

## تأثير الجرعات الزائدة من الفوسفومايسين في نسيج كلى دجاج اللحم

ط. ب. غيداء سامر السراقبي\* أ. د. أحمد حمدي مقرش\*\* د. طلة قنبر\*\*\*

(الإيداع: 23 كانون الأول 2021، القبول: 11 نيسان 2022)

## الملخص:

تهدف الدراسة إلى معرفة التغيرات المرضية الناتجة عن إعطاء جرعات زائدة من الفوسفومايسين في كلى دجاج اللحم. أُجريت الدراسة على (60) طائرًا من دجاج اللحم بعمر (30) يومًا، وقُسمت الطيور إلى ست مجموعات إحداهما الشاهد. أُعطيت مجموعات التجربة المركب الدوائي بجرعات متزايدة عن طريق الفم، وذلك بإعطاء جرعة واحدة يوميًا، مدة 5 أيام، وهي إما جرعات علاجية (40مغ/كغ) أو مضاعفة (80مغ/كغ) أو فوق علاجية (160-320-640مغ/كغ). دُبحَت ثلاثة طيورٍ من كل مجموعة في اليوم الثالث (بعد إعطاء الجرعة الثالثة) وفي اليوم السادس (بعد 24 ساعة من إعطاء آخر جرعة).

وفي اليوم التاسع من التجربة (بعد سحب الدواء من الأنسجة). ومن ثم دُرست التغيرات العيانية الظاهرة على الكلى ثم أُخذت عينات منها وثبتت في الفورمالين المتعادل، ثم أُدمجت بالبرافين، وقُطعت وصُبغت بصبغتي الهيماتوكسلين والإيوزين، بعد ذلك أُجريت الدراسة المجهرية وتم تسجيل النتائج. أظهرت نتائج الدراسة وجود تغيرات واضحة في الكلى، تَمَثَلت بتضخمٍ عياني وتغيرات نسيجية ظهرت على شكل تنكسٍ غيمي في ظهارة الأنبيب الكلوية في المجموعة الثالثة التي أُخذت جرعات مضاعفة (80مغ/كغ)، هذه التغيرات ازدادت شدةً بازدياد الجرعة الدوائية، وتصاحبت بخُر في ظهارة الأنبيب، وبعض الكُباب الكلوية في المجموعات (الرابعة والخامسة والسادسة) التي أُخذت جرعات فوق علاجية، وذلك في المرحلتين الأولى والثانية من التجربة (اليوم الثالث و السادس على التوالي)، بينما لوحظ التجدد والترميم في ظهارة الأنبيب في المرحلة الثالثة من التجربة (اليوم التاسع)؛ وذلك بعد سحب الدواء من النسيج.

ونظرًا للنتائج التي تم الحصول عليها نستنتج من الدراسة –أنه يجب أخذ الحِطة عند استخدام الجرعات المضاعفة – وعند استخدامها في حالات اضطرارية – فينصح إعطاء مُدَرَّات بولية، لتقليل التأثير السلبي في النسيج. و يجب تجنُّب إعطاء الجرعات فوق العلاجية؛ لما لها من تأثيرات شديدة في الكلى، ستصاحب على نحوٍ حتميٍ بخللٍ في وظيفة الكلى.

الكلمات المفتاحية: الفوسفومايسين، دجاج اللحم، جرعات فوق علاجية، نسيج الكلية.

\*طالبة دراسات عليا (ماجستير) اختصاص تشريح مرضي-كلية الطب البيطري-جامعة حماه

\*\*دكتور في علم التشريح المرضي- قسم التشريح المرضي -كلية الطب البيطري-جامعة حماه

\*\*\*دكتورة في علم السموم والأدوية-قسم وظائف أعضاء-كلية الطب البيطري-جامعة حماه

## The effect of fosfomycin Overdoses in kidney tissue of broiler chicken

Ghaidaa ALSarakbi\*

Dr. Ahmad Hamdi Mokresh\*\*

Dr.Talla Kanbar\*\*\*

(Received:23 December 2021 ,Accepted:11 April 2022)

### Abstract:

The study was conducted to examine the kidneys pathological changes resulting from the administration of excessive doses of fosfomycin in 30 day old broiler chicken. The birds were divided into six groups, one of them was the control group. The experimental groups were given a single dose of fosfomycin orally daily, for 5 days, as either therapeutic (40 mg/kg), doubled (80 mg/kg) or supra-therapeutic (160–320–640 mg/kg).

Three birds from each group were slaughtered on day three (after the third dose), day six (after 24 hours from the last dose), and day nine (after withdrawing the drug from the tissues.) of the experiment. The macroscopic changes were studied in the kidney, then took samples from it, and prepared by the use of a paraffin insertion. These samples were pigmented by the pigment of Hematoxylin and Eosine after that the microscopic study was conducted, and the results were recorded. The results of the study showed that there was change in the kidney tissues represented by the macroscopic hypertrophy and textural changes that looked like cloudy degeneration of tubules epithelium microscopically. These changes were obvious in the third group that received the double dose (80 mg/kg). These changes become more intense as the drug dose increases. The changes were associated with necrosis in tubular epithelium and some glomeruli in the first and second stages of the experiment. On the other hand, regeneration and restoration of kidney tissues were observed at the third stage of the experiment; (day nine) And that is after withdrawing the drug from the tissues. As a result, it is suggested to be careful not to use double doses, and if it necessary to use them in emergency cases, it is better to give diuretics to minimize the negative effects on kidneys tissues. It is also recommended not use superdose of the drug since it has functional disorder on kidney tissues.

**Keywords:** fossomycin, broiler chicken, Overdoses, kidney tissue.

\* Graduate student(Master)– Pathology Specialty –Faculty of Veterinary Medicine Hama

\*\*Doctor of Pathology – Pathology Specialty –Faculty of Veterinary Medicine Hama

\*\*\*Doctor of Pharmacology and Toxicology– Physiology Specialty –Faculty of Veterinary Medicine Hama

**1 - المقدمة: Introduction**

يُعدُّ الفوسفومايسين من أكثر المضادات الحيوية المُستخدمة حَقْلِيًّا في عالم الدَّواجن ، لكن إلى وقتنا الحاضر لم يتم التطرُّق إليه من حيث الاستخدام الأمثل له ، أومدى تأثير الجرعات الزائدة أو المُفرطة منه في الأنسجة! ونظرًا للآلية الفريدة التي يتبَّعها هذا الدَّواء في العمل، ولانخفاض نسبة المُقاومة له من قبل البكتيريا- أضف إلى ذلك - التوافر الحيوي الجيد بعد الإعطاء، فإنَّه من المُمكن أن يحتلَّ المرتبة الأولى في علاج الأمراض البكتيريَّة مقارنةً بالعديد من المضادات الحيوية الأخرى.

