تأثير إعطاء جرعات مختلفة من مركب السلفاكينوكسالين على نسيج الكلية عند الأرانب

صفوان المصطفى* موفق جنيد**

(الإيداع : 9 آب 2023، القبول 1 تشرين اول 2023)

الملخص:

أجريت هذه الدراسة على (24) أرنباً بالغاً، وهدفت إلى معرفة تأثير تراكيز مختلفة من السلفاكينوكسالين(50 –100) ملغ/كغ على نسيج الكلية عند الأرانب، استخدمت (4) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (6) أرانب، تركت المجموعة الأولى كشاهد طبيعي، بينما جرعت المجموعات الأخرى بالسلفاكينوكسالين، قدم للمجموعة الأولى ماء وغذاء فقط (شاهد)، في حين جرعت المجموعة الثانية من السلفاكينوكسالين بجرعة (50) ملغ/كغ، والمجموعة الثالثة جرعت بجرعة (100) ملغ/كغ من السلفاكينوكسالين، والمجموعة الرابعة جرعت بجرعة (100) ملغ/كغ من السلفاكينوكسالين ثم جرعت فموياً مركب بيكربونات الصوديوم لمدة يومين متتاليين بجرعة مقدارها (100) ملغ/كغ من وزن الجسم. أظهرت النتائج وجود تغيرات نسيجية تمثلت بوجود توسع بمحفظة بومان، وضمور بالكبيبات، وذلك عند الأرانب المعاملة بجرعات مختلفة من مركب السلفاكينوكسالين (50–100) ملغ/كغ وزن حي، مقارنةً مع مجموعة الشاهد .

الكلمات المفتاحية: السلفاكينوكسالين، كلية، أنابيب كلوية، كبيبة كلوية، تنكس، نخر.

*طالب ماجستير– قسم التشريح – كلية الطب البيطري – جامعة حماة .
** أستاذ - قسم التشريح – كلية الطب البيطري – جامعة حماة .

The Effect of Giving Different Doses of Sulfaquinoxaline on Kidney Tissue at Rabbits

Safwan Almostafa* **Muofak Junaid****

(Received: 9 August 2023, Accepted: 1 October 2023)

Abstract

This study was conducted on (24) adult rabbits, and aimed to know the effect of different concentrations of sulfaquinoxaline (50–100) mg/kg on the kidney tissue of rabbits. (4) groups were used, where each group included (6) rabbits, the first group was left. As a natural control, while the other groups were dosed with sulfaquinoxaline, the first group was given food and water only (control), while the second group was given sulfaquinoxaline at a dose of (50) mg/kg, the third group was given a dose of (100) mg/kg of sulfaquinoxaline, and the fourth group was given a dose of (100) mg/kg of sulfaquinoxaline, then an oral dose of sodium bicarbonate for two consecutive days at a dose of (100) mg/kg of body weight. The results showed the presence of histological changes represented by the presence of expansion of Bowman's capsule, and atrophy of the glomeruli, in rabbits treated with different doses of sulfaquinoxaline (100–50) mg / kg body weight, compared with the control group.

Key words: Sulphaquinoxaline, Kidney, Renal Tubules, Glomerulus, Degeneration, Necrosis.

* Master student – Department of Anatomy – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

** Professor - Department of Anatomy - Faculty of Veterinary Medicine - Hama University.

1–المقدمة Introduction:

- مركب السلفاكينوكسالين (Sulfaquinoxaline) هو أحد أفراد عائلة السلفوناميدات (Sulfonamides) التي اكتشفت عام (1935) (حمويـة, 2005) والتي تعد من أهم المضادات البكتيرية، تضم هذه العائلة العديد من المشتقات الكيميائية الاصطناعية عضوية المنشأ، ولقد ظهر في السنوات الأخيرة إقبال كبير على دراسة المضادات البكتيرية، وهناك العديد من الدراسات والتقارير التي أشارت إلى التأثيرات العلاجية للسلفوناميدات كمضادات بكتيرية وكمضادات للكوكسيديا، وكذلك كمضادات للإسهالات، ويعد مركب السلفاكينوكسالين الأكثر استخداماً من بين هذه المركبات (Mor *et al.*, 2012)، حيث يستخدم هذا المركب كمضاد لبعض الأوالي و بعض أنواع البكتريا التي تصيب كلاً من الجهاز التنفسي والهضمي والعصبي (Varagic and Milosevic, 2009). يستخدم مركب السلفاكينوكسالين في علاج الكوكسيديا Coccidiosis كمرض طفيلي، وهي أحد أكثر الأمراض الحقلية أهمية فيما يتعلق بنسب الخسائر الإقتصادية التي تسببها في الإنتاج الحيواني على مستوى العالم، وخصوصاً في مجال تربية الدواجن (Duquette, 2005)، ولهذا السبب كان لمركب السلفاكينوكسالين دوراً مهماً في الاستخدامات الطبية البيطرية، لأن هذا المركب له فعالية تثبيط الكوكسيديا، وعلاج الإصابة منها عند الدجاج (Chapman, 2009) ، ويفيد السلفاكينوكسالين في علاج الإسهالات الناتجة عن الإصابة بالمكورات العنقودية والباستوريلات (Preusch *et al.*, 1989)، كما يستخدم في الأدوية المبيدة للقوارض (Begent *et al.*, 2001)، كما استخدم السلفاكينوكسالين في الدجاج لتعزيز وتحسين معدلات النمو (Bani–Asadi *et al.*, 2021)، و بشكل متكرر في علاج التهابات المسالك البولية التي تسببها البكتريا (Ronald, 2003)، وعلاج الالتهابات المعوية التقرحية كالتهاب القولون والتهاب الأمعاء (Varagic and Milosevic, 2009) و أظهرت الدراسات أن للسلفاكينوكسالين تأثير على نسيج الكلية، ففي تجربة قام بها الباحث (Mustafa *et al.*, 2014) وجدوا أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين حقناً بالوريد للأرانب البيضاء بجرعة مقدارها (130) ملغ/كغ لمدة (7) أيام أدى لحدوث تأخر في الامتصاص الكلوي وتأخر امتصاص الأدوية وبالتالي حدوث تـدهـور فـي وظائـف الكلية وحـدوث خلل وظيفي فـي الأنابيب الكلـوية. أما التجربة التي قام بها الباحث (Atef *et al.*, 1994) على الأرانب (Rabbits)، وجدوا أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين عن طريق الفم بجرعة مقدارها (100) ملغ/كغ، لمدة (5) أيـام متتالـية، أدى لوجـود زيـادة معنوية في تركيز الكرياتينين (Creatinine) في مصل الدم .

