تأثير الديازيبام في بعض معايير الدم وبعض الأعضاء الداخلية في ذكور الجرذان البالغة السليمة

هديل محمد حميد

فرع الفسلجة / كلية الطب البيطري

جامعة الموصل

الاستلام **القبول**

١٧ / ٠٣ / ٢٠١٠ ٠٣ / ١٠ / ٢٠١٠

Abstract

The present investigation was conducted to reveal the effect of administration of diazepam (2.5-5 mg/kg body weight orally) for 6weeks on some blood factors and weight of internal organs such as (heart, liver, lung, spleen and kidney) in adult male rats with age (2.5-3 months) and average weight (222±16.79 gm). The results showed that diazepam at dose 2.5-5 mg/kg body weight caused a significant decrease in hemoglobin estimation, packed cell volume, numbers of white blood cell and the percentage of lymphocyte and there was also a significant increase in the percentage of neutrophil compaired with control. Further more, there was no significant difference in the percentage of eosinophil, basophil, monocyte and average weight of heart, liver, lung, spleen and kidney. It is concluded from present study that diazepam in two doses (2.5-5 mg/kg body weight) have adverse effect on some blood factors in healthy adult male rats.

Key words: diazepam, lymphocyte, blood.

الخلاصة

تناول البحث الحالي تأثير إعطاء الديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) عن طريق الفم يوميا لمدة ٦ أسابيع في بعض عوامل الدم ووزن الأعضاء الداخلية (القلب، الكبد، الرئة، الطحال والكلية) في ذكور الجرذان البالغة بعمر (٢,٥–٣ أشهر) وبمعدل وزن (٢٢٢ ±١٦,٧٩غم). أظهرت النتائج بان إعطاء الديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن

الجسم) أدى إلى حدوث انخفاضا معنويا في تقدير خضاب الدم وحجم الخلايا المرصوصة وأعداد كريات الدم البيض والنسبة المئوية للخلايا اللمفاوية رافقها زيادة معنوية في النسبة المئوية للخلايا العدلة مقارنة بالسيطرة ، فضلا عن ذلك لم تظهر أي فروقات معنوية في النسبة المئوية للخلايا الحمضة والقعدة والوحيدة النواة ومعدل وزن القلب والكبد والرئة والطحال والكلية للمجاميع المعاملة الديازيبام مقارنة بالسيطرة. وقد استنتج من البحث الحالي بان الديازيبام بج رعتي(٢,٥ – ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) له تأثيرات سلبية في بعض عوامل الدم لذكور الجرذان البالغة السليمة.

المقدمة

الديازيبام هو احد أنواع المهدئات Tranquilizers يتصف بكونه مسحوقاً بلورياً ابيض مصفر عديم الرائحة ذو طعم مر ، لايخلط الديازيبام مع أي دواء أخر أثناء الإعطاء (1). يتوفر الديازيبام بشكل سائل معد للحقن عن طريق الوريد أو العضلات ، أو بشكل حبوب تعطى عن طريق الفم ، أو بشكل شراب يعطى للأطفال كمسكن للآلام (2)، يمتص الديازيبام بسرعة من القناة المعدية المعوية للإنسان والحيوان بعد إعطائه عن طريق الفم ويصل أعلى مست وى الديازيبام في البلازما من عدة دقائق إلى ساعتين في الإنسان (3). يتأيض الديازيبام في الكبد بواسطة الجهاز الميكروسومي P450 (4) وتبلغ تركيز المواد الناتجة من الأيض قمتها بعد حوالي ١ – ٤ ساعات (5) والنواتج الايضية للديازيبام هي Oxazepam، Temazepam، Nordiazepam وجميع هذه النواتج تكون فعالة فسلجياً ، وتطرح بشكل رئيسي عن طريق الإدرار(6). إن آلية عمل هذا الدواء بالضبط غير معروفة ، ولكن هنالك آليات مفترضة لعمله من خلال فعله المضاد للسيروتونين ، ومن خلال الزيادة في الإفراز أو الإسراع في نشاط δ-amino butyric acid (GABA)، أو عن طريق التقليل من إفراز الاسيتايل كولين Acetylcholine (Ach) في الجهاز العصبي المركزي (7). وتكون المستقبلات الخاصة بالديازيبام في اللبائن موجودة في الدماغ والكلية والكبد والرئة والقلب (8). يستخدم بشكل عام لتخفيف القلق أو إزالته Anxiolytic، كمادة مسدرة Sedative ، ومرخياً للعضلات الهيكلية Skeletal muscle relaxant، ومنوماً Hypnotic، ومحفزاً للشهية ويستخدم أيضا علاجاً مضاد للتشنجات العصبية Anticonvulsant(9) . وقد ذكر (10) أن العلاج المزمن للديازيبام غير بشكل معنوي من الشحوم الفوسفاتية الموجودة في الدماغ والكبد وكريات الدم الحمر والبلازما في الجرذان ،وكما توجد دراسات توضح أن استخدام مركبات الإجهاد التاكسدي anti-stress agent ومن ضمنها الديازيبام تؤدي إلى قلة في خلايا الدم البلعمية حيث ذكر (11) أن استخدام الديازيبام في الجرذان المعرضة للإجهاد اثر في النسبة المئو ية للخلايا

