 1988).

3-5 السلوك الكيميائي وتشكيل المعقدات (Chelation):

يتميز الدوكسي سايكلين بكونه مركباً تذبذبياً (Amphoteric) ثابت في الأوساط الحامضية أكثر من التتراسكلينات الأخرى. يشكل معقدات مع الأيونات ذات التكافؤ الثنائي والثلاثي مثل الكالسيوم والمغنيسيوم، مما يؤثر على امتصاصه الحيوي (Kroker et al., 2002). ينتمي للجيل الثاني من التتراسكلينات ويتميز بطبيعته المحبة بشدة للدهون (Lipophilic) بأكثر من عشرة أضعاف من مركبات التتراسكلينات الأخرى مثل الأوكسي تتراسكلين، مما يعزز من امتصاصه وانتشاره النسيجي (Weilacher, 1981).

3-6 الحركية الدوائية والفعالية الحيوية للدوكسي سايكلين:

يمتاز الدوكسي سكلين بنصف عمر حيوي طويل مقارنةً بمركبات المجموعة الأخرى مثل الأوكسي تتراسكلين والكلور تتراسكلين، واستمرارية تركيزه العلاجي في بلازما الطيور لفترة أطول. وبالتالي، يعزز تأثيره المثبط للبكتيريا ويقلل التأثير السلبي على الفلورا المعوية (Chambers, 2005).

3-6-1 الامتصاص:

يُمتص الدوكسي سايكلين بشكل جيد نسبياً بعد الإعطاء الفموي، بفضل طبيعته المحبة بشدة للدهون. يتم امتصاصه عبر الانتشار السلبي في الأمعاء الدقيقة، ويتأثر بوجود الطعام، والشوارد المعدنية متعدّدة التكافؤ (كالكالسيوم والمغنيسيوم والحديد)، وحالة الجهاز الهضمي، وشكل المستحضر الدوائي (Boothe, 2012). تصل نسبة الامتصاص إلى 95-100%، متفوقاً بذلك على الأوكسي تتراسكلين والكلورتتراسكلين (Anadon et al., 1994). يشكل الدوكسي سايكلين معقدات مع المعادن، مما قد يقلل امتصاصه عند تناول الألبان أو مضادات الحموضة (Riviere et al., 1991).

3-6-2 التوزع:

يتميز الدوكسي سايكلين بقدرة عالية على التغلغل في أنسجة مختلفة بفضل ذوبانه العالي في الدهون، ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70-90%. ينتشر في أعضاء الإطراح مثل الكبد والكلى والصفراء، ويوصل إلى الرئتين، الطحال، العضلات، والعظام، مع وجود تركيز منخفض في الجهاز العصبي المركزي والسائل النخاعي. كما يستطيع عبور الحواجز البيولوجية مثل حاجز المبيض في الطيور وحاجز اللبن عند الثدييات (Riviere and Papich, 2018; Archimbault et al., 1983; Dorrestein et al., 1986a). يختلف نصف العمر الحيوي بحسب النوع؛ مثلاً في الدجاج بين 4-8 ساعات، وفي البشر بين 12-18 ساعة، ويختلف حسب عوامل فردية وفيزيولوجية (Kroker, 2006; Bethke, 1995).

3-6-3 الاستقلاب الحيوي:

يخضع الدوكسي سايكلين لاستقلاب محدود نسبياً، حيثُ يُطرح الدواء بشكل نشط دون تحويلات كثيرة، مما يزيد من فترة بقائه وفعاليته (Traub, 1982; Riviere & Spoo, 2001).

3-6-4 الإطراح:

يُطرح الدواء بشكل رئيسي عبر الصفراء والبراز، وأقل عبر الكلى، ما يجعله خياراً آمناً نسبياً لمرضى القصور الكلوي، كما يشارك في الدورة الدموية المعوية الكبديّة التي تساعد في إطالة نصف العمر الحيوي (Yoshimura et al., 1991; Chambers, 2005; Santos et al., 1996). يتأثر توزيع الدواء واستقلابه وإطراحه بعوامل عدة مثل ارتباط الدواء بالبروتينات، درجة التروية الدموية، الحالة المرضية، ودرجة الحموضة في الجسم (Flammer, 1997; Prescott et al., 2000; Boothe, 2012)

4- الموادُّ وطرائقُ العملِ Material and Methods:

4-1- حيوانات التجارب:

تم إجراء التجربة على طيور دجاج اللحم من سلالة (Ross) بعمر 28 يوم من كلا الجنسين تتراوح الأوزان بين 1500 غ - 1600 غ ضمن مدجنة خاصة وضمن ظروف التربية النموذجية.

تم تقسيم وتجهيز مكان اجراء التجربة بحيث يكون بشكل مجموعات، وتم فرش الأرض بنشارة خشب جديدة (فرشة)، وكانت درجة الحرارة 22 درجة مئوية و16 ساعة اضاءة. وتم تأمين العليقة المتعارف عليها للطيور في جميع المجموعات طيلة فترة التجربة، وتم تقديم ماء الشرب بشكل حر طيلة فترة التجربة.

كما تم تحديد الحالة الصحية من خلال الفحص الإكلينيكي العام، والفحص الميكروبيولوجي بأخذ مسحات من الحلق والغدة الدرقية ومسحات من المذرق واجراء فحص طفيلي لها، وتم تقييم الحالة الإكلينيكية للطيور يومياً عن طريق الفحص الإكلينيكي البيطري، تم إجراء الفحص وفقاً لـ (Scope, 2007a).

4-2- تصميم التجربة :

تم توزيع طيور التجربة توزيعاً عشوائياً إلى 3 مجموعات كل مجموعة تحوي على (25) طيراً بعمر (28يوم) وهي كالتالي:

المجموعة الأولى (G1):
وهي مجموعة الشاهد السلبي والتي تضم 25طيراً وهذه المجموعة لم تأخذ أي علاج أي تبقى على حالها دون أي معالجة (مجموعة غير معالجة).
المجموعة الثانية (G2):
تضم هذه المجموعة 25طيراً وهذه مجموعة تم إعطاؤها جرعة علاجية واحدة فقط 20 ملغ/كغ من المضاد الحيوي الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم (Anadón *et al*., 1994; El-Gendi *et al*., 2010) (مجموعة معالجة بجرعة علاجية واحدة).
المجموعة الثالثة (G3):
تضم هذه المجموعة 25طيراً وهذه المجموعة تم إعطاؤها جرعة واحدة فقط ضعف علاجية 40 ملغ/كغ من المضاد الحيوي الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم (Anadón *et al*., 1994; El-Gendi *et al*., 2010) (مجموعة معالجة بجرعة ضعف علاجية واحدة).

4-3- دراسة مستويات الدوكسي سايكلن في البلازما عند الطيور بعد تجريعها عن طريق الفم:

الإعداد للتجربة:
تم إجراء الدراسة باستخدام مستحضر الدوكسي سايكلين بشكل بيور. تم توفير هذا المسحوق من قبل شركة تجارية، وتم تحضير محلول تركيزه 30% من الدوكسي سايكلين ضمن المخبر وذلك عن طريق إذابة (30000ملغ) من مستحضر الدوكسي سايكلين البيور في (1000 مل) ماء مقطر، وتم المزج جيداً لضمان ذوبان المادة الفعالة ضمن الماء المقطر(وبالتالي كل 1مل يحتوي على 30ملغ مادة فعالة)، وتم استخدام البيور بهدف تجنب التلاعب بتركيز الدوكسي سايكلين ضمن المنتجات المصنعة ولضمان الحصول على نتائج دقيقة في الدراسة. يبين الشكل رقم (1) مركب الدوكسي سايكلين البيور المستخدم في التجربة.