2–الأهداف Objectives :

- معرفة تأثير تراكيز مختلفة من السلفاكينوكسالين (50 –100) ملغ/كغ على نسيج الكلية عند الأرانب .
- معرفة تأثير إعطاء مادة بيكربونات الصوديوم بعد إعطاء مركب السلفاكينوكسالين بتركيز (100) ملغ/كغ على نسيج الكلية .

3- المواد وطرائق العمل Materials and Methods :

- **حيوانات الدراسة:** أجري البحث على (24) أرنباً بالغاً، متوسط وزنها يتراوح ما بين (1000–1900) غ، جمعت من الأسواق المحلية. تمت التربية ضمن شروط صحية وظروف ملائمة لإجراء البحث، واستمرت التجربة لمدة (7) أيام . وضعت الأرانب داخل حجرات خاصة مصنوعة من الإسمنت العازل للرطوبة والمقاوم لدرجات البرودة، مزودة بمعالف ومشارب لتوفير العلف والماء بشكل حر حيث وضع كل (6) أرانب في حجرة، مع مراعاة المساحة اللازمة للأرنب الواحد (40–50سم) . مع توفير درجة حرارة جيدة ونظام إضاءة 12 ساعة إنارة و 12 ساعة تعتيم. كما تم تغذية الأرانب على الأعلاف الخضراء .
- **تصميم التجربة:** أعطيت الحيوانات في البداية فترة زمنية لمدة أسبوع للتأقلم مع الوسط المحيط، قسمت إلى (4) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (6) أرانب كانت المعاملة كالتالي:

1- المجموعة الأولى : هي مجموعة الشاهد جرعت فموياً محلول فيزيولوجي (5) مل .

2- المجموعة الثانية : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكسالين بجرعة مقدارها (50) ملغ/كغ لمدة (5) أيام متتالية

3- المجموعة الثالثة : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكسالين بجرعة مقدارها (100) ملغ/ كغ لمدة (5) أيام متتالية .

4- المجموعة الرابعة : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكسالين بجرعة (100) ملغ/كغ لمدة (5) أيام متتالية ، ثم جرعت فموياً مركب بيكربونات الصوديوم لمدة يومين متتاليين بجرعة مقدارها (100) ملغ/كغ من وزن الجسم وذلك بعد انتهاء الأيام الخمسة.

- **جمع عينات الكلى:** جمعت عينات الكلى من حيوانات التجربة على عدة مراحل :

المرحلة الأولى كانت في اليوم الثاني من التجربة.

المرحلة الثانية كانت في اليوم الخامس من التجربة.

المرحلة الثالثة كانت في اليوم السابع من التجربة .

- **تحضير المقاطع النسيجية من عينات الكلية :**

عوملت المقاطع النسيجية بطريقة الادماج بالبرافين وصبغت بالهيماتوكسيلين والأيوزين وفق (Luna, 1968)

4-النتائج Results:

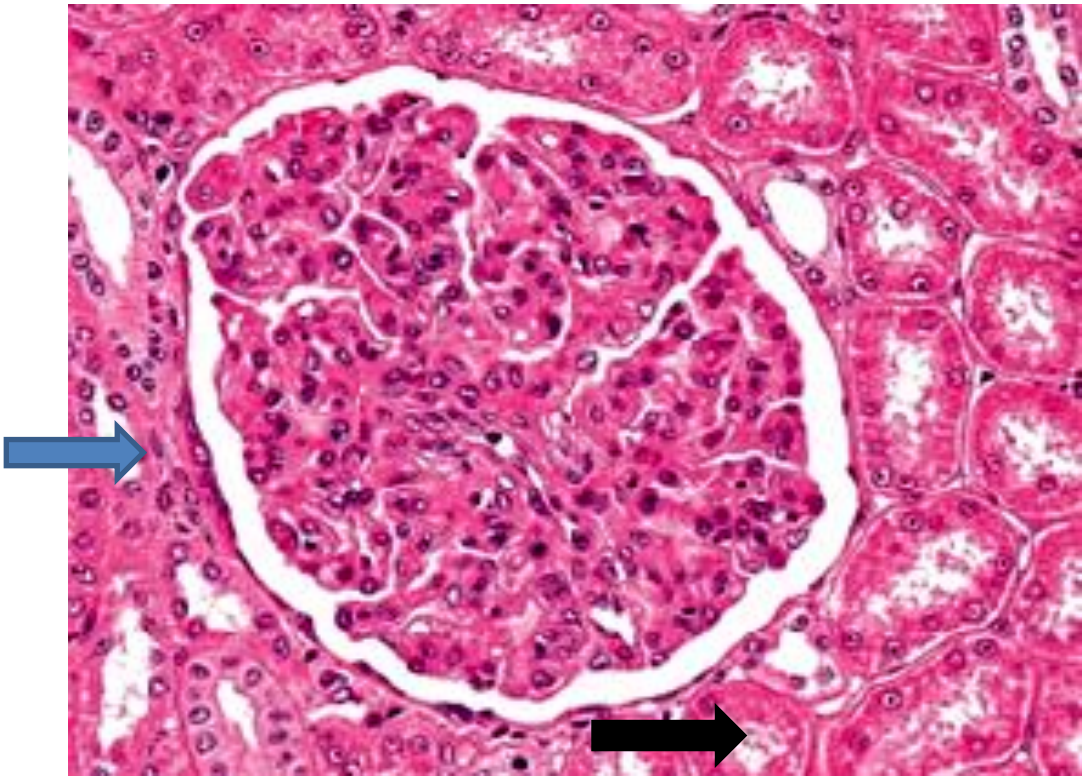
نتائج التغيرات النسيجية :