وتسليطاً للضوء على دراسة حديثة أظهرت أنَّ العلاج بالفوسفومايسين يختلف باختلاف نوع الكائنات الحيَّة الدَّقيقة، ومع أنَّ الجرعة المُوصى بها علاجياً و مقدارها: (40 mg/kg) أدت إلى تركيزٍ علاجي في المصل استمرَّ (7 ساعات فقط) إلَّا أنَّ بعض المُربيين يعتمدون الجرعة المُضاعفة و لاسيَّما في علاج الإصابات المُعدَّة؛ إذ أظهر الفوسفومايسين استجابةً جيدة ضدَّ المُكورات العنقوديَّة عند استخدام الجرعة العلاجية(40 mg/kg) ، وقد أظهرت الأبحاث أنَّ الزيادة في تركيز الفوسفومايسين أحدثت استجابةً سريعةً فيما يخصُّ الإصابات البكتيريَّة المُعدَّة بما فيها الأيشريكية القولونيَّة *Escherichia coli* (E.Coli) المُصاحبة للمرض التَّنَفُّسيّ المُزمن Respiratory disease Chronic في الدَّجاج (Descourouez,2013).

وبما أنَّ الجرعة المُضاعفة (80mg/kg) ذات تأثيرٍ علاجيٍّ فعَّالٍ وواضحٍ حَقْلِيًّا كان لا بدَّ من دراسة تأثير الفوسفومايسين في الأنسجة النَّاتجة من هذه الجرعة، وهذا ما هدفت الدراسة إلى معرفته، إضافةً إلى دراسة التأثير السُّميِّ للجرعات العالية من الفوسفومايسين في حيوانات التَّجربة (دجاج اللحم)، عن طريق الدراسة العيانيَّة والمجهريَّة لأكثر الأعضاء أهميَّة (الكلَى).

**2: هدف البحث: Research Purpose**

دراسة التغيرات العيانية والمجهريَّة الناتجة عن إعطاء الجرعات العلاجية وفوق العلاجية من الفوسفومايسين في نسيج كلَى دجاج اللحم.

**3: الدراسة المرجعية (Literature Review):**

اكتُشِفَ الفوسفومايسين (Fosfomycin) عام (1969) (Hendlin et al., 1969)، وهو مضادٌ حيويٌّ قاتِلٌ بكتيريٌّ (Bactericidal)، واسعُ الطَّيف، ولا يرتبط هيكليًّا بفئاتٍ أخرى من العناصر المضادَّة للميكروبات (Popovic et al., 2010)، استُخدم في الطَّبِّ البيطريِّ منذ أكثر من أربعين عامًا.

يُعدُّ الوزن الجزيئيُّ للفوسفومايسين غالبًا هو الأدنى بين المضادات الحيوية الأخرى والذي يبلغ (138g/mol)، (Neoman,1990). وهو أيضًا ذو ارتباطٍ منخفضٍ جدًّا مع البروتين (أقلُّ من 0.5 %) ممَّا يُسهِّل انتشاره في أنسجة البدن وفي الخلايا والسائل الخَلالي والأنسجة اللَّمفاويَّة وإفرازات الشَّعب الهوائِيَّة الفحيَّة والسوائل (Governado,2003). لا يُستخدم الفوسفومايسين على نطاق واسع في الطَّبِّ البيطريِّ إلَّا في دول أمريكا الوسطى والجنوبيَّة، وقد زادت نسبة استخدامه في الآونة الأخيرة في الإنتاج الحيواني؛ لما له من تأثيرٍ سريعٍ وجيدٍ خصوصًا عند الدَّواجن لعلاج الأمراض المُعدِّيَّة التي تسببها البكتيريا الإيجابية (المُكورات العنقوديَّة والعُقدِيَّة، والبروتياس، والكلوستريديوم) والسَّلْبِيَّة الغرام (السَّالْمونيلا، الإيكولاي ، الكليبسلا، الهيموفيلس، الباستوريلا، الليستريا)، ويؤثِّر أيضًا بصورة كبيرة في الزَّائفة الزنجاريَّة المُقاومة لمعظم أنواع المضادَّات الحيويَّة (Fernandez et al.,2001;Mata,1977).

يخترق الفوسفومايسين الخليَّة البكتيريَّة عبر نظامين (تقنيتين):

الأولى: نقل فوسفات إل ألفا جليسيرول (L α glycerol phosphate)، والثانية: تُحدث أخذ الفوسفات 6-جلوكوز - دي (D-glucose-6-phosphate) الى داخل هيولى الخلية (Popovic et al., 2010). و يؤثر في تبرعم (تكاثر) البكتريا بتثبيت الجدار الخلوي في المرحلة المبكرة من تخليق الميورين / بيتيدوغليكان (Kahan et al., 1974). بالتالي يثبط الخطوة الأولى في تخليق الببتيدوغليكان (Mensa et al., 1994).

يُطرح الفوسفومايسين مع البول على نحوٍ نشطٍ (من دون تغيير)، عن طريق الرشح الكبيبي بنسبة (10-60 %)، ولا يتعرّض لإعادة امتصاص من الأنابيب الكلوية، ممّا يعني أنّ طرحه الكلويّ مشابهٌ لطرح الكرياتين (Eardley, 2006)، ولكنّ كميةً الطرح تعتمد بوجهٍ أساسيٍ على طريقة الإغذاء. وُحِدِدَت فترةُ السّحب ثلاثة أيام بعد إعطاء آخر جرعة (Soraci, 2011) وتُعَدُّ السُمِّيَّةُ المُنخَفِضَةُ والفعاليَّةُ العاليةُ للفوسفومايسين من العوامل الرّئيسة المُسَهِّمة في استخدامه عند البشر والحيوانات على حدٍ سواء (Gallego, 1974). وقد قام (Gallegos, 1971) بتحديد الجرعة السُمِّيَّة عند الفئران بعد حقن الفوسفومايسين في الصِّفاق وقد تبيّن بأنّ: الجرعة السُمِّيَّة من الفوسفومايسين ثنائي الصوديوم هي (4g /kg) **الحركية الدوائية:**

يُعَدُّ الفوسفومايسين من الأدوية المُمتَصَّة على نحوٍ جيّدٍ من القناة الهضميَّة وعلى نحوٍ أكبرٍ من العفج (الاثني عشر)؛ وقد يعود ذلك لوزنه الجزيئيّ المُنخَفِضُ وتركيبه الكيميائيّ المُختلِف؛ إلّا أنّ نسبة التوافر الحيويّ تختلف أيضًا باختلاف النّوع المُستخدَم في العلاج؛ إذ يُقدَّر التوافر الحيويّ للفوسفومايسين ثنائي الصوديوم بنسبة (50-80 %) عند الفئران والكلاب، بينما قُدِّر عند البشر بنسبة (37-40 %). (Preze, 2014)