البلعمية، لذا كان الهدف من هذا البحث هو دراسة تأثير الديازيب ام في بعض معايير الدم ومن ضمنها تقدير خضاب الدم، حجم الخلايا المرصوصة ، العدد الكلي لكريات الدم البيض ، النسبة المئوية لخلايا الدم البيض ومعدل وزن الأعضاء الداخلية (القلب، الكبد، الرئة، الطحال والكلية).

المواد وطرائق العمل

١- حيوانات الدراسة

أجريت هذه الدراسة في بيت الحيوانات التجريبية التابع لكلية الطب البيطري- جامعة الموصل .شملت هذه الدراسة على ١٥ ذكرا ابيض بالغ من نوع Albino السليمة تراوحت أعمارها ما بين (٢,٥-٣ أشهر) وبمتوسط وزن (٢٢٢ ±١٦,٧٩غم)، وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية ذات أغطية stainless steel خاصة لتربية الجرذان أبعادها (٢٠×٤٠×٣٠ سم).

٢- تصميم التجربة

تم استخدام ١٥ حيوان قسمت بصورة عشوائية إلى ثلاث مجاميع ، كل مجموعة شملت ٥ حيوانات:-

المجموعة الأولى:- السيطرة أعطيت ماء مقطر بجرعة مقدارها ٠,٥مل.

المجموعة الثانية:- أعطيت الديازيبام بجرعة مقدارها ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثالثة:- أعطيت الديازيبام بجرعة مقدارها٥ ملغم/كغم من وزن الجسم.

وقد تم إعطاء الدواء للحيوانات عن طريق التغذية الأنبوبية gavage tube ولمدة ستة أسابيع وقدم العلف والماء للحيوانات بصورة حرة *ad libitum* .

٣- جمع عينات الدم

تم سحب الدم من الجرذان قبل المعاملة بالديازيبام وفي منتصف ونهاية التجربة وذلك من زاوية العين اليمنى بواسطة أنبوبة شعرية capillary tube تغرس في محجر العين orbit sinus (12) حيث سمح للدم بالانسياب من خلال الأنبوبة الشعرية إلى أنابيب بلاستيكية صغيرة حاوية على EDTA بصفته مانع للتخثر وكان معدل حجم عينة الدم المأخوذة (٢مل).

٤- الصفات المدروسة :-

أ- قياس تركيز خضاب الدم Hemoglobin estimation(Hb) :-

تم استخدام طريقة سالي (Sahli method) في قياس تقدير خضاب الدم والتي يتم فيها تحويل الهيموكلوبين الموجود في كريات الدم الحمر إلى الهيماتين الحامضي acid hematin ثم مقارنة اللون مع لون قياسي خاص تقدير خضاب الدم (13).

ب- قياس حجم الخلايا المرصوصة Packed cell volume(pcv) :-

تم قياسها باستخدام الأنابيب الشعرية Microhematocrit capillary tube وباستخدام جهاز الطرد المركزي المصغر Microhematocrit centrifuge بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة لمدة ١٠ دقائق(13).