الشكل رقم (1) مركب الدوكسي سايكلين البيور المستخدم في التجربة

4-4- دراسة حركية البلازما بعد تناول دوكسي سايكلين عن طريق الفم:
تم استخدام هذه التجربة لتحديد الحركية الدوائية للدوكسي سايكلين في الطيور بعد تناوله عن طريق الفم، حيثُ تلقت الطيور جرعة واحدة من الدوكسي سايكلن ضمن المجموعتين (G3 & G2).

4-4-1- طريقة العمل:
أولاً- قبل البدء بالتجربة تم أخذ عينات دم عشوائية من الوريد الجناحي لإجراء الاختبارات اللازمة على مجموعات التجربة مكونة من 7طيور من كل مجموعة (G1&G2&G3) وذلك للتأكد من خلوها من أي اصابة لضمان دقة النتائج من أجل البدء بالتجربة وجمع العينات.
ثانياً- تم أخذ عينات الدم بشكل عشوائي من 7 طيور من المجموعة الأولى الشاهد السلبي (G1)، حيثُ تم سحب عينات الدم من الوريد الجناحي بعد إجراء التعقيم المناسب وذلك للتأكد من خلوها من الدوكسي سايكلين.
ثالثاً- تم أخذ عينات الدم بشكل عشوائي من 7 طيور من كل مجموعة من (G3 & G2) وذلك بعد إعطاء الدواء عن طريق التجريع الفموي، حيثُ تم سحب عينات الدم من الوريد الجناحي بعد إجراء التعقيم المناسب بعد (15دقيقة، نصف ساعة، 1ساعة، 2ساعة، 3ساعة، 4ساعة، 5ساعة، 6ساعة، 7ساعة، 8ساعة، 9ساعة، 10ساعة، 12ساعة، 16ساعة، 24ساعة،32 ساعة)، وذلك لتحديد زمن الوصول للتركيز الأعظمي لمركب الدوكسي سايكلين، وتحديد نصف العمر الحيوي $T_{1/2}$ للمركب، وبعد سحب عينات الدم تم تفريغ هذه العينات في انابيب غير حاوية على مانع تخثر، وتم تثفيل العينات بسرعة 3000 دورة في الدقيقة ولمدة 10 دقائق للحصول على المصل، حيث تم الاحتفاظ به بدرجة الحرارة -20°

لحين إجراء الاختبارات وذلك من أجل معرفة التوافر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين، وتم إجراء الاختبارات على جهاز الكروماتوجرافيا السائلة عالية الأداء High-performance Liquid Chromatography جهاز الـ (HPLC)، لتحديد التالي:

- أعلى تركيز يصل لهُ الدواء.
- نصف العمر الحيوي $T_{1/2}$ للمضاد الحيوي الدوكسي سايكلين.

رابعاً- كما تم استخدام قسم من المصل المحفوظ بدرجة حرارة - 20° وذلك من أجل قياس مستوى الأنزيم الكبدي ALT عند المجموعات (G3 & G2) ومقارنة النتائج مع مجموعة الشاهد الطبيعي (G1).

5-4- التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار 25 حيث تمت مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، وتمت مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)،حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($p \leq 0.05$).

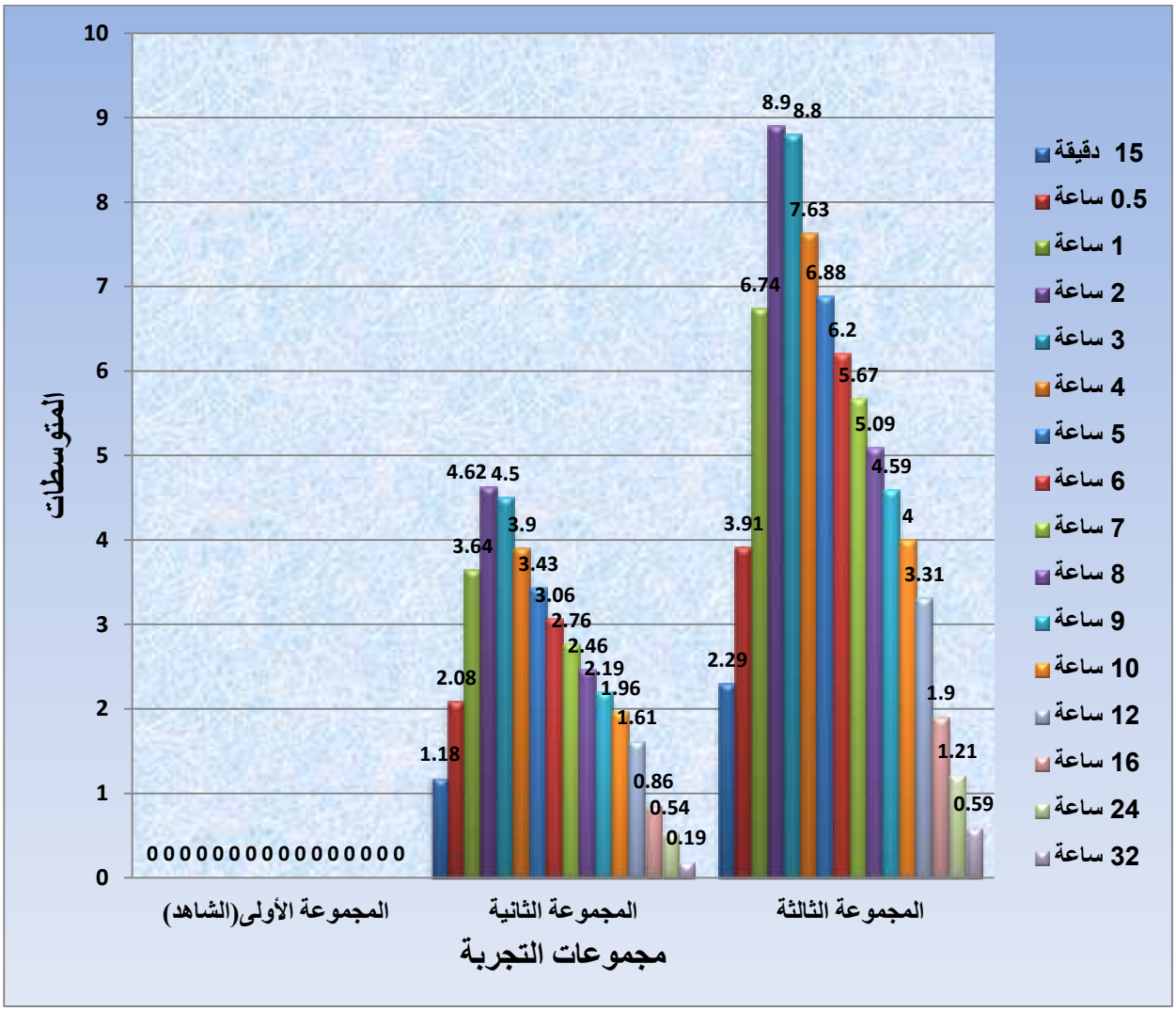
5- النتائج Results:

5-1-التغيرات في تركيز الدواء باستخدام جهازHPLC

الجدول رقم (1): متوسطات تراكيز الدوكسي سايكلين في مصل الدم عند مجموعات التجربة جميعها وفي الأزمنة المختلفة مقدرة بـ(مايكروغرام/مل µg/mL)، كما ظهرت على جهاز الـHPLC