1- التغيرات النسيجية للكلى في مجموعات التجربة Histological Changes of the Kidneys in Experimental Groups :

أ- المجموعة الأولى مجموعة الشاهد :

يمثل الشكل (1) مقطع نسيجي في كلية أرنب حيث يلاحظ فيها أعداد من النفرونات السليمة التي تحتوي على كبب مالبيكي والتي تتكون من محفظة بومان والكبيبة الكلوية بالإضافة إلى النبيبات البولية الملتوية القريبة والبعيدة مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة .

الشكل (1).



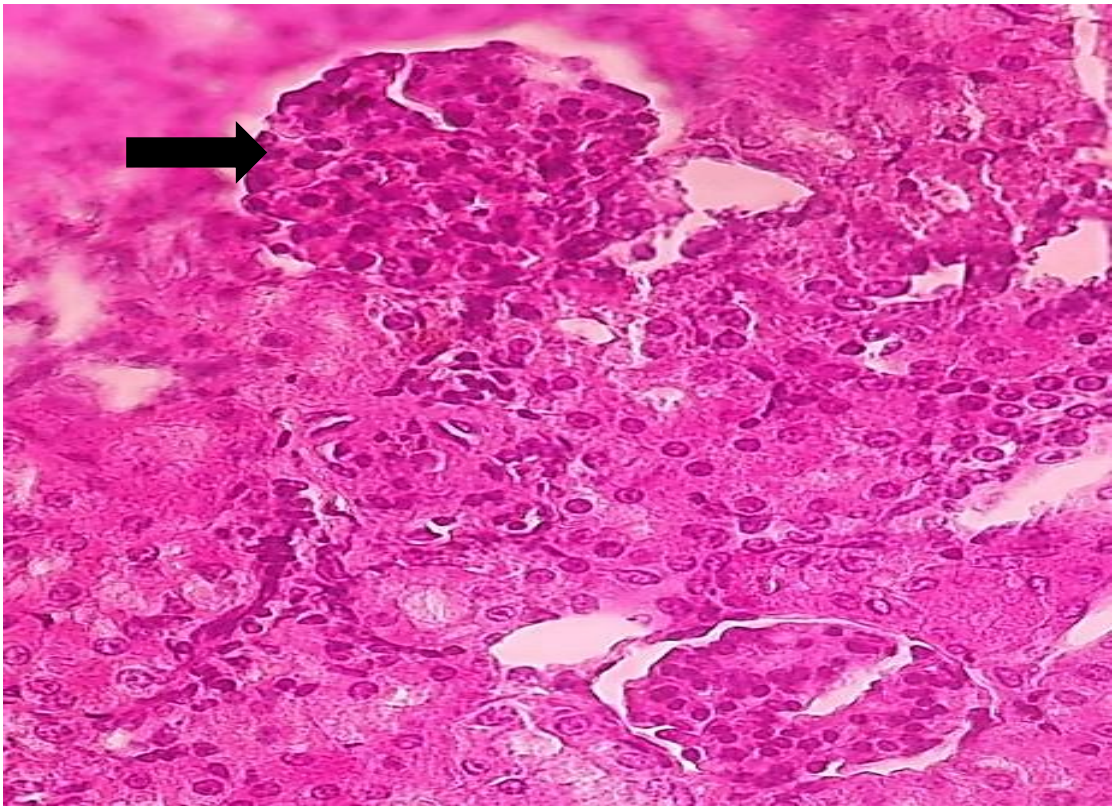
الشكل (1) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب سليم يشير السهم الأزرق إلى كبيبة طبيعية ويشير السهم الأسود إلى نبيبات طبيعية (H&E ×400).

ب- المجموعة الثانية المعاملة بجرعة (50) ملغ/كغ من السلفاكينوكسالين :

- **في اليوم الثاني من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت باحتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة.

الشكل (2).

