

## بررسی تأثیر تجویز داروی داکسی سایکلین بر روی برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون در ماکیان گوشتی سویه تجارتي Ross

بهرام عمواغلی تبریزی<sup>۱\*</sup>، عادل فیضی زنگبار<sup>۱</sup>، سالار ضرابی اهرابی<sup>۲</sup>

### چکیده

این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات تجویز داکسی سایکلین بر روی برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون در ماکیان گوشتی سویه Ross به علت استفاده وسیع در صنعت ماکیان صورت پذیرفت. ۴۰ قطعه ماکیان گوشتی سویه Ross جنس مخلوط در دو گروه ۲۰ تایی شاهد و تیمار با شرایط سنی، محیطی و تغذیه ای یکسان قرار گرفتند. در گروه تیمار دارو با دز ۴۰۰ گرم پودر در ۱۰۰۰ لیتر آب آشامیدنی تجویز شد. نمونه خونی از پرندگان هر دو گروه پس از ۵ روز از ورید بال اخذ و پس از سانتریفوژ و جداسازی سرم، میزان پارامترهای بیوشیمیایی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، فسفاتاز قلیایی، فسفر، کلسیم، گلوکز، بیلی روبین کونژگه و بیلی وردین به روش رنگ سنجی و با استفاده از کیت‌های اختصاصی اندازه گیری شدند. نتایج این بررسی افزایش معنی دار در مقادیر سرمی آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، فسفاتاز قلیایی، بیلی روبین کونژگه و بیلی وردین ( $p < 0/05$ ) و کاهش معنی دار در میزان سرمی کلسیم در ماکیان گروه تیمار نشان داد ( $p < 0/05$ ). میزان سرمی فسفر و گلوکز در گروه‌های تیمار و شاهد اختلاف معنی داری را نشان نداد ( $P > 0/05$ ). تجویز داکسی سایکلین در ماکیان عوارض بالینی خاصی ایجاد نمی کند ولی می تواند در مواردی که اختلالات و یا بیماریهای کبدی وجود دارد، باعث تشدید بیماری و آسیب بیشتر در بافت کبد گردد.

**واژگان کلیدی:** داکسی سایکلین، پارامترهای بیوشیمیایی، ماکیان گوشتی سویه Ross

### مقدمه

وسیع صورت می پذیرد. چراکه انواع بیماریهایی که در پرورش ماکیان مطرح می باشند همواره تهدیدی برای این صنعت می باشند (۲). اهمیت استفاده از داروهای آنتی بیوتیک در صنعت مرغداری مسئله ای انکار ناپذیر می باشد. داکسی سایکلین بعنوان یک داروی پر مصرف در صنعت ماکیان می باشد. این دارو جزو تتراسایکلین های نیمه ساختگی یا نسل دوم است که دارای ترکیب

امروزه با پیشرفت صنعت مرغداری و پرورش متراکم طیور، استفاده از آنتی بیوتیک ها در سطح

۱- گروه آموزشی علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

۲- دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

\*- نویسنده مسئول Bahram- tabrizi1353@yahoo.com

دارو در ماکیان گوشتی در این تحقیق سعی شده اثرات مثبت یا منفی داکسی سایکلین بر روی برخی پارامترهای بیوشیمیایی شامل آلانین آمینوترانسفراز، آسپارت آمینوترانسفراز، فسفاتاز قلیایی، فسفر، کلسیم، گلوکز، بیلی روبین کونژگه و بیلی وردین در مرغ گوشتی سویه تجاری Ross ارزیابی شود.