المجموعات		المجموعة الأولى (الشاهد)	المجموعة الثانية سليمة/جرعة علاجية واحدة 20mg\kg	المجموعة الثالثة سليمة/جرعة ضعف علاجية واحدة 40mg\kg
زمن أخذ العينة		المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
1	15دقيقة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{A}1.18^{b} \pm 0.08$	$^{A}2.29^{c} \pm 0.13$
2	0.5ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{B}2.08^{b} \pm 0.10$	$^{B}3.91^{c} \pm 0.18$
3	1ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{C}3.64^{b} \pm 0.16$	$^{C}6.74^{c} \pm 0.28$
4	2ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{D}4.62^{b} \pm 0.20$	$^{D}8.90^{c} \pm 0.30$
5	3ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{D}4.50^{b} \pm 0.10$	$^{D}8.80^{c} \pm 0.18$
6	4ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{E}3.90^{b} \pm 0.12$	$^{E}7.63^{c} \pm 0.28$
7	5ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{F}3.43^{b} \pm 0.15$	$^{F}6.88^{c} \pm 0.28$
8	6ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{G}3.06^{b} \pm 0.15$	$^{G}6.20^{c} \pm 0.30$
9	7ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{H}2.76^{b} \pm 0.15$	$^{H}5.67^{c} \pm 0.28$
10	8ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{I}2.46^{b} \pm 0.17$	$^{I}5.09^{c} \pm 0.28$
11	9ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{J}2.19^{b} \pm 0.13$	$^{J}4.59^{c} \pm 0.28$
12	10ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{K}1.96^{b} \pm 0.14$	$^{K}4.00^{c} \pm 0.26$
13	12ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{L}1.61^{b} \pm 0.13$	$^{L}3.31^{c} \pm 0.30$
14	16ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{M}0.86^{b} \pm 0.11$	$^{M}1.90^{c} \pm 0.25$
15	24ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{N}0.54^{b} \pm 0.09$	$^{N}1.21^{c} \pm 0.18$
16	32ساعة	$0.00^{a} \pm 0.00$	$^{O}0.19^{b} \pm 0.04$	$^{O}0.59^{c} \pm 0.13$

تشير الأحرف الصغيرة المختلفة (a,b,c) ضمن الصف الواحد إلى وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات التجربة المختلفة عند نفس الزمن المدروس، وذلك عند مستوى دلالة ($P\leq0.05$). وقد تم تحديد هذه الفروقات باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way ANOVA) ضمن البرنامج الإحصائي SPSS الإصدار 25، حيث يُعد اختلاف الأحرف دليلاً على وجود اختلاف معنوي حقيقي بين المتوسطات الحسابية للمجموعات، بينما يشير تشابه الأحرف إلى عدم وجود فروقات معنوية بينها.
أما الأحرف الكبيرة المختلفة (A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O) ضمن العمود الواحد وفي المجموعة نفسها، فتشير إلى وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية بين الأزمنة المختلفة ضمن نفس المجموعة عند مستوى دلالة ($P\leq0.05$). يعني ذلك أن اختلاف الأحرف الكبيرة يدل على حدوث تغير معنوي في تراكيز الدوكسي سايكلين بمرور الزمن داخل المجموعة الواحدة، في حين أن تشابه الأحرف يشير إلى عدم وجود تغيرات معنوية بين الأزمنة المقارنة.



المخطط (1): مخطط متوسطات التغيرات في نتائج تحليل جهاز الـHPLC

أظهرت النتائج في **الجدول رقم (1)** والمخطط البياني رقم **(1)** وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$) بين جميع مجموعات التجربة المدروسة (الشاهد، الثانية، الثالثة) عند كل زمن من الأزمنة المدروسة. كذلك، أظهرت النتائج وجود فروق معنوية بين الأزمنة المدروسة ضمن كل مجموعة على حدة، مما يشير إلى وجود تأثير معنوي لكل من عاملي الجرعة والزمن، إضافة إلى التفاعل بينهما.

أ. **التحليل الأفقي: المقارنة بين المجموعات في كل زمن**:
أثبتت الرموز (a, b, c) أن جميع المجموعات اختلفت فيما بينها في كل زمن، القيمة (0.00 ± 0.00) في مجموعة الشاهد عند جميع الأزمنة تؤكد خلو مجموعة الشاهد من أي تلوث أو تداخل دوائي، وتؤكد خصوصية الطريقة التحليلية المستخدمة.

ب. **التحليل العمودي: المقارنة بين الأزمنة ضمن كل مجموعة**:
دلت الرموز (A, B, C,..., O) الموجودة في كل عمود على وجود نمط حركي متغير باختلاف الزمن، حيث مرت جميع المجموعات المعالجة بأطوار حركية دوائية متكاملة: الامتصاص، ذروة التركيز، التوزع، ثم الإطراح.

ت. **نتائج مجموعة الشاهد:**
سجلت المجموعة الأولى (الشاهد) تركيزات صفرية (0.00 ± 0.00) بشكل ثابت طوال فترات التجربة كافة. هذه النتيجة تؤكد سلامة تصميم التجربة وعدم تعرض هذه المجموعة للدواء، كما تثبت نقاء التحليل الكروماتوغرافي وعدم تداخل أي من مكونات مصل الدجاج مع قمة (Peak) الدواء في جهاز الـ HPLC.

ث. **المقارنة بين المجموعات وفقاً للحالة الصحية والجرعة:**
عند مقارنة المجموعات في كل زمن، سجلت المجموعة الثالثة (المعاملة بجرعة ضعف علاجية واحدة مقدارها 40 mg\kg / **µg/mL** 8.90) وهي أعلى متوسطات لتركيز الدواء في المصل مقارنة بالمجموعة الثانية. بينما سجلت المجموعة الثانية (المعاملة بجرعة علاجية واحدة مقدارها 20 mg\kg / **µg/mL** 4.62)، وهي أقل متوسطات لتركيز الدواء في المصل مقارنة بالمجموعة الثالثة.

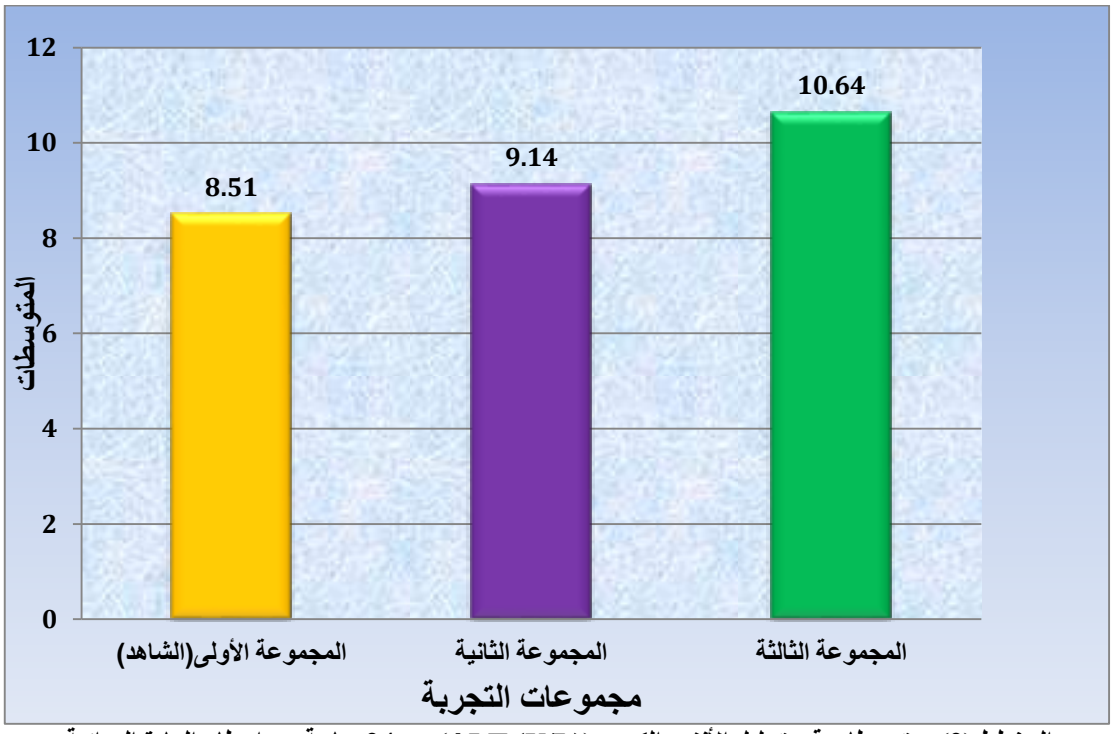
ج. **مسار تركيز الدواء عبر الزمن:**
بلغ تركيز الدواء ذروته ضمن المجموعتين المعالجتين عند **الساعة (2 ساعة)** بعد التجريع، وهو ما يمثل زمن الذروة (C_{max}).وسجلت المجموعة الثالثة (المعالجة بجرعة ضعف علاجية واحدة 40 mg\kg /**µg/mL** 8.90) عند **الساعة الثانية (2 ساعة)** بعد التجريع، وهي أعلى متوسطات لتركيز الدواء في المصل مقارنة بباقي المجموعات.
بعد ذروة التركيز، لوحظت مرحلة "هضبة (Plateau Phase) "بين الساعتين 2 و3 حيث لم تتغير الرموز المعنوية(D) ، مما يشير إلى ثبات نسبي في تركيز البلازما قبل بدء مرحلة الإطراح النهائي. استمر وجود الدواء في المصل حتى 32 ساعة بتراكيز قابلة للقياس، مما يدل على نصف عمر حيوي طويل في الدجاج.