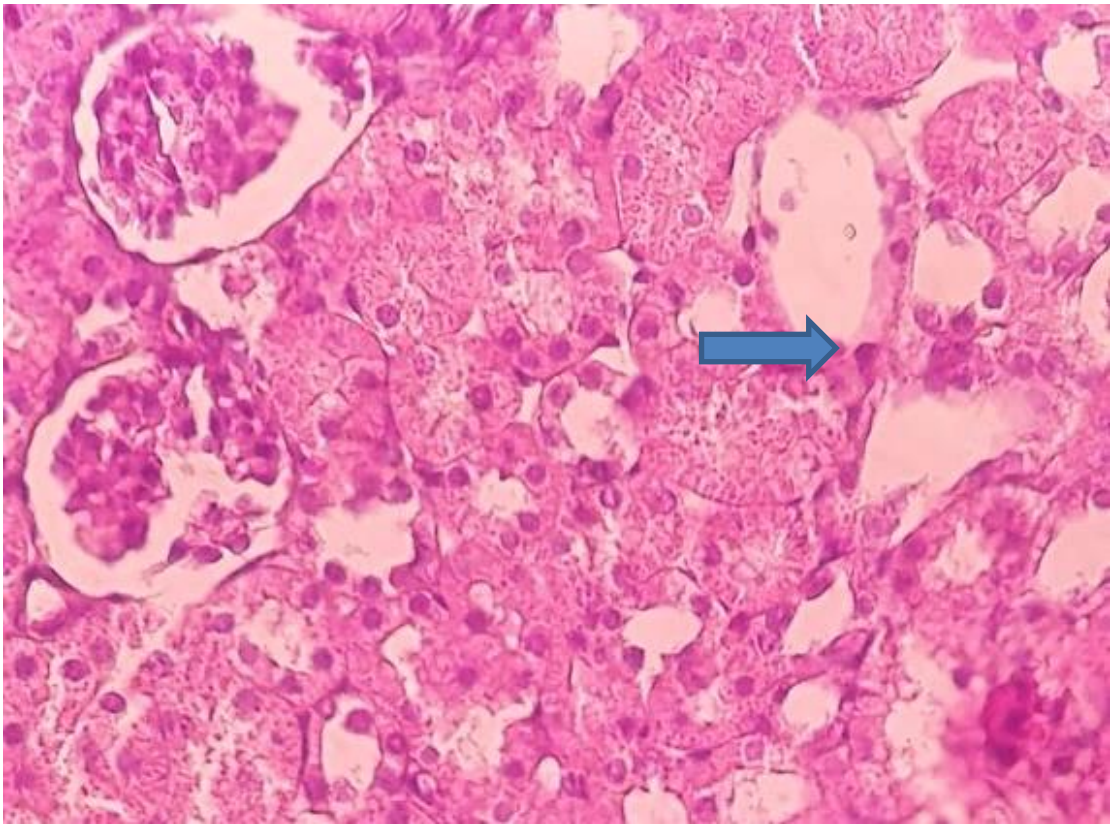


الشكل (2) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 50 ملغ/كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم الأسود إلى احتقان في الكبب الكلوية (H&E ×400).

- **في اليوم الخامس من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت بزيادة ارتشاح الخلايا اللمفاوية بين النبيبات الكلوية.

الشكل (3).



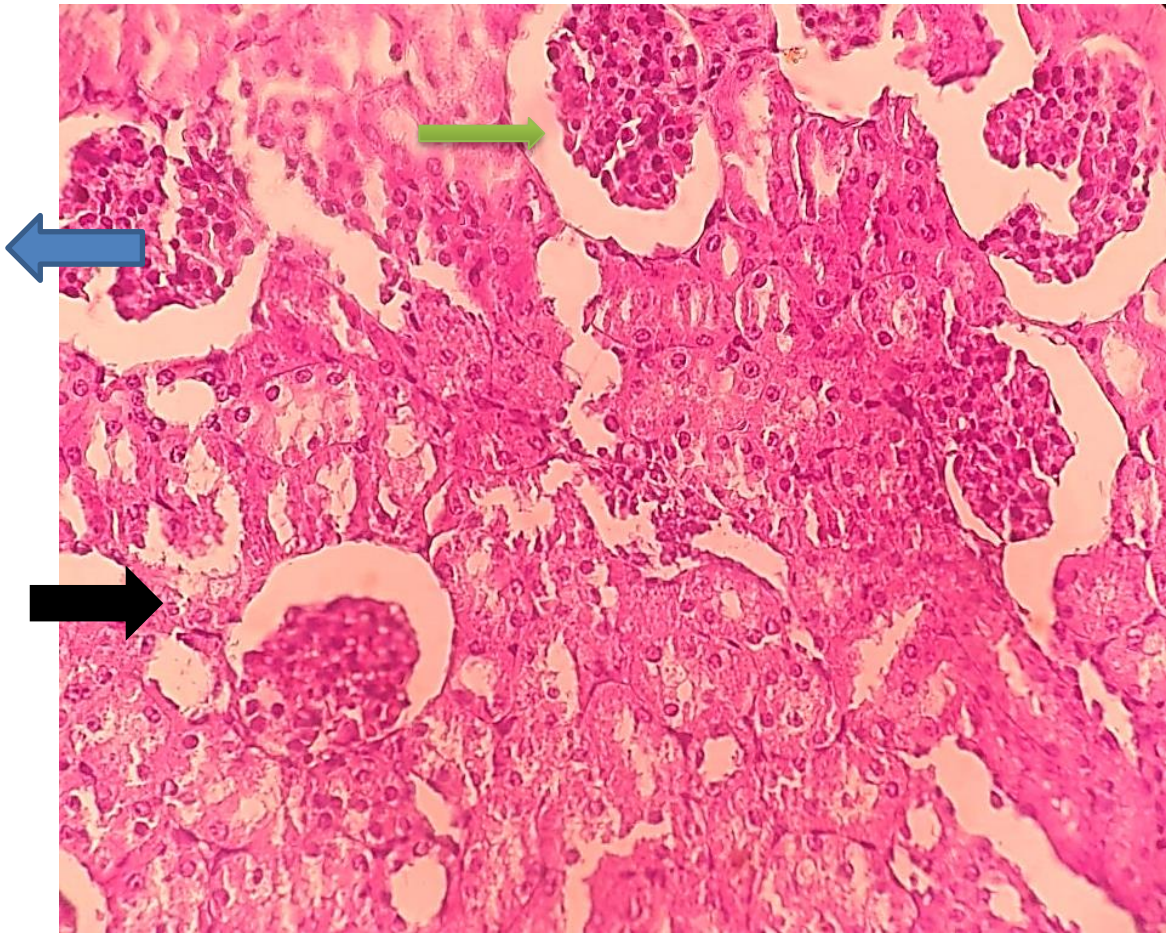
الشكل (3) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 50 ملغ/كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم الأزرق إلى زيادة ارتشاح الخلايا اللمفاوية بين النبيبات الكلوية (H&E ×400).