و بما أنّ الفوسفومايسين مرَكَّب قطبيّ، فهذا يعني أنّ الجزيئات القطبيَّة الدَّائبة في الماء لن تنتشر بسهولة عبر الغشاء؛ بسبب الطَّبيعة الكارهة للماء لذبول الأحماض الدهنيَّة للفوسفوليبيدات التي تُشكِّل طبقة الدهون الثَّنائيَّة ممّا يُصعَّبُ نقلها عبر الغشاء؛ لذا لا بدّ من أن يكون هناك آليَّة مُختصَّة لنقله تعتمد على نظام نقل مُتخصِّص، وهو (ناقل الفوسفات)، الذي يُعزِّز من عملية النّقل عبر الغشاء (Ishizawa, 1991)

يتوزع الفوسفومايسين بسرعة ضمن مجرى الدّم حال امتصاصه ويبقى مدة 7 ساعات، ومن ثمّ يتوزع ببطءٍ إلى الأنسجة والأعضاء الأخرى إلى أن يتم السحب بعد ثلاثة أيام من إعطاء الجرعة.

وقُدِّر عمر النصف 1.3 h عند الإغذاء عن طريق الفم، والاطراح 1-2 مل / د/كغ (Soraci, 2010)

#### **أما الدراسات السابقة عن تأثير الفوسفومايسين في أنسجة ووظائف الكلى**

فقد تم دراسة التغيرات النسيجية المرضية للكلى عند الجرذان بعد إعطاء جرعة علاجية من الفوسفومايسين ثنائي الصوديوم مدة خمسة أيام

ولم يلاحظ أي تغير في نسيج الكلى، بينما لوحظت تغيرات بسيطة في اليوريا والكرياتينين والكرياتينين كيناز (Ferreriaa, 2010)

وفي دراسة أخرى، أجريت على أجنة الدجاج بغرض تحديد الجرعة السامة للفوسفومايسين فقد ارتبطت النتائج النسيجية بكمية الجرعة، فعند استخدام الجرعة العالية، شوهدت تغيراتٍ مجهريّة في الكلى على شكل نخر في الكبيبات الكلوية (Hadi, 2014)

#### **4: المواد وطرائق العمل Materials and Methods:**

أُجْرِيَ البَحْثُ على (60) طائراً من دجاج اللحم ( سلالة الرووس Ross) بعمر (30) يوماً، وقُسمت الطيور إلى (6) مجموعات، وضمّت كل مجموعة 10 طيور.

أُعْطِيَ الفوسفومايسين ثنائي الصوديوم ( $C_3H_7O_4P$ ) عن طريق الفم مدّة (5) أيام على النحو الآتي: المجموعة الأولى : لم تُعْطَ شيئاً (شاهد).

المجموعة الثانية : أُعْطِيَتْ (40) مجم /كجم فوسفومايسين ثنائي الصوديوم. جرعة علاجية (Fernandez et al.,2001).

المجموعة الثالثة: أُعْطِيَتْ (80) مجم/كجم فوسفومايسين ثنائي الصوديوم، جرعة علاجية مُضاعفة (Fernandez et al.,2001).

المجموعة الرابعة: أُعْطِيَتْ (160) مجم/كجم فوسفومايسين ثنائي الصوديوم.(فوق علاجية).

المجموعة الخامسة : أُعْطِيَتْ (320) مجم /كجم فوسفومايسين ثنائي الصوديوم(فوق علاجية).

المجموعة السادسة: أُعْطِيَتْ (640) مجم/كجم فوسفومايسين ثنائي الصوديوم.(فوق علاجية).

- أُعْطِيَتْ الجرعات عن طريق الفم بعد وزن الفوسفومايسين ثنائي الصوديوم ( بيور نقي))، وحلّه بماء مقطر.

- ونظراً لصغر وزن الجرعة للطير الواحد حُسِبَت الجرعة لكلِّ عشرة طيور، وحُلَّت بماء مقطر 20مل و من ثم جُرِعَتْ

فمويّاً (2مل) لكلِّ طائر مع الأخذ في الحسبان المتوسط الحسابي لوزن الطيور قبل إعطاء الجرعة.

دُبِحَتْ ثلاثة طيورٍ من كل مجموعة على النحو الآتي:

✚ في اليوم الثالث (بعد إعطاء الجرعة الثالثة).

✚ في اليوم السادس (بعد 24 ساعة من إعطاء آخر جرعة).

✚ في اليوم التاسع بعد سحب الدواء من الأنسجة والتي قدرت بثلاثة أيام بعد إعطاء آخر جرعة )

(Soraci,2011).

دُرِسَت التغيّرات العيانية الظاهرة على الكلى بعد ذبح الطيور، كما دُرِسَت التغيرات النسيجية بأخذ عيّاتٍ منها، تُبَيَّنَتْ في

الغورمالين المتعادِل، ثم حُضِرَتْ بطريقة الإدماج بالبرافين، ثم صُبِغَتْ بِصَبْغَتِي الهيماتوكسلين والإيوزين، ومن ثم أُجْرِيَتْ

الدراسة المجهرية وسُجِلَت النتائج العيانية والمجهرية وتم التحليل الاحصائي باستخدام برنامج SPSS Statistix ( SPSS, )

(Version,2018)

## 5: النتائج Results:

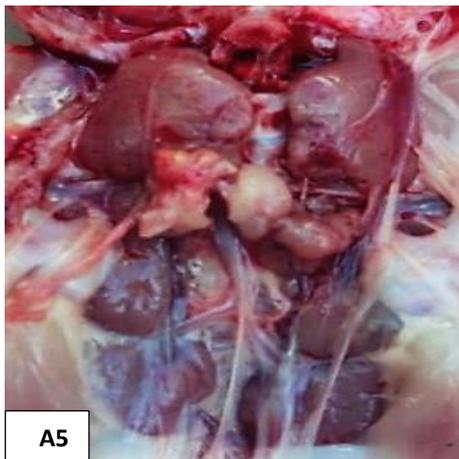
### نتائج المرحلة الأولى:

#### 1-1: التغيّرات العيانية الملاحظة على الكلى في اليوم الثالث من التجربة:

أظهرت نتائج التشريح عدم وجود تغيّر عياني في كلى المجموعة الثانية التي أخذت جرعاتٍ علاجيةً، بينما لوحظ تضخّم

بسيط في كلى المجموعة الثالثة في الفصوص الأمامية منها(الشكل 1)، وقد ازداد هذا التضخّم في المجموعات: الرابعة

والخامسة والسادسة التي أخذت جرعاتٍ فوق علاجية. (الشكل 1).