2-5- تأثير الدوكسي سايكلين على إنزيمALT:

الجدول رقم (2): متوسطات قيم تحليل الأنزيم الكبدي ((ALT (U/L) بعد 24 ساعة من إعطاء المادة الدوائية الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم لمجموعات التجربة وذلك لمقارنتها بمجموعة الشاهد

المجموعات	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري مقدراً بـ (U/L)
المجموعة الأولى (الشاهد)	$^{a}8.51 \pm 0.23$
المجموعة الثانية سليمة/جرعة علاجية واحدة 20mg\kg	$^{b}9.14 \pm 0.28$
المجموعة الثالثة سليمة/جرعة ضعف علاجية واحدة 40mg\kg	$^{c}10.64 \pm 0.35$

تدل الرموز a,b,c على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود ، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الثلاثة فيما بينها, باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)،في البرنامج الإحصائي SPSS 25 حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($p \leq 0.05$).



المخطط (2): متوسطات قيم تحليل الأنزيم الكبدي ((ALT (U/L) بعد 24 ساعة من إعطاء المادة الدوائية الدوكسي سايكلين بالتجريع عن طريق الفم لمجموعات التجربة وذلك لمقارنتها بمجموعة الشاهد

بعد التأكد من مستوى تركيز الدواء في مصل الدم لدى مجموعات التجربة، كان من الضروري تقييم أثر هذه التراكيز على الوظيفة الكبدية، وذلك عبر تحديد مستوى ناقلة أمين الألانين (ALT) ، وهو أنزيم خلوي يُعد مؤشراً حيوياً شديد الحساسية والنوعية للضرر الكبدي.

بعد 24ساعة من الإعطاء الفموي للدواء، أظهرت نتائج تحليل إنزيم ALT ارتفاعاً ملحوظاً طبقاً لزيادة الجرعة، حيثُ تمثل المجموعتان مستويات جرعات مختلفة أو فترات علاجية مختلفة، وقد وجد أن المجموعة الأولى (الشاهد السلبي) هي الأقل جرعة والثالثة هي الأعلى جرعة.

سجلت المجموعة الثالثة قيم تراكيز (0.35 ± 10.64)، بينما سجلت المجموعة الثانية قيم تراكيز (0.28 ± 9.14)، و كانت أقل القيم في المجموعة الأولى (0.23 ± 8.51) جميع المجموعات أظهرت فروقات معنوية عند مستوى ($p < 0.05$) مقارنة ببعضها البعض ومقارنة مع المجموعة الأولى، مما يشير إلى أن التأثير على خلايا الكبد يعتمد على الجرعة.

وقد دلت الرموز a, b, c على أن جميع المجموعات كانت مختلفة معنوياً عن بعضها البعض في قراءةALT بعد 24 ساعة.

6- المناقشة Discussion :

1- مناقشة نتائج التوافر الحيوي للدوكسي سايكلين على جهاز الـ HPLC:

تعتبر دراسة حركية الدواء في الدواجن أمراً بالغ الأهمية نظراً للاختلافات الفيزيولوجية عن الثدييات. تتفق النتائج التي تم التوصل إليها مع الأسس العلمية التي تؤكد أن الدوكسي سايكلين سريع الامتصاص في أمعاء الدجاج. وتشير نتائج الحركية الدوائية (Pharmacokinetics) إلى نمط امتصاص سريع للدوكسي سايكلين بعد الإعطاء الفموي، وهو ما يتوافق مع طبيعة هذا الدواء كونه من زمرة التتراسيكلينات عالية الذوبان في الدهون. يمكن تحليل هذه النتائج من خلال عدة زوايا علمية:

أ. مرحلة الامتصاص (0 - 2 ساعة):

أظهرت النتائج ارتفاعاً سريعاً وواضحاً في تراكيز الدوكسي سايكلين خلال الساعتين الأوليين بعد التجريع في جميع المجموعات المعاملة، إذ بدأت التراكيز بالقيم المشار إليها بالحرف (A) عند 15 دقيقة، ثم ازدادت تدريجياً إلى (B) و (C) و (D)حتى الوصول إلى أعلى تركيز خلال الساعة الثانية. ويُعزى هذا الارتفاع السريع إلى الطبيعة المحبة للدهون (Lipophilic Nature) التي يتميز بها الدوكسي سايكلين، مما يسهل مروره عبر الأغشية الخلوية للخلايا المعوية بواسطة آلية الانتشار السلبي (Passive Diffusion) وبالتالي يحقق امتصاصاً فموياً مرتفع الكفاءة (Agwuh &.

MacGowan, 2006) كما أن الدوكسي سايكلين يمتلك توافراً حيوياً فموياً عالياً يتجاوز 90%، الأمر الذي يفسر وصوله السريع إلى الدوران الدموي بعد إعطائه فموياً (Nelson & Levy, 2011).
وتتفق النتائج الحالية مع ما ذكره الباحثان Toutain و Bousquet حيثُ بينت دراستهما أن المضادات الحيوية التابعة لمجموعة التتراسيكلينات تتميز بسرعة الامتصاص والانتشار الواسع في الأنسجة بسبب خواصها الفيزيائية والكيميائية، لاسيما قابليتها العالية للذوبان في الدهون (Toutain & Bousquet-Mélou., 2004). كما أشارت دراسة Papich إلى أن الدوكسي سايكلين يصل إلى ذروة تركيزه البلازمي خلال فترة قصيرة نسبياً بعد الإعطاء الفموي، وهو ما ينسجم مع القيم المسجلة في هذه الدراسة خلال أول ساعتين من التجربة (Papich., 2016).