ج- العدد الكلي لخلايا الدم البيض:-

تم حسابها في المليمتر المكعب الواحد من الدم باستعمال مقياس عد كريات الدم Hematocytometer بعد تخفيف الدم بمحلول Turk's solution (13) وباستخدام المعادلة الآتية:-

عدد خلايا الدم البيض /ملم ^{٣} = عدد الخلايا المحسوبة في أربعة مربعات كبيرة (الكائنة في الزوايا)×عامل التخفيف/الحجم

د- حساب النسبة المئوية لخلايا الدم البيض:-

وذلك بعمل مسحات دموية وصبغها بصبغة كيمزا (13)، وتم عد ١٠٠ خلية بيضاء باستخدام طريقة الشرفة المفرجة (Battement method) ثم استخرجت النسبة المئوية لكل نوع من خلايا الدم البيض.

هـ- حساب معدل وزن القلب والكبد والرئة والطحال والكلية:-

بعد انتهاء فترة المعاملة تم تخدير الحيوانات بالا يثر ثم تم عمل فتحة في كيس الصفن وتم القص إلى نهاية عظم القص على طول البطن، بعد ذلك تم فصل كل عضو من الأعضاء المذكورة أعلاه من موقعه ووزن لوحده باستخدام الميزان الحساس.

٥- التحليل الإحصائي

استخدام نظام البرنامج الإحصائي spss لتحليل نتائج الدراسة حيث استخدم اختبار One-Way Anova Test في تحليل التباين معدل وزن القلب والكبد والرئة والطحال والكلية في حين استخدم اختار Two-Way Anova Test في تحليل التباين لصفات (قياس تقدير خضاب الدم،حجم الخلايا المرصوصة،العدد الكلي لخلايا الدم البيض،النسبة المئوية لخلايا الدم البيض). وكما استخرجت المتوسطات والخطأ القياسي وتم استخدام اختبار دنكن Duncan's multiple rang test لقياس معنوية الفروق بن المتوسطات وذلك للمتوسطات التي ظهر بينها فرق معنوي (١٤) .

النتائج

١ – تقدير خضاب الدم (غرام/١٠٠ مل من الدم)

يوضح الجدول (١) إن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تقدير خضاب الدم للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع السيطرة ، فضلا عن وجود انخفاض معنوي بين المجموعة المعاملة بالديازيبام بجرعة (٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) مقارنة مع المجموعة المعاملة بالديازيبام بجرعة (٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال نفس الفترة فـي حين لم تظهر أي فروقات معنوية بين المجاميع المعاملة بالديازيبام ومجموعة السيطرة وقت صفر ، فضلا عن وجود انخفاض معنوي للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع وقت الصفر.

الجدول (١): تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي ٢,٥ و٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في تقدير خضاب الدم (غم/١٠٠ مل من الدم) في ذكور الجرذان البالغة السليمة خلال أسابيع التجربة .

المعاملات / الوقت	تقدير خضاب الدم (غم /١٠٠مل من الدم) ± الخطأ القياسي		
	وقت الصفر	الأسبوع الثالث من التجربة	الأسبوع السادس من التجربة
مجموعة السيطرة	١٣,٧٠ ±٠,٤٠٧ c	١٤,٣٠ ±٠,٢٩٢ c	١٤,٤٣ ±٠,٤٠٨ c
مجموعة الديازيبام بجرعة ٥،٢ ملغم / كغم من وزن الجسم	١٣,٦٨ ±٠,٣٨٢ c	١٢,٢٢ ٠±,٢١٦ b	١٢,٠٧ ±٠,٤١٤ b
مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	١٣,٧١ ±٠,٣٦٥ c	١٠,٩٢ ±٠,٣١٧ a	١٠,٨٨ ±٠,٤١٢ a

عدد الحيوانات ٥/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود والصف الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

الأحرف المختلفة في العمود والصف الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

٢ – حجم الخلايا المرصوصة Packed cell volume (PCV)

تشير نتائج الجدول (٢) إن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في حجم الخلايا المرصوصة للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال

الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع السيطرة ، في حين لم تظهر أي فروقات معنوية بين المجاميع المعاملة بالديازيبام ومجموعة السيطرة عند وقت صفر، فضلا عن وجود انخفاض معنوي للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع وقت الصفر.