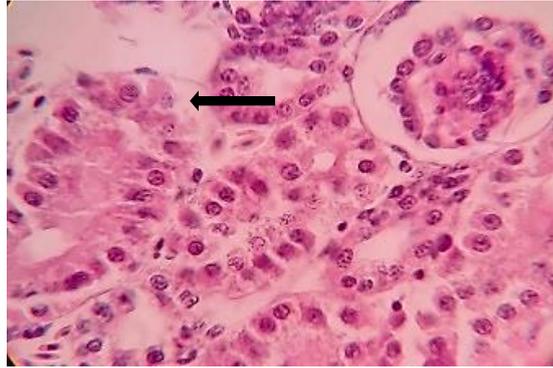


## الشكل رقم (1)

يوضح التضخم البسيط في الفص الأمامي للمجموعة الثالثة، وزيادة التضخم في المجموعة الخامسة.

2-1 : النتائج المجهرية الملاحظة في الكلى في اليوم الثالث من التجربة:

- أظهرت النتائج وجود تنكس غيمي Cloudy degeneration في ظهارة بعض الأنابيب الكلوية في المجموعة الثانية ، وقد ازداد التنكس في ظهارة الأنابيب الكلوية في المجموعة الثالثة، وظهر التثبيغ في الأوعية الدموية أيضاً، كما هو موضح في الشكل: (2).

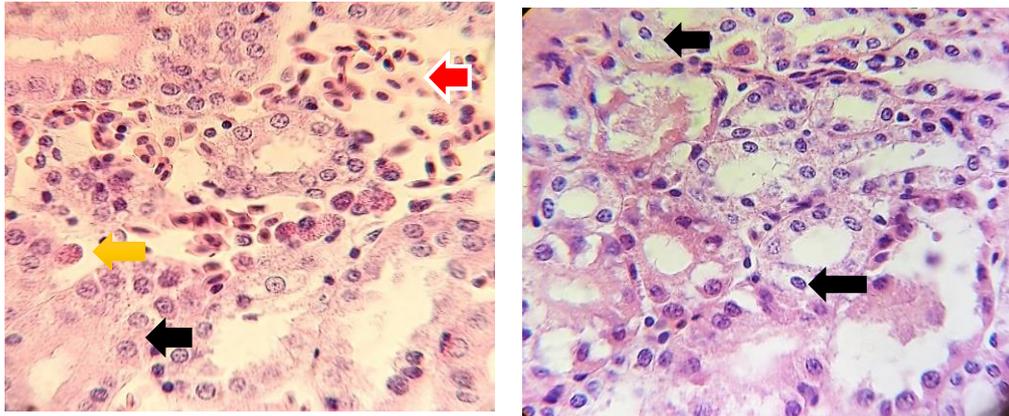


## الشكل رقم (2):

التغيرات المجهرية الملاحظة في كلى مجموعة الجرعات العلاجية والمضاعفة في المرحلة الأولى من التجربة.

يُشاهد تنكس غيمي في ظهارة بعض الأنابيب الكلوية القاصية والدانية (سهم أسود) (H&E) X(1000)

- وفي الجرعات فوق علاجية ظهر التنكس الغيمي الشديد في ظهارة الأنابيب الكلوية مع وجود نخر ببعض الخلايا الظهارية المُبطَّنة لها، أضف إليها رد الفعل الالتهابي الحاد والنزف في النسيج، الشكل: (3).



## الشكل: (3)

يوضح التغيرات المجهرية الملاحظة في الكلى في المرحلة الأولى من التجربة (الجرعات فوق علاجية).

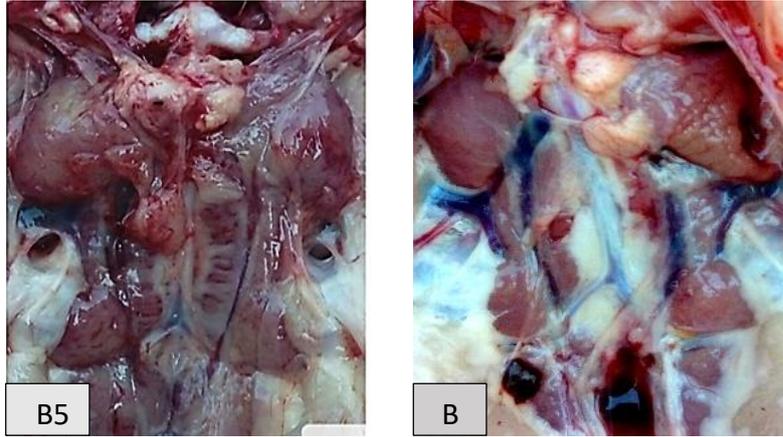
-تنكس غيمي ملحوظ (سهم أسود) في ظهارة الأنابيب الكلوية، (سهم أحمر) يشير إلى النزف بين الأنابيب، مع رد فعل

التهابي حادٍ مُمَيِّزٍ بارتشاح الخلايا العدلة (المستغيرة) بين الأنابيب الكلوية (سهم أصفر).

## 2: نتائج المرحلة الثانية:

### 1-2 التغيرات العيانية الملاحظة على الكلى في اليوم السادس من التجربة:

أظهرت نتائج الدراسة العيانية وجود تغيرات واضحة في الكلى؛ إذ لوحظ تضخم بسيط في كلى المجموعة الثانية، وكانت التغيرات أكثر شدة في المجموعة الثالثة، ولا سيما في الفصوص الأمامية منها مع احتقان في الفصوص الخلفية عند بعض الطيور، بينما كان التضخم شديداً وواضحاً في كلى المجموعة الرابعة والخامسة والسادسة، ولا سيما في الفصوص الأمامية كما هو موضح في الشكل: (4).

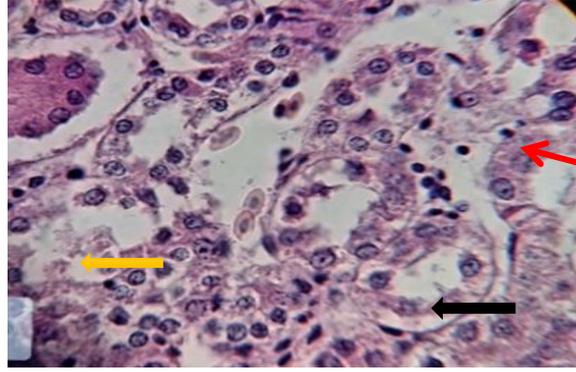


الشكل رقم (4):

يوضح التضخم العياني في كلى المجموعة الثالثة والخامسة والذي ازداد بازدياد الجرعة الدوائية في المرحلة الثانية من التجربة.