ب. مرحلة الانتشار والتوزع (ذروة التركيز C_max) :

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن أعلى متوسط تركيز (C_max) تم بلوغه عند الزمن 2ساعة (D) بعد الإعطاء الفموي للدوكسي سايكلين، حيثُ كان في المجموعة الثالثة: (0.30 ± 8.90) وفي المجموعة الثانية: (0.20 ± 4.62)
وهو ما يتوافق مع ما ذكره Ismail و El-Kattan، حيثُ بينت دراستهما أن الدوكسي سايكلين في الدجاج يصل إلى أعلى تركيز خلال مدة تتراوح بين 2–3 ساعات بعد التجريع الفموي، مما يعكس سرعة امتصاص الدواء وارتفاع توافره الحيوي في الطيور الداجنة (Ismail & El-Kattan, 2004). ويُعزى هذا الامتصاص السريع إلى الطبيعة الدهنية النسبية للدوكسي سايكلين وقدرته العالية على العبور عبر الأغشية الحيوية، إضافةً إلى تمتعه بتوافر حيوي مرتفع مقارنةً بعدد من المضادات الحيوية الأخرى التابعة لمجموعة التتراسيكلينات (Agwuh & MacGowan, 2006).
وتتفق هذه النتائج مع مبادئ الحركية الدوائية المعروفة للدوكسي سايكلين، إذ يتميز بارتفاع نسبة ذوبانه في الدهون وبطول نصف العمر الحيوي، الأمر الذي يساهم في تحقيق تراكيز علاجية مستقرة داخل البلازما والأنسجة لفترات زمنية أطول، مع إمكانية إعطائه بجرعات أقل تكراراً مقارنةً ببعض المضادات الحيوية الأخرى من نفس الفئة الدوائية (Brunton et al., 2023).
وقد دعمت دراسة Welling وزملائه (1977) هذه الملاحظات، إذ أظهرت أن تناول العليقة قد يؤدي إلى تباطؤ طفيف في معدل الامتصاص دون أن يؤثر بصورة جوهرية في كمية الدواء الممتصة كلياً، وهو ما يفسر استمرار المحافظة على التوافر الحيوي المرتفع للدوكسي سايكلين وثبات خصائصه الحركية الدوائية رغم تناول العليقة (Welling et al., 1977).

ج. مرحلة الاستقلاب:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اختلافات واضحة ومعنوية بين مجموعات التجربة، إذ ارتفعت تراكيز الدواء تدريجياً بعد التجريع الفموي حتى الوصول إلى الذروة خلال الساعات الأولى، ثم بدأت بالانخفاض التدريجي نتيجة عمليات الاستقلاب والإطراح. ويُعد هذا النمط متوافقاً مع خصائص الحركية الدوائية للدوكسي سايكلين بوصفه مضاداً حيوياً ينتمي إلى مجموعة التتراسيكلينات طويلة التأثير ذات الامتصاص الفموي العالي والتوزع النسيجي الواسع ونصف العمر الحيوي الطويل نسبياً في الطيور الداجنة (Anadon et al., 1994).
وقد سجلت المجموعة الثالثة (المعاملة بجرعة مضاعفة 40 ملغم/كغم) قيماً أعلى بصورة معنوية من المجموعة الثانية (20 ملغم/كغم)، إذ بلغ أعلى تركيز بلازمي (C_{max}) حوالي (8.90 ميكروغرام/مل) بعد ساعتين من التجريع مقارنةً بـ (4.62 ميكروغرام/مل) في المجموعة الثانية. ويُفسَّر ذلك بوجود علاقة طردية بين الجرعة المعطاة والتركيز البلازمي الناتج، حيث تؤدي زيادة الجرعة إلى زيادة كمية الدواء الممتصة والمتاحة حيوياً داخل الدوران الدموي، مما يؤدي إلى ارتفاع قيمتي C_{max} (Maximum Plasma Concentration) و AUC (Area Under the Concentration–Time Curve). وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه الباحثان Agwuh و MacGowan عام (2006) من أن الدوكسي سايكلين يمتلك حرائك دوائية شبه خطية ضمن المجال العلاجي، وأن زيادة الجرعة تؤدي إلى زيادة واضحة في التراكيز المصلية دون حدوث تشبع ملحوظ في الامتصاص (Agwuh and MacGowan., 2006).

الثبات النسبي (Relative stability) بين الساعة 2 و3:

بفحص الرموز للأزمنة (D) عند 2 ساعة و3 ساعات، نلاحظ أن جميع المجموعات حملت نفس الرمز (D) عند الزمنين، مما يشير إلى غياب فرق معنوي بين تركيز الساعة 2 والساعة 3 في كل مجموعة. هذه الظاهرة الحركية تعرف بـ "الهضبة" أو"plateau " ، وهي مرحلة حرجة جداً في حركية الدواء. تفسير هذه الهضبة يمكن أن يكون:

1- استمرار الامتصاص مع بدء الإطراح: دخول الدواء من الأمعاء لا يزال مستمراً بمعدل يساوي تقريباً معدل إطراحه الكبدي أو الكلوي.

2- إعادة التدوير المعوي الكبدي (Enterohepatic Recirculation): حيثُ تُعزى المحافظة النسبية على تراكيز الدوكسي سايكلين في البلازما لفترات زمنية ممتدة جزئياً إلى ظاهرة إعادة التدوير المعوي الكبدي (Enterohepatic Recirculation)، وهي إحدى الخصائص الحركية الدوائية المهمة لبعض أفراد مجموعة التتراسيكلينات. ففي هذه العملية يُطرح جزء من الدواء أو مستقلباته عبر الصفراء إلى الأمعاء، ثم يُعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الدوران الدموي، مما يسهم في إطالة مدة بقاء الدواء داخل الجسم والمحافظة على تراكيز بلازمية مستقرة نسبياً مع انخفاض معدل الإطراح الكلي. ويُعتقد أن هذه الآلية تشارك بصورة مباشرة في إطالة نصف العمر الحيوي للدوكسي سايكلين وتحسين استمرارية

تأثيره العلاجي، خاصةً عند إعطائه بجرعات متكررة (Brunton et al., 2023). وتتفق هذه الملاحظة مع ما وجده الباحث Fabre وزملاؤه (1971)، إذ بيّنوا أن إعادة التدوير المعوي الكبدي تمثل عاملاً مهماً في استدامة تراكيز التتراسيكلينات في الدم والمساهمة في إطالة نصف عمرها الحيوي، نتيجة إعادة امتصاص جزء من الدواء المطروح عن طريق الصفراوء إلى الجهاز الدوري مرة أخرى (Fabre et al., 1971) ،كما أن الطبيعة الدهنية النسبية للدوكسي سايكلين وارتفاع درجة ارتباطه ببروتينات البلازما يساعدان على تعزيز هذه الظاهرة الحركية، الأمر الذي يفسر استمرار وجود تراكيز دوائية فعالة لفترات أطول مقارنةً ببعض المضادات الحيوية الأخرى من نفس المجموعة الدوائية Agwuh) & MacGowan, 2006) وقد أشارت المراجع الدوائية الحديثة أيضاً إلى أن هذه الخصائص الحركية تسهم في تقليل تذبذب التراكيز البلازمية بين الجرعات وتحسين الاستجابة العلاجية للمرضى (Brunton et al., 2023) ومن الناحية السريرية، فإن إعادة التدوير المعوي الكبدي قد تفسر جزئياً سبب إمكانية إعطاء الدوكسي سايكلين بجرعة أو جرعتين يومياً فقط مع الحفاظ على فعالية علاجية جيدة، إضافةً إلى مساهمتها في تقليل التذبذب الحاد في تراكيز الدواء بين الجرعات المتتالية، مما يدعم استمرارية التأثير المضاد للبكتيريا لفترة زمنية أطول (Agwuh & MacGowan, 2006؛ Brunton et al., 2023).