## مواد و روش کار

جهت انجام این مطالعه، ۴۰ قطعه مرغ گوشتی سویه تجاری Ross به ظاهر سالم و هم وزن، در سن ۱۹ روزگی انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه تیمار و شاهد تقسیم شدند. ماکیان مورد مطالعه در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد با ۲۴ ساعت روشنایی در داخل قفسهای مخصوص نگهداری واز یک جیره یکسان تغذیه شدند. جهت از بین بردن استرس حمل و نقل و همچنین استرس ناشی از تغییر مکان و برگشت اشتها، به مدت ۴۸ ساعت مولتی ویتامین بصورت آشامیدنی تجویز شد. در سن ۲۱ روزگی به گروه تیمار بمدت ۵ روز داکسی سایکلین ۵۰٪ با دوز ۴۰۰ گرم پودر داکسی سایکلین به ازای ۱۰۰۰ لیتر آب آشامیدنی طبق دستور العمل توصیه شده در بروشور تجویز شد. در گروه شاهد نیز فقط از آب آشامیدنی استفاده شد. در پایان روز پنجم، از تمامی ماکیان گروه شاهد و تیمار، ۵ میلی لیتر خون از ورید بال اخذ و بلافاصله نمونه ها به آزمایشگاه منتقل شده و توسط سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سرم نمونه ها جدا شد. پارامترهای بیوشیمیایی سرم شامل آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، فسفاتاز قلیایی، فسفر، کلسیم، گلوکز، بیلی روبین کونژگه و بیلی وردین به روش رنگ سنجی و با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر BIOWAVE مدل S2100 ساخت کشور انگلستان و با استفاده از کیت های اختصاصی ساخت شرکت زیست شیمی اندازه گیری شدند. داده های بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۴ تحت ویندوز XP مورد

می باشد (۶) و تفاوت این دارو با داروهای هم گروه خود مربوط به جنبه های فارماکوکینتیک، مکانیسم اثر و طیف اثر وسیع این دارو است. این دارو برخلاف تتراسایکلین های دیگر دارای اثرات چلاته کنندگی کمتری بوده و بیشتر چربی دوست می باشد. جذب گوارشی بهتر و قابلیت دسترسی حیاتی بالاتر از ۵۰٪ دارد (۸ و ۶). این دارو جزو آنتی بیوتیک های نسل جدید بوده و یک داروی باکترواستات وسیع الطیف که بر روی باکتری های گرم مثبت، گرم منفی، هوازی، بی هوازی، ریکتوزیا، کلامیدیا و مایکوپلاسما و برخی پروتوزوآها موثر است (۶، ۸ و ۹). در مصرف خوراکی دارو حداکثر دوز سرمی بعد از ۶ ساعت ایجاد می شود (۶ و ۱۵). دارو با مکانیسم انتشار در باکتری وارد و به زیر واحدهای ۳۰S ریبوزوم متصل می شود. در نتیجه از اتصال آمینواسید به مجموعه ریبوزوم و mRNA جلوگیری کرده و مانع سنتز پپتید می شود (۶، ۳، ۱۰ و ۱۱). بعد از جذب از روده ۴۰ تا ۸۰ درصد به پروتئین های سرم متصل می شود. این دارو در کبد متابولیزه شده و سپس از راه صفرا دفع می شود. قسمت کمی از دارو دوباره باز جذب شده و سیکل کبدی-روده ای را تشکیل می دهد. این دارو برخلاف بقیه داروهای خانواده تتراسایکلین با مکانیسم غیر کلیوی دفع می شود، بنابراین نایستی اثرات کلیوی داشته باشد (۱۷).

داکسی سایکلین در صنعت ماکیان بعنوان یک داروی انتخابی در مقابله با بیماری CRD-Complex بوده و بعنوان درمان قطعی بیماری کلامیدیوز در انسان و ماکیان توصیه شده است (۱۸ و ۱۹). عوارض جانبی ناشی از مصرف داکسی سایکلین از جمله حساسیت به نور، کولیک، ناراحتی های گوارشی، آنمی، التهاب مری و ائوزینوفیلی در انسان گزارش شده است (۱۲، ۱۱، ۱۹ و ۱۹). اما در دامپزشکی مطالعاتی انجام نگرفته است. با توجه به میزان شیوع بالای CRD-Complex در منطقه شمال غرب کشور و نیز استفاده وسیع از این