### 2-2: التغيرات المجهرية الملاحظة في الكلى في اليوم السادس من التجربة:

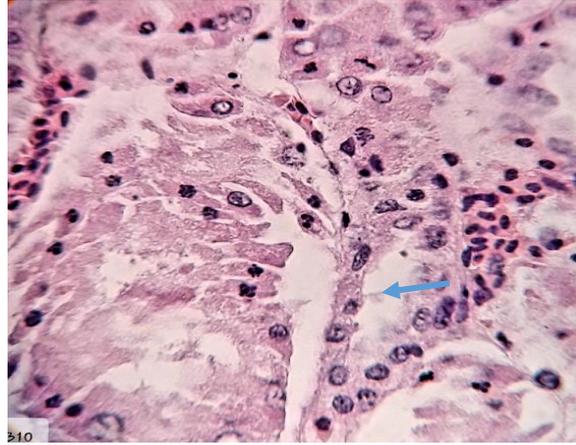
ازداد النزف في هذه المرحلة، وظهر التتسُّع الغيمي في ظهارة معظم الأنابيب الكلوية في المجموعة الثانية، بينما كان التتسُّع الغيمي في المجموعة الثالثة أكثر شدة من المجموعة الثانية مع نزف واضح بين الأنابيب ونخر في بعض الخلايا الظهارية المبطنة لها مع رد فعل التهابي تحت حادٍ غلب عليه اللمفاويات، (الشكل 5). أمَّا سائر المجموعات ذات الجرعات فوق علاجية فظهر فيها النخر واضحاً في الخلايا الظهارية المبطنة للأنابيب أثناء ملاحظة نَقَبَاتِ النويات وزوالها مع بقاء الهيكل الشكلي للأنابيب (الشكل 6)، وازدادت التغيرات شدةً بازدياد الجرعات.



الشكل رقم (5):

التغيرات المجهرية الملاحظة في الكلى في المرحلة الثانية (H&E) X(1000).

- (سهم أسود) يشير إلى التكتس الغيمي في ظاهرة الأنايب الكلوية .
- (سهم أحمر) يشير إلى اللمفاويات.
- (سهم أصفر) يشير إلى تنخر شديد في الخلايا الظهارية.



الشكل رقم (6):

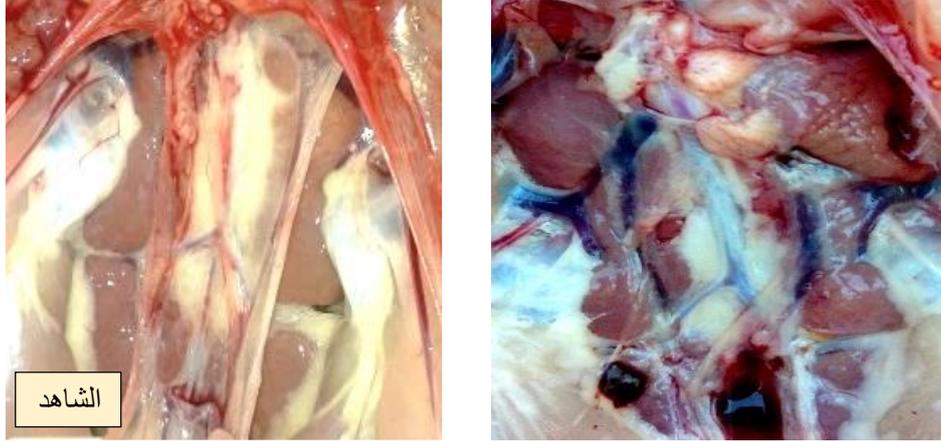
التغيرات المجهرية الملاحظة في الكلى في المرحلة الثانية (جرعات فوق علاجية)

(H&E) X(1000).

يشير السهم إلى النخر في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيب الكلوي.

### 3:نتائج المرحلة الثالثة:

1-3: التغيرات العيانية الملاحظة على الكلى في اليوم التاسع من التجربة : لوحظ في هذه المرحلة عودة الكلى لحجمها الطبيعي، وأخذ التضخم بالتراجع بعد انتهاء فترة العلاج في كلٍ من المجموعات العلاجية والمضاعفة وفوق العلاجية؛ إذ كان التضخم بسيطاً في المجموعة الثانية، وفي الفصوص الأمامية في المجموعة الثالثة، وعلى نحوٍ أكبر في المجموعة الرابعة والخامسة والسادسة، كما هو موضح في الشكل: (7).



الشكل رقم (7):

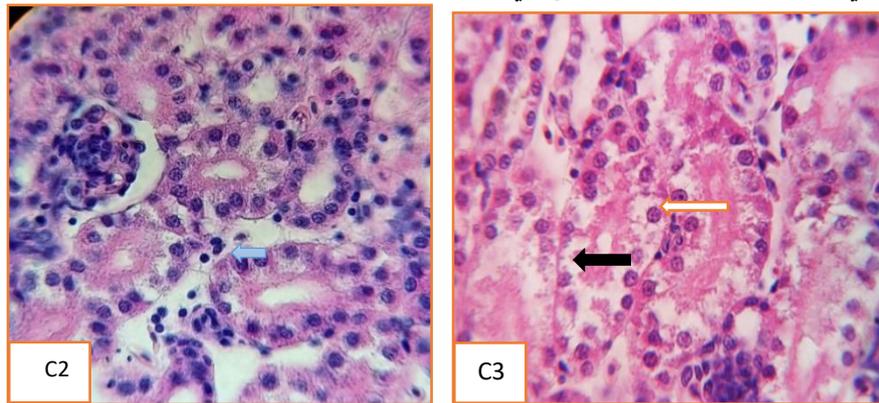
يُوضَّح التَّغْيِيرَات العِبانِيَّة المَلاحَظَة على الكُلَى في المَرحَلَة الثَّالِثَة من التَّجْربَة مِقاَرةً مع الشَكل الطَبِيعِي لِلكُلَى (مِجموعَة الشَاهد) .

3-2: النَتائِج المِجْهَرِيَّة المَلاحَظَة في الكُلَى في اليَوم التَّاسِع من التَّجْربَة (المَرحَلَة الثَّالِثَة):

ظَهَرَت في هذِهِ المَرحَلَة التَّغْيِيرَات المَرَضِيَّة على مِستَوى الكُؤَب الكُلَوِيَّة بَينما بَدَأَت الأَنابِيب الكُلَوِيَّة بِالتَّجَدُّد واستِعادَة شَكلِها، مع وِجود النَخْر في ظَهارة بَعضِ مِناها .