3- تباطؤ التوزع في الأنسجة العميقة (Deep Tissue Distribution): يُعزى الاستقرار النسبي في تراكيز الدوكسي سايكلين خلال المراحل اللاحقة من منحنى الحرائك الدوائية إلى التوزع التدريجي للدواء داخل الأنسجة العميقة (Deep Tissue Distribution)، إذ يستمر انتقال الدواء من البلازما إلى الأنسجة حتى الوصول إلى حالة من التوازن الديناميكي بين الحيز الوعائي والحيز النسيجي. ويؤدي هذا التوازن إلى انخفاض معدل التغير في التركيز البلازمي وظهور مرحلة شبه مستقرة نسبياً في المنحنى الدوائي. وتُعد هذه الخاصية من السمات المعروفة للدوكسي سايكلين نتيجة ارتفاع ذوبانيته في الدهون وامتلاكه حجماً ظاهرياً مرتفعاً للتوزع (V_d) ، مما يسمح له بالنفاذ إلى العديد من الأنسجة والسوائل الحيوية بكفاءة عالية (Agwuh & MacGowan., 2006؛ Brunton et al., 2023).

كما أن استمرار وجود تراكيز علاجية فعالة داخل الأنسجة يرتبط بقدرة الدوكسي سايكلين على الارتباط النسبي بالمكونات النسيجية والبروتينات، وهو ما يساهم في تحرير الدواء تدريجياً إلى الدوران الدموي والمحافظة على استقرار تراكيزه لفترة أطول.

وقد وُصفت هذه الظاهرة في العديد من دراسات الحركية الدوائية للتتراسيكلينات في الإنسان والحيوان، حيث أظهرت أن مرحلة التوزع قد تكون ممتدة نسبياً مقارنةً بمضادات حيوية أخرى أقل ذوبانية في الدهون (Fabre et al., 1971 ؛ Agwuh & MacGowan., 2006).

- مرحلة الهضبة (الساعة 2-3):

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود مرحلة هضبة (Plateau Phase) واضحة نسبياً في منحنى التركيز البلازمي للدوكسي سايكلين خلال الفترة الممتدة بين الساعة الثانية والثالثة بعد الإعطاء الفموي في جميع المجموعات التجريبية. ويمكن تفسير هذه الظاهرة بوجود إعادة تدوير معوي كبدي (Enterohepatic Recirculation) فعالة نسبياً في الدجاج، إذ يُطرح جزء من الدواء عبر الصفراء إلى الأمعاء ثم يُعاد امتصاصه مجدداً إلى الدوران الدموي، مما يؤدي إلى المحافظة على تراكيز البلازما ضمن مستوى شبه ثابت لفترة زمنية أطول. وتُعد هذه الخاصية من السمات المهمة للدوكسي سايكلين بسبب ارتفاع ذوبانيته الدهنية وامتلاكه ارتباطاً مرتفعاً ببروتينات البلازما، الأمر الذي يعزز استمرارية وجوده في الجسم ويؤخر انخفاض تراكيزه الدموية(Agwuh & MacGowan, 2006).

د. مرحلة الإطراح (Elimination Phase) من الساعة 4 إلى 32:

ابتداءً من الزمن (E) عند الساعة الرابعة بعد التجريع الفموي، بدأت التراكيز البلازمية لـ Doxycycline بالانخفاض التدريجي ضمن مجموعات التجربة، وقد ترافق ذلك مع تغير متتابع في الرموز الحرفية الإحصائية (E, F, G, …O) ، مما يدل على وجود فروقات معنوية حقيقية بين الأزمنة المختلفة ضمن كل مجموعة، ويشير بوضوح إلى انتقال الدواء من مرحلة التوزع (Distribution Phase) إلى طور الإطراح النهائي(Terminal Elimination Phase) ، وهي المرحلة التي تصبح فيها سرعة انخفاض التركيز ضمن البلازما معتمدة بصورة أساسية على كفاءة عمليات الاستقلاب الكبدي والإطراح الكلوي والصفراوي.(Riond and Riviere, 1988)

أظهرت المجموعة الثانية، المعاملة بجرعة علاجية مقدارها 20 ملغم/كغم، انخفاضاً أسرع في التراكيز البلازمية للدوكسي سايكلين مقارنةً بالمجموعة الثالثة ، إذ انخفض التركيز من 4.62 ميكروغرام/مل عند الساعة الثانية بعد التجريع إلى 1.96 ميكروغرام/مل عند الساعة العاشرة. ويشير هذا الانخفاض المتسارع إلى قصرٍ نسبي في نصف العمر الحيوي للدواء ضمن هذه المجموعة، مما يعكس زيادة معدل التخلص من الدواء من الدورة الدموية.

أما المجموعة الثالثة، المعاملة بجرعة مضاعفة مقدارها 40 ملغم/كغم، فقد أظهرت تراكيز بلازمية أعلى خلال مرحلة الإطراح مقارنةً بالمجموعة الثانية، إلا أن معدل الانخفاض في التركيز كان أبطأ نسبياً. ويُعزى ذلك إلى تأثير الجرعة المرتفعة في زيادة التوافر الحيوي للدواء والمحافظة على مستوياته في البلازما لفترة أطول، دون وجود مؤشرات واضحة على حدوث تراكم دوائي ضمن حدود الجرعات المستخدمة في هذه الدراسة.

وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه Anadón وزملاؤه، الذين أوضحوا أن الدوكسي سايكلين يمتلك نصف عمر حيوي أطول مقارنةً بمعظم أفراد مجموعة التتراسيكلينات، ويُعزى ذلك إلى ارتفاع ذوبانيته الدهنية ودرجة ارتباطه العالية ببروتينات البلازما، الأمر الذي يؤدي إلى بطء انتقاله من الأنسجة وإطراحه من الدورة الدموية (Anadón et al., 1994). كما أكد كل من Agwuh وMacGowan أن الدوكسي سايكلين يتميز بانخفاض معدل التصفية الدوائية واعتماده بدرجة أكبر على الإطراح الصفراوي مقارنةً بالإطراح الكلوي، مما يساهم في استمرار وجود تراكيز علاجية منه داخل الجسم لفترات زمنية أطول نسبياً (Agwuh and MacGowan, 2006).

وعليه، فإن النتائج الحالية تؤكد أن زيادة الجرعة تؤدي إلى المحافظة على تراكيز بلازمية أعلى وإطالة مدة بقاء الدواء في الجسم، وهو ما يتوافق مع الخصائص الحركية الدوائية المعروفة للدوكسي سايكلين والمتمثلة بارتفاع التوافر الحيوي، وطول نصف العمر الحيوي، وانخفاض معدل التصفية الدوائية.