محسوب نمی‌شود. چراکه در بیماری‌های عضلانی پرندگان نیز افزایش می‌یابد (۴ و ۵). چون این آنزیم بعد از تجویز دارو افزایش آماری معنی دار نشان داده و از آنجائیکه متابولیسم دارو در کبد انجام می‌گیرد شاید بتوان گفت که استفاده طولانی از این دارو می‌تواند باعث آزرده‌گی سلولهای کبدی گردد. افزایش AST در پرندگان بیشتر در آسیبهای عضلات اسکلتی، قلب و کبد گزارش شده است (۴ و ۵). در این مطالعه افزایش AST همراه با افزایش ALT می‌باشد که می‌توان آسیب کبدی ناشی از تجویز داکسی سایکلین را عامل افزایش دانست. چون دارو از طریق کبد متابولیزه و دفع می‌شود (۶ و ۸). Randall و همکاران (۱۹۹۹) افزایش آنزیمهای کبدی و ایجاد سمیت کبدی را بعد از مصرف داکسی سایکلین در خرگوش گزارش کردند (۱۶). Westerman و همکاران در سال ۲۰۰۱ افزایش مقادیر سرمی ALT، AST و ایجاد آنمی را بعد از مصرف این دارو در انسان گزارش نمودند (۱۹). نتایج مطالعه Po-lin و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که تجویز داکسی سایکلین در درمان تب Q انسان موثر بوده و تغییری در مقادیر سرمی ALT و AST و بیلی روبین ایجاد نمی‌کند (۱۴). در این مطالعه میانگین مقادیر سرمی کلسیم کاهش آماری معنی داری بعد از تجویز دارو نشان می‌دهد و مقدار آن کاهش می‌یابد در حالیکه میانگین مقادیر سرمی فسفاتار قلیایی در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی داری نشان می‌دهد. میزان سرمی فسفر نیز اختلاف معنی داری بعد از تجویز دارو نشان نمی‌دهد.

کلسیم و فسفر دو عنصر مرتبط به هم می‌باشند که بیشترین میزان آنها در استخوان قرار دارد (۵).

آنالیز آماری قرار گرفته و برای مقایسه میانگین پارامترهای سرمی از آزمون آماری T-test استفاده گردید.

## نتایج

میانگین مقادیر سرمی ALT، AST، ALP، فسفر، کلسیم، گلوکز، بیلی روبین کونژگه و بیلی وردین در گروه‌های شاهد و تیمار در جدول ۱ ذکر شده است. مقایسه میانگین سرمی ALT و AST بعد از تجویز دارو در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). بررسی میانگین مقادیر سرمی فسفاتار قلیایی در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). در حالیکه میانگین مقادیر سرمی کلسیم کاهش آماری معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ ) و مقدار آن بعد از تجویز دارو کاهش یافت. میزان سرمی فسفر اختلاف معنی داری نشان نمی‌دهد ( $P > 0/05$ ). میانگین میزان سرمی بیلی روبین کونژوکه و بیلی وردین بعد از تجویز دارو در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ ). در مقایسه میانگین میزان سرمی گلوکز بعد از تجویز دارو اختلاف آماری معنی داری بین گروه تیمار و شاهد مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

## بحث

میانگین سرمی ALT و AST بعد از تجویز دارو در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). افزایش فعالیت ALT سرم در اختلالات کبدی پرندگان شکاری، ماکیان، اردک و طوطی گزارش شده است (۴ و ۵) ولی در پرندگان یک آنزیم اختصاصی و حساس برای کبد