ت- المجموعة الثالثة المعاملة بجرعة (100) ملغ/كغ من السلفاكينوكسالين :

- **في اليوم الثاني من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت بضمور بسيط في الكبب الكلوية، وتوسع محفظة بومان، واحتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة .

الشكل (4).

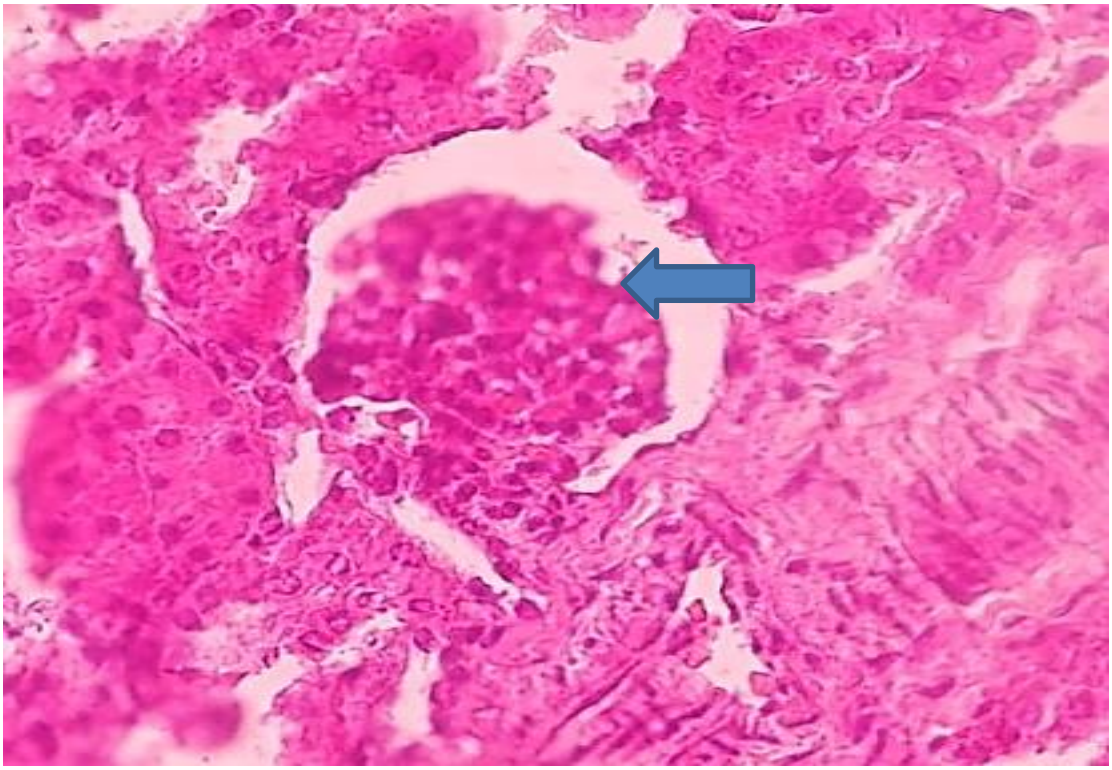


الشكل (4) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 100 ملغ/كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم الأسود إلى توسع محفظة بومان ويشير السهم الأزرق إلى ضمور بالكبب الكلوية كما يشير السهم الأخضر إلى احتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة (H&E ×400).

- **في اليوم الخامس من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت بضمور واضح في الكبب الكلوية، وتوسع محفظة بومان.

الشكل (5).