وَقَد تَمَثَّلَت التَّغْيِيرَات المَرَضِيَّة في كِل المِجموعَات على شَكل تَنكُسٍ غِيميٍّ في الأَنابِيب الكُلَوِيَّة القاصِيَة في كُلَى المِجموعَة الثَّانِيَة (C2)، أَمَّا الدَّانِيَة فَعادَت طَبِيعِيَّةً في مِعْظَمِها ، وَكَذَلِكَ شُوهِدَ ارْتِشاحُ بَعضِ اللِّمفاوِيَّاتِ في النِّسِيجِ مع نَزفٍ بَسيطٍ، بَينما كَانَتِ التَّغْيِيرَات في المِجموعَة الثَّالِثَة (C3) أَكثَر شِدَّةً من المِجموعَة الثَّانِيَة، وَظَهَرَ نَخْرٌ في بَعضِ الكُؤَبِ في جِزءٍ صَغيرٍ فَقط من النِّسِيجِ بَينما ظَهَرَت مِعْظَم الكُؤَب الكُلَوِيَّة الأُخْرَى بِشَكلٍ طَبِيعِيٍّ مع تَنكُسٍ غِيميٍّ مَلحُوظٍ في الأَنابِيب القاصِيَة، وَرِدَ فِعْلٌ التَّهابِيٌّ تَحْتَ حادٍّ، كَمَا هُوَ مُوضَّحٌ في الشَّكْلِ: (8).

بَدَأَتِ الأَنابِيب الكُلَوِيَّةُ في المِجموعَاتِ فِوقِ عِلاجِيَّةٍ بِالتَّجَدُّدِ بَعدَ أن كَانَتِ مُنْتَخِرَةً ، مع وِجودِ نَخْرِ بِالكُؤَبِ الكُلَوِيَّةِ إِضافَةً إِلى رَدِّ فِعْلِ التَّهابِيِّ تَحْتَ الحادِّ، كَمَا هُوَ مُوضَّحٌ في الشَّكْلِ: (9).

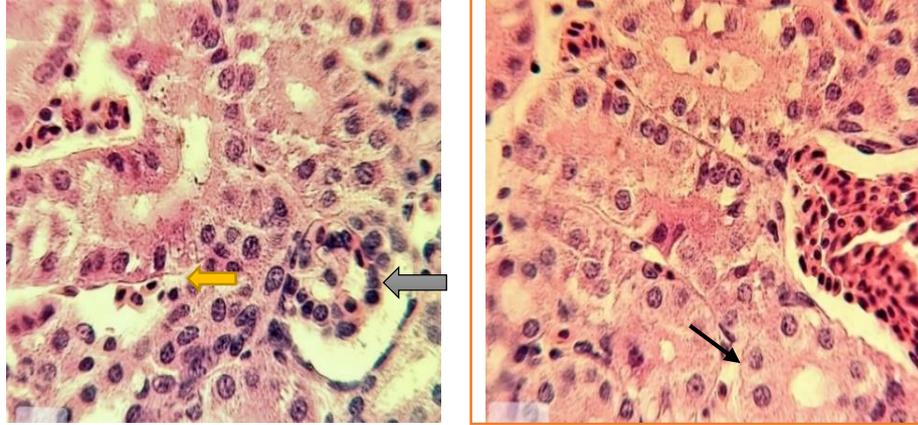


الشكل رقم (8):

يُوضَّح التَّغْيِيرَات المِجْهَرِيَّة في الكُلَى في المَرحَلَة الثَّالِثَة (جِراعات عِلاجِيَّة ومُضاعِفَة)

(H&E) X (1000).

- (سهم أسود) يشير إلى النخر بظاهرة الأنابيب الكلوية.  
 (سهم أزرق) يشير إلى رد فعل التهابي تحت حاد (لمفاويات).  
 (سهم أبيض) يشير إلى التنكس الغيمي في الأنابيب الكلوية .



الشكل رقم (9):

يُوضَح التغيُّرات المجهريَّة الملاحظَة في الكلى في المرحلة الثالثة من التَّجربة (جرعات فوق علاجية) (H&E) (1000X).

(سهم رماديّ) يشير إلى نخر في الكُوب الكلويَّة، (سهم أسود) أنابيب طبيعيَّة (دانية).  
 (سهم أصفر) يشير إلى رد فعل التهابي تحت حادّ.

النتائج الإحصائية:

الجدول رقم (1) يوضح نتائج المرحلة الأولى من التجربة:

G6	G5	G4	G3	G2	G1	
+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>c</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>a</sup>	-	-	التضخم في الكلى
+4 <sup>c</sup>	+4 <sup>c</sup>	+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>c</sup>	+1 <sup>b</sup>	-	التنكس الغيمي في ظهارة الأنابيب
+3 <sup>c</sup>	+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>a</sup>	-	-	النخري الخلايا الظهارية والكوب الكلوية
-	-	-	-	-	-	النفوق

(G): المجموعة، (a): فروق معنوية بسيطة، (b): فروق معنوية متوسطة، (c): فروق معنوية واضحة، (+) تشير إلى شدة التغيرات المرضية الحاصلة في النسيج .

## يوضح الجدول رقم (2) نتائج المرحلة الثانية من التجربة :

G6	G5	G4	G3	G2	G1	
+3 <sup>c</sup>	+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	-	-	التضخم في الكلى
+4 <sup>c</sup>	+4 <sup>c</sup>	+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>c</sup>	+1 <sup>b</sup>	-	التنكس الغيمي في ظهارة الأنابيب
+3 <sup>c</sup>	+3 <sup>c</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>a</sup>	-	-	النخري في الخلايا الظهارية والكبب الكلوية
-	-	-	-	-	-	النفوق

(G): المجموعة، (a): فروق معنوية بسيطة، (b): فروق معنوية متوسطة، (c): فروق معنوية واضحة

(+) تشير إلى شدة التغيرات المرضية الحاصلة في النسيج .

## يوضح الجدول رقم (3) يوضح نتائج المرحلة الثالثة من التجربة :

G6	G5	G4	G3	G2	G1	
+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>a</sup>	-	-	التضخم في الكلى
+3 <sup>b</sup>	+3 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>b</sup>	-	التنكس الغيمي في ظهارة الأنابيب
+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+2 <sup>b</sup>	+1 <sup>a</sup>	-	-	النخر في الخلايا الظهارية
-	-	-	-	-	-	النفوق

(G): المجموعة، (a): فروق معنوية بسيطة، (b): فروق معنوية متوسطة، (c): فروق معنوية واضحة

(+) تشير إلى شدة التغيرات المرضية الحاصلة في النسيج .