جدول شماره ۱- میانگین میزان سرمی پارامترهای بیوشیمیایی در گروه‌های شاهد و تیمار

بیلی وردین mg/dl	بیلی روبین کونژگه mg/dl	گلوکز mg/dl	کلسیم mg/dl	فسفر mg/dl	ALP IU/L	AST IU/L	ALT IU/L	پارامتر گروه
۰/۵۵±۰/۰۳ <sup>a</sup>	۰/۱۶±۰/۰۵ <sup>a</sup>	۳۸۱/۲۸±۴/۳۸ <sup>a</sup>	۱۰/۷۹±۰/۸ <sup>a</sup>	۳/۷۳±۰/۶۵ <sup>a</sup>	۱۷۶/۶۰±۱۳/۶ <sup>a</sup>	۱۰۲/۳۶±۵/۳۸ <sup>a</sup>	۸۳/۴۴±۱۲/۷۷ <sup>a</sup>	شاهد
۰/۷۸±۰/۰۷ <sup>b</sup>	۰/۳۵±۰/۰۵ <sup>b</sup>	۳۸۵/۸۷±۱/۶۰ <sup>a</sup>	۱۰/۲۷±۰/۱۴ <sup>b</sup>	۴/۰۸±۰/۷۱ <sup>a</sup>	۲۵۱/۲۶±۲۲/۱ <sup>b</sup>	۱۹۹/۹۱±۱۰/۰۸ <sup>b</sup>	۱۶۸/۴۷±۱۴/۷۶ <sup>b</sup>	تیمار

حروف غیر مشابه در هر ستون نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی دار ( $P < 0/05$ )

می‌گیرد و شاید علت افزایش مقادیر سرمی این پارامترها ناشی از اختلال در عمل کونژوگه شدن و یا برداشته شدن بیلی وردین و یا عدم دفع بیلی روبین کونژوگه باشد. تاکنون مطالعه‌ای در خصوص تاثیر این دارو بر روی پارامترهای بیوشیمیایی در ماکیان انجام نگرفته است اما Paul و همکاران (۲۰۰۵) و Westermann و همکاران (۲۰۰۱) افزایش بیلی روبین را بعد از مصرف دارو در انسان گزارش کرده اند (۱۹۱۳).

می‌توان نتیجه گرفت که داروی داکسی سایکلین در صورتی که با توصیه دامپزشک و نیز تست آنتی بیو گرام مورد مصرف قرار گیرد داروی بسیار خوبی به شمار می‌رود ولی در صورت استفاده بی رویه و طولانی مدت می‌تواند آسیب کبدی و استخوانی ایجاد کرده و زمینه را برای دیگر بیماری‌ها فراهم کند.

## منابع

- ۱- جردن، اف. تی. پاتیسون، م (۱۳۷۷): بیماریهای ماکیان، ترجمه بزرگمهری فرد م، اقتصاد کوثر.
- ۲- رجب، الف. افشار مازندران، ن (۱۳۸۱): تجویز صحیح آنتی بیوتیک در درمان بیماریهای ماکیان، نوربخش.
- ۳- قمریان، ع (۱۳۸۴): داروهای دامپزشکی نهاده‌های تغذیه‌ای دام و ماکیان، قمریان.
- ۴- مجابی، ع (۱۳۷۹): بیوشیمی درمانگاهی دامپزشکی، انتشارات نوربخش، دوم.
- ۵- نظیفی، س (۱۳۷۶): هماتولوژی و بیوشیمی بالینی پرندگان، انتشارات دانشگاه شیراز.
- 6- Allen, Pringle. And Simith., (1998). Hand book of veterinary Drug. P.145-170
- 7- Amendola, M.A., Spera, T.D.,(1995): Doxycycline-induced esophagitis. Journal of the. American Medical Association, 253: 1009 11.

در زمانی که به هر دلیلی کمبود کلسیم در بدن ایجاد شود عوامل مهم هورمونی و ویتامینی می‌توانند میزان آنها را در بدن تحت کنترل در آورند. مهمترین هورمون، پاراتورمون است که می‌تواند برداشت استخوانی کلسیم و فسفر را بیشتر کرده و از طرف دیگر در کلیه اثر و میزان جذب کلسیم و همچنین دفع فسفر را بیشتر نماید. این هورمون می‌تواند سنتز متابولیت فعال ویتامین D را در کلیه افزایش دهد که این ویتامین نیز بازجذب کلسیم در روده را افزایش می‌دهد (۵). در صورتی که برداشت کلسیم از استخوان باشد فعالیت استئوکلاستها در آنجا بیشتر شده و آنزیم فسفاتاز قلیایی بیشتر می‌شود (۵). تجویز داروی داکسی سایکلین به مرور باعث کاهش کلسیم می‌شود که ناشی از اتصال این دارو به کلسیم می‌باشد اما تغییر قابل توجه‌ای در مقدار فسفر ایجاد نمی‌کند (۳، ۸ و ۱۷). افزایش فسفاتاز قلیایی شاید به علت افزایش ایزوآنزیم‌های استخوانی و کبدی این آنزیم باشد. می‌توان نتیجه گرفت دارو با اتصال به کلسیم، میزان جذب آنرا کاهش داده و برداشت استخوانی آن بیشتر می‌شود و همزمان آنزیم فسفاتاز قلیایی با منشاء استخوانی افزایش می‌یابد. از طرف دیگر دارو در کبد متابولیزه شده و از راه صفرا دفع می‌شود که می‌تواند باعث آسیب کبد و افزایش فسفاتاز قلیایی با منشاء کبدی شود.