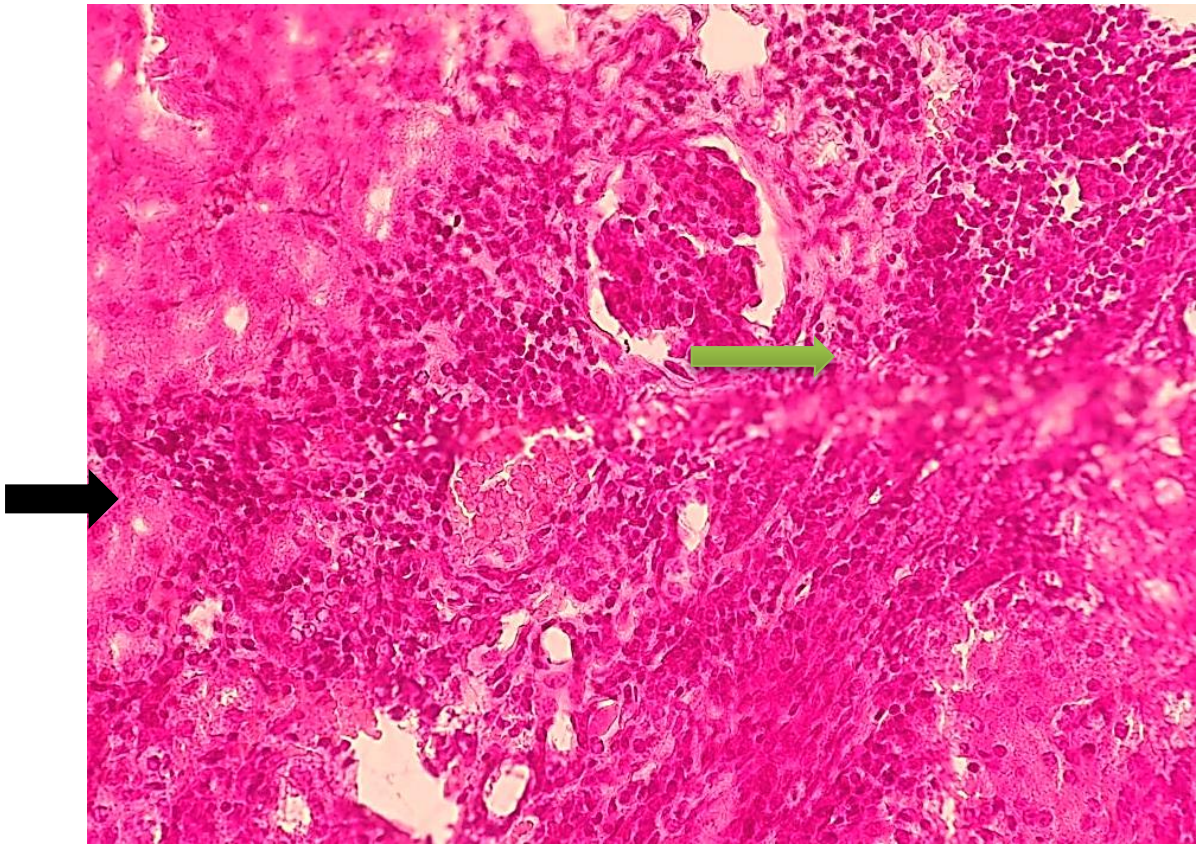
الشكل (5) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 100 ملغ/كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم الأزرق إلى توسع محفظة بومان (H&E ×400).

ث- المجموعة الرابعة المعاملة بجرعة (100) ملغ/كغ من السلفاكينوكسالين :

- **في اليوم الثاني من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت بارتشاحات لمفاوية بين النبيبات الكلوية، و تباعد خلوي بالكبب الكلوية، وتوسع بالشعيرات الدموية .

الشكل (6).

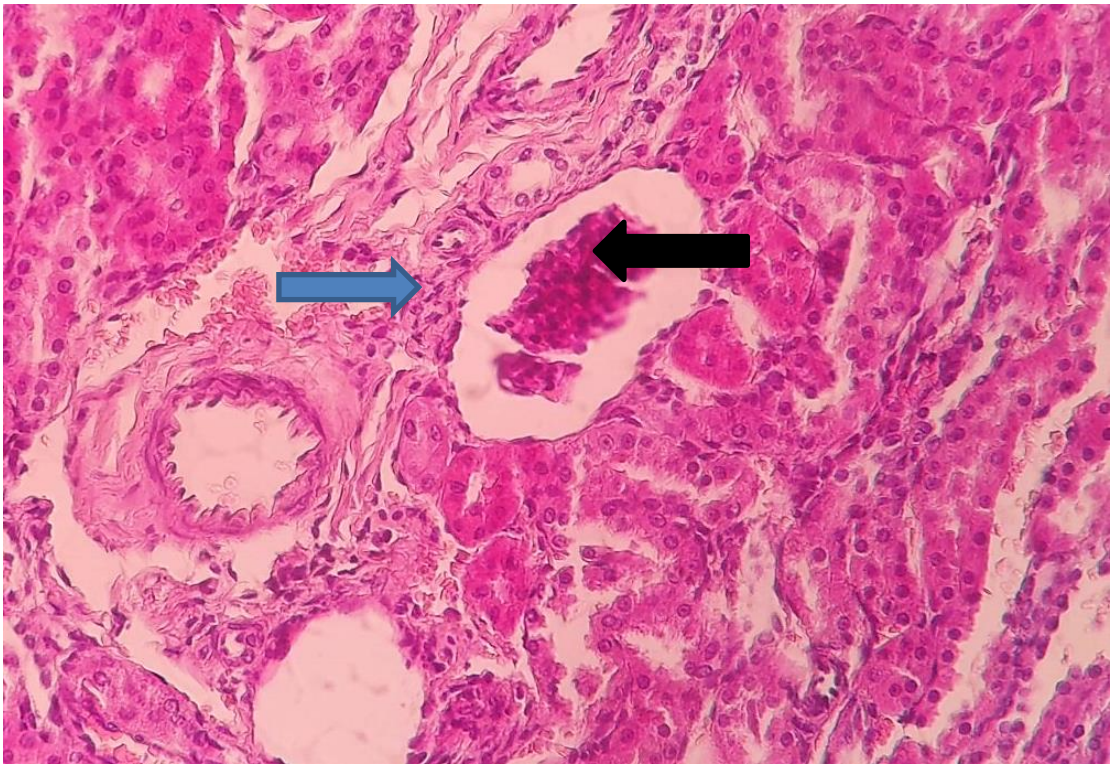


الشكل (6) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 100 ملغ/كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم الأسود إلى ارتشاحات لمفاوية بين النبيبات الكلوية، كما يشير السهم الأخضر إلى توسع بالشعيرات الدموية (H&E ×400).

- **في اليوم الخامس من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية تمثلت بضمور شديد في الكبب الكلوية، وتوسع شديد بمحفظة بومان.

الشكل (7).