الجدول (٢): تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي ٢,٥ و٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في حجم الخلايا المرصوصة (%) في ذكور الجرذان البالغة السليمة خلال أسابيع التجربة.

المعاملات / الوقت	حجم الخلايا المرصوصة(%) ± الخطأ القياسي		
	وقت الصفر	الأسبوع الثالث من التجربة	الأسبوع السادس من التجربة
مجموعة السيطرة	٤٣,٦٠ ±١,٤٣٥ c	٤٥,٦٠ ± ١,٠٧٧ c	٤٥,٢٠ ± ٠,٨٦٠ c
مجموعة الديازيبام بجرعة ٢،٥ ملغم / كغم من وزن الجسم	٤٣,٤٠ ± ١,٢٨٨ c	٤٠,٠٠ ± ٠,٥٤٨ b	٣٩,٠٠ ± ٠,٣١٦ ab
مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٤٣,٤٠ ± ١,٠٧٧ c	٣٧,٨٠ ± ٠,٣٧٤ ab	٣٦,٤٠ ± ٠,٤٠٠ a

عدد الحيوانات ٥/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود والصف الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

الأحرف المختلفة في العمود والصف الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

٣ – عدد خلايا الدم البيض (خلية/ ملم ^{٣}) White blood cells

يبين الجدول (٣) إن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في عدد كريات الدم البيض للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع السيطرة ، فضلا عن وجود انخفاض معنوي بين المجموعة المعاملة بالديازيبام بجرعة (٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) مقارنة مع المجموعة المعاملة بالديازيبام بجرعة (٢,٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) خلال نفس الفترة ، في حين لم تظهر أي فروقات معنوية بين المجاميع المعاملة بالديازيبام ومجموعة السيطرة عند وقت صفر، فضلا عن وجود انخفاض معنوي للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع وقت الصفر.

الجدول (٣): تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي ٢,٥ و٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في عدد خلايا الدم البيض(خلية×١٠^{٣} / ملم ^{٣}) في ذكور الجرذان البالغة السليمة خلال أسابيع التجربة.

المعاملات / الوقت	عدد خلايا الدم البيض(خلية ×١٠^{٣}/ ملم ^{٣})± الخطأ القياسي		
	وقت الصفر	الأسبوع الثالث من التجربة	الأسبوع السادس من التجربة
مجموعة السيطرة	١٤,١١٠ ±٠,١١٠ c	١٤,٣٠٦ ±٠,٢٢٣ c	١٤,٢٧٠ ±٠,٢٢١ c
مجموعة الديازيبام بجرعة ٢،٥ ملغم / كغم من وزن الجسم	١٤,٠٩٠ ±٠,١٢٠ c	١٢,٩٦٠ ±٠,٢٥٠ b	١٣,٠٣٠ ±٠,٣٧٤ b
مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	١٤,١١٠ ±٠,١٠٥ c	١٢,١٢٠ ±٠,١٩٣ a	١٢,٢٦٠ ±٠,١٤٣ a

عدد الحيوانات ٥/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود والصف الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

الأحرف المختلفة في العمود والصف الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

٤ – النسبة المئوية لخلايا الدم البيض %

أوضحت نتائج الجدول(٤) مايلي:-

١ – حصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في النسبة المئوية للخلايا العدلة لمجموعة الديازيبام المعاملة بجرعة (٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث من التجربة مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديازيبام بجرعة (٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) فضلا عن وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) للمجاميع المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع السادس من التجربة مقارنة مع مجموعة السيطرة، ويلاحظ أن زيادة فترة المعاملة لها تأثير حيث ظهر فرق معنوي($P<0.05$) بين المجموعتين المعاملة بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) في الأسبوع الثالث والسادس من التجربة مقارنة مع وقت الصفر.

٢ – وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية للمجموعة المعاملة بجرعة (٢,٥ ملغم /كغم من وزن الجسم) خلال الأسبوع الثالث من التجربة مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بجرعة (٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) إضافة إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) للمجاميع بالديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من

وزن الجسم) خلال الأسبوع خلال الأسبوع السادس من التجربة مق ارنة مع مجموعة السيطرة، وقد كان لعامل الزمن تأثير حيث ظهر انخفاض معنوي ($P<0.05$) للمجموعة المعاملة بجرعة (٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) في الأسبوع السادس مقارنة مع الأسبوع الثالث من التجربة مقارنة مع وقت الصفر.