التحليل الإحصائي :

نظرًا لأن عدد العينات في كل مجموعة لا تتجاوز ثلاث عينات ، فقد تم استخدام اختبار الإشارة Sign test بديلاً عن اختبار التباين باتجاه متعدد أو وحيد وهو يتبع الاختبارات اللانمطية None Parametric Method عند مستوى ألفا  $\alpha < 0.05$

من خلال النتائج تم ملاحظة فروقات معنوية مختلفة بين المجموعة الأولى وبقية مجاميع الدراسة

بالنسبة للتضخم العياني في الكلى كانت هناك فروقات معنوية متوسطة بين المجموعة الأولى والثالثة  $P > 0.001$  وفروقات معنوية مرتفعة بين المجموعة الأولى وبقية المجموعات  $p = 0.001 - 0.0000$  أما بالنسبة للتكس الغيمي في الكلى كانت هناك فروقات معنوية متوسطة بين المجموعة الأولى والثانية في كافة الأزمنة  $p > 0.001$  ، بينما كانت هناك فروقات معنوية مرتفعة بين المجموعة الأولى وبقية المجموعات في كافة الأزمنة  $p < 0.001$  باستثناء الزمن الثالث في كل المجموعات كانت الفروقات متوسطة  $p > 0.001$  أما النخر في ظهارة الأنابيب الكلوية فكانت هناك فروقات بسيطة بين المجموعة الأولى و الثالثة  $p > 0.01$  ومتوسطة بين المجموعة الأولى والرابعة  $p > 0.001$  بينما كانت فروقات المعنوية مرتفعة في المجموعات الخامسة والسادسة  $P < 0.001$  باستثناء الزمن الثالث في المجموعات الثالثة والرابعة والخامسة والسادسة كانت الفروقات متوسطة  $p > 0.001$  كما ظهرت فروقات معنوية مرتفعة جدا بالنسبة لرد الفعل الالتهابي بين المجموعة الأولى وبقية المجموعات في كل الأزمنة  $p = 0.0000$

و لم يتم تسجيل أي حالة نفوق في كل المجموعات في المراحل الثلاث من التجربة.

$p > 0.05$

#### 6 : المناقشة Discussion:

تُعدُّ السُمِّيَّة الكلويَّة بمثابة تدهورٍ سريعٍ في وظائف الكلى؛ بسبب التأثير المباشر للفوسفومايسين وحقيقة إطراره الكلويِّ ممَّا يترتَّبُ عليه تأثيره في وظائف الكلى، ولاسيَّما عند إعطائه بجرعاتٍ عالية. وتؤدي الأنابيب الكلويَّة القريبة دورًا رئيسًا في التخلُّص من الفضلات في الجسم، بما فيها الأدوية ومُستقلباتها؛ فآليَّة إفرازها وإعادة امتصاصها النشطة تجعل خلاياها حسَّاسةً على نحوٍ خاصٍّ للسُمِّيَّة التي يُسببها الدَّواء وإصابات الكلى الحادَّة (Stevens, 2006). وقد سبَّبت الجرعاتُ العاليةُ من الفوسفومايسين أضرارًا في نظام النُّقل الأنوبيِّ عن طريق تحريض الإجهاد التأكسدي الذي أدَّى بدوره إلى تَلَفٍ في ميتوكوندريا الخلايا الظَّهارية الأنوبيَّة ممَّا سبَّب أيضًا التَّنكُّس والنَّخر الملحوظ فيها (Bendrdjan, 1989).

مما يفسر عدم استطاعة الكلية القيام بوظائفها الأساسيَّة عن طريق ترشيح الموادِّ السَّامة وطرحها، ويترتَّبُ على ذلك ترسُّبها بكميات كبيرة داخل الكيب ونُبيباتها، وعدم قدرتها على إعادة امتصاص الماء والموادِّ الأخرى ، الأمر الذي أدى إلى ظهور التَّنكُّس الغيميِّ في ظهارة الأنابيب، وهذا بدوره يقودُ إلى التَّضخُّم العيانيِّ الشَّدِيد. لكن... ما لَفَت انتباهنا أنَّ التَّضخُّم في المرحلة الثَّالثة هو أقلُّ ممَّا هو عليه في المرحلتين: الأولى والثَّانية ممَّا يُعلِّقُ بدءَ الأنابيب الكلويَّة بالتَّجَدُّد واستعادة نشاطها بعد انتهاء فترة سحَبِ الدَّواء من النُّسج ، وإنَّ لُوْحظَ المواتِّ في بعض الكيب الكلويَّة. و على نحوٍ خاصٍّ كان للجرعة العلاجيَّة تعيُّراتٍ مجهريَّة خفيفة في المراحل الثَّلاث من التَّجربة ، إذ أنَّ هذه النتيجة اختلفت عن نتائج البحث الذي قُدِّم من قبل الباحثين: أمانى وهبة: (Amany and Heba., 2017)

التي أظهرت عدم تأثر الكلى بالجرعة العلاجيَّة من الفوسفومايسين من النَّاحيتين العيانيَّة والمجهريَّة. أمَّا الجرعات المُضاعفة : فقد كان لها تأثيرٌ أكبر في الكلى؛ لُوْحظَ بالتَّضخُّم العيانيِّ في الفصوص الأماميَّة في المراحل الثَّلاث الأولى من التَّجربة، وتتنكس غيمي ملحوظ على نحوٍ أعلى ممَّا هو عليه في الجرعة العلاجيَّة هنا يمكن القول: لقد أثَّرت هذه الجرعة المُضاعفة في الكلى بصورة أكبر ، لارتفاع تركيز المضاد الحيوي في نسيجهما (الإطراح)، إنَّ هذا يُفسِّر بدوره تأثر الكلى وتضخُّمها في المرحلة الثَّانية ؛ لارتفاع تركيز الدَّواء فيها. لكنَّه تأثيرٌ قابلٌ للعودة أيضًا بعد إطرار الجرعة بأكملها من النُّسج لعدم تأثر نوى الخلايا المكونة له وبالتالي قدرتها على استعادة وظائفها الأساسيَّة بعد انتهاء فترة سحَبِ الدَّواء منها.

وليس ثمة دراسات مُشابهة تُمكننا من المقارنة بين نتائجها ونتائج دراستنا هذه، مُنتظرين دراسات لاحقة تُثبت أو تنفي النتائج التي حصلنا عليها .