مقایسه میانگین میزان سرمی گلوکز بعد از تجویز دارو اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه تیمار و شاهد نشان نداد. با توجه به عدم تغییرات سرمی در گلوکز می‌توان نتیجه گرفت که دارو باعث تغییرات سیستم آندوکروینی لوزالمعده نمی‌شود.

میانگین میزان سرمی بیلی روبین کونژوگه و بیلی وردین، بعد از تجویز دارو در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد افزایش آماری معنی‌داری نشان داد. این افزایش در میزان سرمی بیلی روبین کونژوگه و بیلی وردین نیز ممکن است در ارتباط با کبد باشد. عمل کونژوگه شدن دارو و دفع آن از طریق کبد انجام

- 8- Anadon, M., (1994): Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. Avian pathology.19-90
- 9- Ak,S. and Turan. N., (2001): Antimicrobial susceptibility of *Ornithobacterium rhinotracheale* isolated from broiler chickens in Turkey. Veterinarsky Arhiv,71,3:121-127.
- 10- Ghani, F., Iqbal, T., Shahid.,M.,(2003): Renal Clearance of Endogenous Creatinine and Doxycycline in Male Volunteers. Journal of Medical Sciences. 3: 283-288.
- 11- Henderson,CA.,Cunliffe.W.J.,(1989): Unusual side-effects in patients receiving doxycycline. J Dermatol Treat.1.95:6.
- 12- Lobel,H.O., Kozarsky,P.E.,(1997):Update on prevention of malaria for travelers. JAMA. 278.17:67-71.
- 13- Paul,N.N., Jean,C., Arjen.D., Alan.B., Ronatrai,R., Cyril,M., Wirongrong,C., Sornchai. L., Nicholas, J.W.,(2005): Pharmacokinetics of Oral Doxycycline during Combination Treatment of Severe Falciparum Malaria. Antimicrobial agents and Chemotherapy.49.4:1622-1625.
- 14- Po-Lin, C., Nan-Yao, L. and Wen-Chien K(2007): Acute Q Fever with Jaundice and Pleuritis Refractory to Doxycycline or Levofloxacin Monotherapy A Case Report J Intern Med Taiwan.18:371-374.
- 15- Prevosto, J. M., B. Beraud, V. Cheminel, Y. Gaillard, C. Mounier, and J. F. Chaulet.,(1995): Determination of doxycycline in human plasma and urine samples by high performance liquid chromatography. Application for drug monitoring in malaria chemoprophylaxis. Ann. Biol. Chem. 53:29-32.
- 16- Randall, E., Mitchem, D., Betty, L., Herndon, P., Russell, M., Fiorella, M.,(1999): Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. The Society of Thoracic Surgeons.67:917-921 .
- 17- Santos, H., Remon, p., (1997): Administration of doxycycline Hcl via drinking water to Turkey under laboratory and field conditions-Poultry Science.38.132-140.
- 18- Tariq,M., Ehab, A., (2005): Pharmacokinetics and bioequivalence of Doxycycline oral powder formulation in chickens. International journal of Poultry Science.54.161-164
- 19- Westermann ,G. W., Böhm, M., Bonsmann ,G., Rahn, K. H., Kisters, K.,(2001): Chronic intoxication by doxycycline use for more than 12 years.246.6: 591-592.