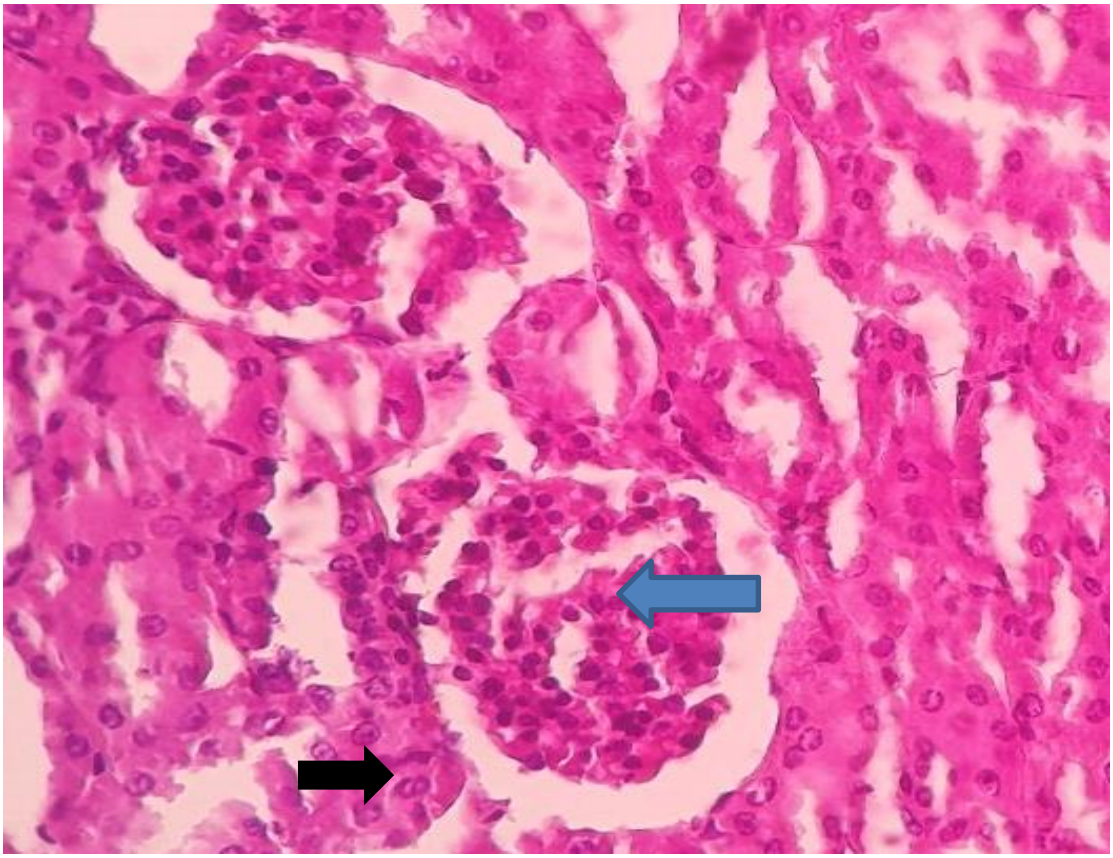


الشكل (7) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 100 ملغ/كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم الأسود إلى توسع محفظة بومان ويشير السهم الأزرق إلى انكماش وضمور بالكبب الكلوية (H&E ×400).

- **في اليوم السابع من التجربة :**

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية في اليوم السابع من التجربة بعد إعطاء مادة بيكربونات الصوديوم بجرعة (100) ملغ/كغ، تراجع التغيرات النسيجية التي تمثلت بالضمور في الكبب الكلوية، وتراجع توسع محفظة بومان .

الشكل (8).



الشكل (8) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معامل بالسلفاكينوكسالين بجرعة 100 ملغ/كغ ومعامل بالبيكربونات وذلك في اليوم السابع من التجربة حيث يشير السهم الأزرق إلى تراجع الضمور في الكبب الكلوية ويشير السهم الأسود إلى تراجع التوسع في محفظة بومان (H&E ×400).

5–المناقشة Dissection :

مناقشة التغيرات النسيجية :

تعزى التغيرات النسيجية في الكلى إلى التأثير المباشر لمركب السلفاكينوكسالين، أو نتيجة نقص الأكسجة الذي ينتج عن قلة الكريات الدموية الحمراء وذلك وفقاً لما فسره الباحث (Well *et al.*, 2003) ونحن نتفق مع هذا التفسير، كما أشار الباحث (Well *et al.*, 2003) إلى أن احتقان الشعيرات الدموية الكبيبية يعود إلى حالة الالتهاب الحاد الذي يحول دون انسياب الدم داخل الشعيرات الدموية وتجمعه بداخلها في الأرانب المجرعة بمركب السلفاكينوكسالين ونحن نتفق مع هذا التفسير، وكانت نتائج وجود ضمور الكبيبات الكلوية متوافقة مع نتيجة الباحث (Odigie, 2013) و الباحث (Singh, 2017).

كما أشار الباحث (Well *et al.*, 2003) إلى أن الإعطاء الطويل المدى لمركب السلفاكينوكسالين في حيوانات التجارب يؤدي لاعتلال الكلية الكبيبي .

إن تجريع مركب السلفاكينوكسالين يسبب انخفاض في التروية الدموية مما يؤدي إلى إفراز الرينين كنتيجة لمقاومة وعائية متزايدة وبالتالي انخفاض وصول الأوكسجين إلى خلايا الكبيبات الكلوية ومن ثم انخفاض إنتاج (ATP) الذي يلعب دوراً كبيراً في زعزعة الغشاء الخلوي مؤدياً إلى حدوث ضمور في الكبيبات وذلك وفقاً لما فسره الباحث (Odigie, 2013) ويتفق هذا التفسير مع الباحث (Alonso *et al.*, 2009) الذي لاحظ الضمور في بعض كبيبات الكلية عند الحيوانات المعرضة

لمركب السلفاكينوكسالين واعتبرها من التغيرات النسيجية المرضية التي يسببها مركب السلفاكينوكسالين ونحن نتفق مع هذا التفسير أيضاً.