مناقشة نتائج التوافر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن نسبة التوافر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين بعد الإعطاء الفموي في دجاج اللحم تراوح بين 13.5% و25.7% وذلك تبعاً للجرعة المعطاة للطيور ضمن مجموعتي التجربة، إذ سجلت المجموعة الثانية (المعاملة بجرعة علاجية مفردة مقدارها 20 ملغ/كغ) نسبة توافر حيوي بلغت 13.5%، بينما ارتفعت إلى 25.7% في المجموعة الثالثة التي تلقت جرعة مضاعفة (40 ملغ/كغ)، تشير هذه النتائج إلى وجود تأثير واضح للجرعة المعطاة ونمط الإعطاء على التعرض الجهازي للدواء. ويُلاحظ أن قيم التوافر الحيوي المسجلة في الدراسة الحالية كانت أقل من العديد من القيم المنشورة في الأبحاث العلمية الخاصة بالأنواع الطيرية الأخرى، الأمر الذي يؤكد وجود فروق نوعية كبيرة في التوافر الحيوي لمركب الدوكسي سايكلين بين الأنواع المختلفة. ففي دراسة أجراها Anadón وزملاؤه على دجاج اللحم، بلغ التوافر الحيوي الفموي للدوكسي سايكلين حوالي 41.3% بعد إعطاء جرعة مقدارها 20 ملغ/كغ، وهي قيمة أعلى بشكل ملحوظ من القيمة المسجلة في المجموعة الثانية من الدراسة الحالية (13.5%). ويمكن تفسير هذا الاختلاف بعدة عوامل تشمل الاختلاف في السلالة المستخدمة، والعمر، والظروف البيئية، وتركيب العليقة، والأهم هو عدد الجرعات المستخدمة أثناء التجربة، فضلاً عن الفروقات المحتملة في المستحضرات الدوائية المستخدمة. كما أن وجود الكالسيوم والمعادن ثنائية التكافؤ في العلف قد يؤدي إلى تكوين معقدات مخلبية مع الدوكسي سايكلين داخل الجهاز الهضمي، مما يحد من امتصاصه ويؤدي إلى انخفاض التوافر الحيوي الفموي (Anadón et al., 1994). كما أن نتائج الدراسة الحالية جاءت أقل من القيم المسجلة لدى السمان الياباني، حيث وجد الباحث Tekeli وزملاؤه أن التوافر الحيوي الفموي للدوكسي سايكلين بلغ 25.8% بعد إعطاء جرعة مقدارها 20 ملغ/كغ، مع نصف عمر إطراح يقارب 11 ساعة. وتقترب هذه القيمة من النسبة المسجلة في المجموعة الثالثة من الدراسة الحالية (25.7%) رغم اختلاف الجرعة، الأمر الذي قد يشير إلى أن زيادة الجرعة في دجاج اللحم ساهمت في تحسين الامتصاص النسبي أو زيادة التعرض الجهازي للدواء. كما تدعم هذه الملاحظة وجود اختلافات نوعية في خصائص الامتصاص والتوزع والاستقلاب بين الأنواع الطيرية المختلفة، مما يجعل تعميم الجرعات بين الأنواع المختلفة أمراً غير دقيق من الناحية العلمية (Tekeli et al., 2020).

وبالمقارنة مع الإوز، فقد أظهرت الدراسات أن التوافر الحيوي للدوكسي سايكلين قد يصل إلى نحو 43% بعد الإعطاء الفموي بجرعة 20 ملغ/كغ، مع نصف عمر حيوي طويل نسبياً يصل إلى 13 ساعة تقريباً (Toutain et al., 2021), وتفوق هذه القيمة جميع النسب المسجلة في الدراسة الحالية، مما يعكس وجود اختلافات جوهرية بين الأنواع الطيرية في خصائص الامتصاص المعوي والتخلص من الدواء. ويُعتقد أن الفروقات التشريحية والفيزيولوجية في الجهاز الهضمي ومعدل مرور المحتويات المعوية واختلاف التعبير عن نواقل الدواء في الأمعاء قد تلعب دوراً مهماً في هذه التباينات بين الأنواع .

مناقشة نتائجALT :

مناقشة نتائج إنزيمALT

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً في نشاط إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) لدى المجموعات المعاملة بالدوكسي سايكلين مقارنةً بمجموعة الشاهد، حيث ارتفعت القيم تدريجياً مع زيادة الجرعة الدوائية. ولقد ارتفع ALT طردياً في المجموعة الثالثة، مسجلاً زيادة عظمى مقدارها 41% عن الشاهد. حيثُ سجلت المجموعة المعاملة بجرعة 40 ملغم/كغم أعلى متوسط لنشاط الإنزيم، تلتها المجموعة المعاملة بجرعة 20 ملغم/كغم، في حين بقيت أقل القيم ضمن مجموعة الشاهد.

يشير هذا الارتفاع إلى وجود استجابة كبدية مرتبطة بالتعرض للدواء، إذ يُعد ALT من المؤشرات الحيوية المستخدمة على نطاق واسع لتقييم سلامة الخلايا الكبدية ورصد التغيرات الوظيفية التي قد ترافق التعرض للمواد الدوائية. ويحدث ارتفاعه نتيجة زيادة نفوذية الأغشية الخلوية أو تأثر سلامة الخلايا الكبدية، مما يسمح بتسرب الإنزيم إلى الدورة الدموية.

وتُظهر النتائج وجود علاقة جرعة–استجابة واضحة، حيث ترافق ارتفاع الجرعة مع زيادة نشاطALT ، الأمر الذي يوحي بأن التأثير الكبدي للدوكسي سايكلين قد يكون معتمداً جزئياً على الجرعة ضمن الظروف التجريبية للدراسة الحالية. ويُعد

هذا النمط متوافقاً مع المبادئ العامة للسمية الدوائية، والتي تنص على أن زيادة التعرض الجهازي للدواء قد تؤدي إلى زيادة العبء الاستقلابي الواقع على الخلايا الكبدية.
ورغم أن الزيادة المسجلة كانت ذات دلالة إحصائية، فإن تفسيرها يجب أن يتم بحذر علمي. فارتفاع ALT بمفرده لا يكفي لإثبات حدوث أذية كبدية نسيجية مؤكدة، بل يمثل مؤشراً حيوياً يستدعي التقييم المتكامل مع مؤشرات كبدية أخرى وفحوص نسيجية داعمة. ولذلك فإن النتائج الحالية تشير إلى احتمال وجود تأثير كبدي مرتبط بالتعرض للدوكسي سايكلين، لكنها لا تسمح بالجزم بوجود سمية كبدية مؤكدة دون توفر أدلة إضافية.
وتتفق هذه النتائج مع ما أشار إليه الباحث Amacher عام (1998) أن ALT يمثل أحد أكثر المؤشرات الحيوية استخداماً في تقييم الاستجابة الكبدية للمواد الدوائية في الدراسات قبل السريرية (Amacher, D. E., 1998). كما تتوافق مع المفهوم الذي عرضه Zimmerman عام (1978) دور العلاقة بين الجرعة الدوائية وشدة التغيرات الحيوية المرتبطة بوظائف الكبد، حيث يزداد احتمال ظهور التأثيرات الكبدية مع زيادة التعرض الدوائي (Zimmerman., 1978). وعلى المستوى التطبيقي، تشير النتائج الحالية إلى ضرورة مراعاة الجرعة المستخدمة عند تطبيق برامج المعالجة بالدوكسي سايكلين في دجاج اللحم، ولا سيما عند استخدام الجرعات المرتفعة أو المعالجات الممتدة، مع الأخذ في الاعتبار أهمية المتابعة الدورية للمؤشرات الحيوية الكبدية عند إجراء الدراسات المستقبلية أو برامج المعالجة المكثفة.

7-الاستنتاجات Conclusions:

بناءً على النتائج التي تم الوصول إليها ومناقشتها في ضوء المعطيات العلمية، يمكن استنتاج الآتي:

1. يتمتع الدوكسي سايكلين بتوافر حيوي جيد في دجاج اللحم، يتأثر بشكل كبير بالجرعة المستخدمة، والحالة الصحية للطيور.
2. تم تحديد زمن الذروة (C_max) عند ساعتين لجميع المجموعات، مع وجود نصف عمر حيوي طويل يستمر حتى 10 ساعات، مما يبرر استخدامه بجرعات وحيدة يومياً في الدواجن.
3. يتمتع الدوكسي سايكلين بتوافر حيوي جيد نسبياً في دجاج اللحم، حيثُ سجلت المجموعة الثانية المعاملة بجرعة علاجية مفردة (20 mg/kg) نسبة توافر حيوي لمركب الدوكسي سايكلين حوالي 13.5%، أما المجموعة الثالثة المعاملة بجرعة ضعف علاجية مفردة (40 mg/kg) فقد سجلت نسبة توافر حيوي لمركب الدوكسي سايكلين حوالي 25.7% إلى وجود تأثير واضح للجرعة المعطاة ونمط الإعطاء على التعرض الجهازي للدواء.
4. أظهرت الجرعات الأعلى من الدوكسي سايكلين ارتفاعاً معنوياً في نشاط ALT مقارنةً بمجموعة الشاهد، مما يُشير إلى استجابة كبدية مرتبطة بالتعرض الدوائي تستدعي مزيداً من الدراسات باستخدام مؤشرات حيوية ونسيجية أكثر تخصصاً.