أما على مستوى الجرعات فوق العلاجية: فقد ظهر النضجُ العيانيُّ الشديداً في الكلى، و المتصاحبُ بتغيراتٍ نسيجيةٍ مُتمثلةً بنخرٍ شديدٍ في الأنابيب الكلوية في المجموعات الثلاث: (الرابعة والخامسة والسادسة). وقد ازدادت هذه التغيراتُ شدةً في المجموعتين: الخامسة والسادسة، ولوحظت هذه التغيراتُ في المرحلة الثانية حصراً لارتفاع تركيز المضاد الحيوي فيها ، بينما عادت معظم الأنابيب الكلوية لنهايتها الطبيعية في المرحلة الثالثة؛ نظراً لخاصية التجدد الظاهري التي تتمتع به: (محمد إتياد الشطي، 2007)، مع بقاء النخر في بعض الكُلب الكلوية مما يدل على التأثير السمي للجرعات العالية من الفوسفومايسين في النسيج (Hadi,2014) والذي سيؤثر حتماً في وظائف الكلى الأساسية.

#### 7:الاستنتاجات والتوصيات: Conclusions and Recommendations

من نتائج هذا البحث نستنتج مايلي:

- 1 : الفوسفومايسين مضاداً حيويّاً آمناً إلى حدٍ ما، ومن الأفضل الالتزام بالجرعة العلاجية (40مغ/كغ)
- 2: لا بد من الانتباه إلى التغيرات الظاهرة في الكلى بوجهٍ خاصٍ عند إعطاء الجرعة المضاعفة (80مغ/كغ) التي أثرت في النسيج بإحداث تكسٍ غيمي في ظهارة الأنابيب الكلوية مما يؤدي إلى خلل وظيفي الأنابيب الكلوية ، لكنه تغير مرضي قابلٌ للعكس مادام النسيج مُحافظاً على بنيته الأساسية .
- 3: يُنصح بإعطاء مُدرات بوليّة عندما يضطر بعض المشرفين إلى إعطاء الجرعة المضاعفة (80 مغ/كغ) ، ممّا قد يُقلل من التأثير السليبي في نسيج الكلى.
- 4: يجب أخذُ الحيطة من استخدام الجرعات فوق العلاجية؛ لتأثيراتها الحاصلة في الكلى التي تتجلى بتضخم واحتقانٍ وخللٍ وظيفيٍّ مُصاحبٍ لها

8: المراجع:

المراجع العربية:

1. محمد إيراد الشطي، (2007). أطلس الباثولوجي ، منظمة الصحة العالمية للشرق الأوسط. (ISBN:978 -92-90-21591-2) .211-201.

## References:

1. **Amany ,El ., Heba,M.(2017)**.Some Adverse effects of fosfomycin in Rats –wold jourval of Pharacy and pharmactrucal scifvcs. 6(1);47–69.
2. **Bundgaard, H. (1980)**. Acid–catalyzed hydrolysis of fosfomycin and its implication in oral absorpion of the drug. International Journal of Pharmaceutics, 6(1), 1–9.
3. **De Simone, C., Manganaro, M., Meli, D., Ricca, D., & Capozzi, C. (1980)**. Influenza degli antibiotici sulla migrazione leucocitaria [Influence of antibiotics on leukocyte migration]. Bollettino dell’Istituto sieroterapico milanese, 59(6), 612–618.
4. **Descourouez J.L., Jorgenson M.R., Wergin J.E.( 2013)**, Fosfomycin synergy in vitro with amoxicillin, Antimicrob. Agents Chemother., , 57(3), 1518–1520.
5. **Eardley, I., Whelan, P., Kirby, R. S., & Schaeffer, A. (Eds.). (2008)**. Drug treatment in urology. John Wiley & Sons.
6. **Fernández, A., Lara, C., Loste, A., & Marca, M. C. (2002)**. Efficacy of calcium fosfomycin for the treatment of experimental infections of broiler chickens with Escherichia coli O78: K80. Veterinary research communications, 26(6), 427–436.
7. **Ferreira, R., Torres, J., Raposo, J., Ferreira, M., Mendes, S., Agostinho, C., & Campos, M. J. (2012)**. Acute hepatitis induced by fosfomycin: A case report and review of the literature. GE Jornal Português de Gastrenterologia, 19(5), 263–266
8. **Gallego, A., Rodríguez, A. and Marín, B., ( 1971)**. Farmacodinamia de la fosfomicina Estudios en animales. *An. Inst. Farm. Esp.* 20, 397–40..
9. **Gobernado ,M.(2003)**. Fosfomicina. *Rev. Esp. Quimioter*,(16) :15
10. **.Hadi,T .,Amin,D., (2014)**. Toxicopathological lesions of fosfomycin in embryonic model. *European Journal of Experimental Biology*.4(2);63–66.
11. **Hendlin, D., Stapley, E. O., Jackson, M., Wallick, H., Miller, A. K., Wolf, F. J., ... & Mochales, S. (1969)**. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science*, 166(3901), 122–123.
12. **Ishizawa, T., Hayashi, M., & Awazu, S. (1991)**. Paracellular And Transcellular Permeabilities Of Fosfomycin Across Small Intestinal Membrane Of Rat and rabbit by voltage–clamp method. *Journal of pharmacobio–dynamics*, 14(10), 583–589.

13. **Kahan, F. M., Kahan, J. S., Cassidy, P. J., & Kropp, H. (1974).** The mechanism of action of fosfomycin (phosphonomycin). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 235(1), 364–386.
14. **Mata, J. M., Rodriguez, A., & Gallego, A. (1977).** Fosfomycin: in vitro activity. *Chemotherapy*, 23(Suppl. 1), 23–24.
15. **Mensa, J., Gatell, J. M., Prats, G., & Jimenez de Anta, M. T. (1995).** AntimicrobianaL therapeutics. *ANGIOLOGIA–BARCELONA–*, 47, 174–174.
16. **Neuman, M. (1990).** *Antibiotico pharmacology* . **RI. Mayo, S.A. Barcelona.**
17. **Pérez, D. S., Tapia, M. O., & Soraci, A. L. (2014).** Fosfomycin: uses and potentialities in veterinary medicine. *Open veterinary journal*, 4(1), 26–43.
18. **Popovic, M., Steinort, D., Pillai, S., & Joukhadar, C. (2010).** Fosfomycin: an old, new friend?. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 29(2), 127–142.
19. **Pessayre ,D.(1999).**Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction.*Cell Biol Toxicol* .15(6) ;367–373.
20. **Soraci, A. L., Perez, D. S., Martínez, G., Dieguez, S., Tapia, M. O., Amanto, F., ... & Romano, O. (2011).** Disodium–fosfomycin pharmacokinetics and bioavailability in post weaning piglets. *Research in veterinary science*, 90(3), 498–502.
21. **Stevens LA,Coresh J.(2006)**Assessing kidney function ,rate.N Engl J Med 8(23);73–82.