في حين عزى الباحث (Russinko *et al.*, 2003) هذه التغيرات نظراً لوجود بلورات مترسبة من مركب السلفاكينوكسالين في الكلى بسبب تغير الوسط إلى الحامضي مما يسبب اعتلال الكلية الانسدادي بسبب هذه البلورات.

كما تم تفسير ارتشاح الخلايا وحيدة النوى الالتهابية بأنه قد يكون ناجم عن حدوث أضرار في عدة أجزاء من الكلية (Odigie, 2013) ونحن نتفق مع هذا التفسير.

6- الإستنتاجات Conclusions :

من خلال نتائج الدراسة نستنتج ما يلي :

- أدى تجريع مركب السلفاكينوكسالين بجرعات (50–100) ملغ/كغ عند الأرانب إلى وجود تغيرات نسيجية في نسيج الكلية عند الأرانب تمثلت بوجود توسع بمحفظة بومان، وضمور بالكبيبات الكلوية، وذلك عند الأرانب المعاملة بجرعات عالية من مركب السلفاكينوكسالين(50–100) ملغ/ كغ وزن حي، مقارنةً مع مجموعة الشاهد .
- أدى تجريع مادة بيكربونات الصوديوم ليومين متتاليين إلى تحسن في نسيج الكلية وقلل من حجم الضرر الذي سببه مركب السلفاكينوكسالين .

7- التوصيات Recommendation :

- إجراء اختبارات دموية وبيوكيميائية لمعرفة مدى تأثر كريات الدم وعناصر الدم بهذا التغير .
- دراسة هذه التغيرات لفترة زمنية أطول من (7) أيام.

8- المراجع References:

المراجع العربية :

1. حموية، عبد الرزاق. (2005) .كتاب علم الأدوية والسموم : الجزء الثاني. (طبعة 1) . دار الكتب للطباعة والنشر .كلية الطب البيطري. جامعة البعث. الجمهورية العربية السورية. ص : 89–112 .

المراجع الأجنبية:

1. Alonso, .V, Linares, .V, Bellés, .M,. (2009). Sulfaquinoxaline induced oxidative stress: a possible mechanism of male infertility. Reprod Toxicol.;27:35–40.
2. Atef, M., & Youssef,S. A., & Ramadan, A., & Afifi, N. A., & Muity, A. A.(1994). Interaction between lead toxicity and some sulphonamides in rabbits. effect on certain blood constituents and serum enzymes.pp : 90–187.
3. Bani–Asadi ,F.Z.,& Ahmadi ,M.,& Rokni ,N.,& Golestan , L.,& Shahidi ,S. A.(2021). Assessment of the Distribution and Concentration of Residual Antibiotics in Chicken Meat and Liver Samples Collected in Tehran by Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. E JVS, 52,pp: 11–21.

4. Begent ,L.A.,& Hill ,A.R.,& Steventon ,G.B.,& Hutt ,A.J.,& Pallister ,C.J.,& Cowell ,D.C. (2001).Characterization and purification of the vitamin K .epoxide reductasessystemfrom rat liver. J. Phann. PharmacoL: pp 481–486 .
5. Chapman, H.D. (2009). A landmark contribution to poultry science prophylactic control of coccidiosis in poultry. Poult Sci 88:813–815.
6. Duquette, P. (2005). A US perspective on the current and future regulation of anticoccidial drugs and vaccines, Proceedings of the lXth International Coccidiosis Conference . Foz de Iguassu:Parana, Brazil, pp: 117–124.
7. Luna, L. G. (Ed.). (1968). Manual of histologic methods of the armed forces institute of pathology. McGraw–Hill, 36–95.
8. Mor ,F.,& Kocasari ,F. S.,& Ozdemir ,G. B. (2012). Determination of Sulfonamide residues in cattle meats by the Charm–II system and validation with high performance liquid chromatography with fluorescence detection. Food Chemistry. 134, pp: 1645–1649.
9. Mustafa , S.,& Alsughayer ,A.,& Elgazzar ,A.,& Elassar ,A.,& Al Sagheer , F. (2014). Effect of sulfa drugs on kidney function and renal scintigraphy. Pp : 6–210.
10. Odigie, B.E. (2013). Edo State Histological effects of pre–exposure prophylactic consumption of sulfa drugs on Liver and Kidney of albino Wister rats . Benin City: Journal of Pharmacy and Biological Sciences PP 14–19.
11. Preusch ,P.C.,& Hazelett ,S.E.,& Lemasters , K.K. (1989).Sulfaquinoxaline inhibition of vitamin K epoxide and quinone reductase. Arch. Biochem. Biophys. 269. Pp :18–24 .
12. Ronald, A. (2003).The Etiology of Urinary tract infection: traditional and emerging pathogens, Disease–a–Month, 49(2) pp:71–82.
13. Russinko, P.J., Agarwal, S., Choi. M,J,, (2003). Obstructive nephropathy secondary to sulfaquinoxaline calculi. Urology.;62:748.
14. Singh, G. N., (2017). A Review on Drug Induced Hepatotoxicity and Its Management By Herbal Drugs. World J. Pharmacy an Pharmaceut. Sci. 6(8), 446–471.
15. Varagic ,V. M.,& Milosevic ,M. P. (2009). Farmakologija, Elitmedica, Beograd, , pp. 622–627.
16. Well, G.A.H.; Hebert, C.N. and Robins, B.C. (2003). Renal cysts in pigs prevalence and pathology in slaughtered pigs from a single herd. Vet. Rec. 106: 532–635 .