8- التوصيات Recommendations :

في ضوء ما تقدم، واستكمالاً للفائدة العلمية والعملية، نوصي بما يأتي:

1. لا ينبغي الاعتماد على مستوى الأنزيم الكبدي ALT فقط في أبحاث الدواجن، بل يجب إضافة إنزيمات أكثر نوعية مثل GLDH (Glutamate Dehydrogenase) وأنزيم السوربيتول ديهيدروجيناز (SDH) الخاصة بالكبد في الطيور.
2. نظراً لطول نصف العمر الحيوي للمضاد الحيوي الدوكسي سايكلين كما ظهر في النتائج، نوصي بإجراء دراسة تفصيلية لحساب فترة الانسحاب الدوائي(Withdrawal Time) في لحوم الدجاج المصاب مقارنة بالدجاج السليم لضمان سلامة المستهلك.

9- المراجع References :

1. Agwuh, K. N., & MacGowan, A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 58(2), 256–265.
2. Amacher, D. E. (1998). Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 27(2), 119–130.
3. Anadón, A., Martinez-Larranaga, M. R., Diaz, M. J., Bringas, P., Fernandez, M. C., Fernandez-Cruz, M. L., Iturbe, J. & Martinez, M. A. (1994). Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. Avian Pathology, 23, 79–90.
4. Archimbault, P., Ambroggi, G., & Joineaud, J. (1983). La doxycycline chez la volaille: biodisponibilité et passage dans les œufs. Revue de Médecine Vétérinaire, 134(59), 291-5.

5. Bethke T. Doxycycline. Dts Apotheker Ztg., 1995;135(8):56-9.
6. Boothe, D. M. (2012). Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Saunders.
7. Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (Eds.). (2023). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (14th ed.). McGraw-Hill Education.
8. Chambers, H. F. (2005). Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In L. L. Brunton, J. S. Lazo, & K. L. Parker (Eds.), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th ed., pp. 1173-202). McGraw-Hill Companies.
9. Chopra, I., & Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 65(2), 232–260.
10. Cross, R., Ling, C., Day, N. P., McGready, R., & Paris, D. H. (2016). Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? Expert Opinion on Drug Safety, 15(3), 367-82.
11. Dorrestein, G. M. (1986a). Studies on pharmacokinetics of some antibacterial agents in homing pigeons (Columba livia) [Dissertation med. vet.]. University of Utrecht.
12. El-Gendi, A. Y. I., Atef, M., Amer, A. M. M., & Kamel, G. M. (2010). Pharmacokinetic and tissue distribution of doxycycline in broiler chickens pretreated with either: Diclazuril or halofuginone. Food and Chemical Toxicology, 48, 3209–3214.
13. Fabre, J., Milek, E., & Kalfopoulos, P. (1971). The kinetics of doxycycline in normal subjects. Chemotherapy, 16(1), 1–7.
14. Flammer, K. (1997). Mycoplasma. In R. B. Altman, S. L. Clubb, G. M. Dorrestein, & K. Quesenberry (Eds.), Avian Medicine and Surgery (pp. 364-79). W. B. Saunders Company.
15. Ismail, M. M., & El-Kattan, Y. A. (2004). Comparative pharmacokinetics of doxycycline in chickens by different routes of administration. Journal of Veterinary Science, 5(4), 347–352.
16. Kroker, R., Scherkl, R., & Ungemach, F. R. (2002). Chemotherapy of bacterial infections. In H.-H. Frey & W. Löscher (Eds.), Textbook of pharmacology and toxicology (2nd ed., pp. 353-93). Enke Verlag.
17. Kroker, R. (2006). Pharmaceuticals for the treatment and prevention of bacterial infections. In W. Löscher, F. R. Ungemach, & R. Kroker (Eds.), Pharmacotherapy in domestic and farm animals (7th ed., pp. 234-78). Parey Buchverlag.
18. Nelson, M. L., & Levy, S. B. (2011). The history of the tetracyclines. Annals of the New York Academy of Sciences, 1241, 17–32.
19. Papich, M. G. (2016). Saunders Handbook of Veterinary Drugs: Small and Large Animal (4th ed.). Elsevier.
20. Prescott, J. F., Baggot, J. D., & Walker, R. D. (2000). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine (3rd ed.). Iowa State University Press.
21. Prescott, J. F. (2013). Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Wiley-Blackwell.
22. Riond, J. L., & Riviere, J. E. (1988). Pharmacology and toxicology of doxycycline. Veterinary and Human Toxicology, 30(5), 431–443.
23. Riviere, J., Craigmill, A. L., & Sundlof, S. F. (1991). Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary antimicrobials. CRC Press, Inc.
24. Riviere, J. E., & Spoo, J. W. (2001). Tetracycline Antibiotics. In H. R. Adams (Ed.), Veterinary Pharmacology and Therapeutics (8th ed., pp. 828-40). Iowa State University Press.
25. Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2009). Veterinary Pharmacology and Therapeutics (9th ed.). Wiley-Blackwell.

26. Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2018). Veterinary Pharmacology and Therapeutics (10th ed.). Wiley-Blackwell.
27. Santos, M. D., Vermeersch, H., Remon, J. P., Schelkens, M., De Backer, P., van Bree, H. J., Ducatelle, R., & Haesebrouck, F. (1996). Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in turkeys. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 19, 274-80.
28. Scope, A. (2007a). Klinischer Untersuchungsgang. In E. F. Kaleta & M. E. Krautwald-Junghanns (Eds.), Kompendium der Ziervogelkrankheiten (3rd ed., pp. 61-7). Schlütersche GmbH & Co. KG.
29. Tekeli, I. O., Turk, E., Corum, D. D., Corum, O., Kirgiz, F. C., & Uney, K. (2020). Pharmacokinetics, bioavailability and tissue residues of doxycycline in Japanese quails (Coturnix coturnix japonica) after oral administration. Food Additives & Contaminants: Part A, 37(12), 2082–2092
30. Toutain, P. L., & Bousquet-Mélou, A. (2004). Bioavailability and its assessment. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 27(6), 455–466.
31. Toutain, P. L., et al. (2021). Doxycycline pharmacokinetics in geese. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 44, 1–10.
32. Traub, C. (1982). Untersuchungen zur Frage der Wirksamkeit der parenteralen im Vergleich zur oralen Behandlung mit Tetracyclin-Derivaten bei mit dem Psittakose-Erreger infizierten Sittichen und Papageien [Dissertation med. vet.]. Universität Gießen.
33. Weilacher, J. S. (1981). Vibramycin, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Klinik-Übersichtbesprechung eines bewährten Breitspektrumantibiotikums. Kassenarzt, 21, 5402-10.
34. Welling, P. G., Koch, P. A., Lau, C. C., & Craig, W. A. (1977). Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 11(3), 462–469.
35. Yoshimura, H., Osawa, N., Rasa, F. S. C., Hermawati, D., Werdiningsih, S., Isriyanthi, H. N. M. R., & Sugimori, T. (1991). Residues of doxycycline and oxytetracycline in eggs after medication via drinking water to laying hens. Food Additives and Contamination, 8(1), 65-9.
36. Zimmerman, H. J. (1978). Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Appleton-Century-Crofts.