٣ – عدم حدوث أي فرق معنوي في النسبة المئوية لأي نوع من الخلايا عند وقت الصفر من التجربة للمجاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة.

٤ – بالنسبة للخلايا الحمضة والقعدة والوحيدة النواة لم يلاحظ وجود أي فرق معنوي في النسبة المئوية لهذه الخلايا للمجاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة في أي مدة من زمن التجربة.

الجدول (٤): تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي ٢,٥ و٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في النسبة المئوية للخلايا العدلة الحمضة والقعدة واللمفاوية والوحيدة النواة في ذكور الجرذان البالغة السليمة خلال أسابيع التجربة.

نوع الخلية	المعاملات / الوقت	النسبة المئوية لخلايا الدم ± الخطأ القياسي		
		وقت الصفر	الأسبوع الثالث من التجربة	الأسبوع السادس من التجربة
الخلايا العدلة	مجموعة السيطرة	٤٢,٠ ±٠,٩٢ a	٤٢,٤ ±٠,٤٠ a	٤٣,٢ ±١,٠٣ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٢،٥ ملغم / كغم من وزن الجسم	٤٢,٦ ±٢,٩٥ a	٤٥,٧ ±١,٥١ b	٤٦,٢ ±٠,٧٥ c
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٤١,٧ ±١,١٣ a	٤٣,٦ ±٠,٩١ a	٤٦,٤ ±٠,٧٩ c
الخلايا الحمضة	مجموعة السيطرة	٢,٨ ±٠,٢١ a	٢,٢ ±٠,٣٥ a	٢,٦ ±٠,٦٦ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٢،٥ ملغم / كغم من وزن الجسم	٢,٦ ±٠,١٧ a	٢,٢ ±١,٠٦ a	٢,٢ ±٠,٣٣ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٢,٠ ±٠,٢٥ a	٢,٨ ±٠,١٧ a	٢,٠ ±٠,١٦ a

الخلايا القعدة	مجموعة السيطرة	٠,٢ ±٠,٢١ a	٠,٦ ±٠,١٧ a	٠,٤ ±٠,٢١ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥،٢ ملغم / كغم من وزن الجسم	٠,٢ ±٠,٢١ a	٠,٢ ±٠,٣٥ a	٠,٤ ±٠, ٣٣ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٠,٤ ±٠,٤٣ a	٠,٦ ±٠,٢١ a	٠,٤ ±٠,٢٨ a
الخلايا اللمفاوية	مجموعة السيطرة	٥٢,٠ ±٢,٣٨ b	٥١,٦ ±١,٤٦ b	٥٠,٤ ±٢,٣٢ b
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥،٢ ملغم / كغم من وزن الجسم	٥١,٨ ±١,٤٤ b	٤٩,٥ ±٠,٢٤ a	٤٨,٠٠ ±٠,١٩ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٥٣,٨ ±٠,٩٦ b	٥٠,٨ ±١,٤٤ b	٤٨,٤ ±٠,١٠ a
الخلايا الوحيدة النواة	مجموعة السيطرة	٣,٠ ±٠,٤٤ a	٣,٢ ±٠,٤٠ a	٣,٤ ±٠,٢٢ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥،٢ ملغم / كغم من وزن الجسم	٢,٨ ±٠,٢١ a	٢,٤ ±٠,٦٦ a	٣,٢ ±٠,٢٢ a
	مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٢,٠ ±٠,٦٣ a	٢,٢ ±٠,٤٤ a	٢,٨ ±٠,٢١ a

عدد الحيوانات ٥/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود والصف الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

الأحرف المختلفة في العمود والصف الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

٥ – معدل وزن الأحشاء الداخلية ملغم/ ١٠٠كغم من وزن الجسم

يوضح الجدول (٥) عدم وجود اختلاف معنوي في معدل وزن القلب والكبد والرئة والطحال والكلية للمجاميع المعاملة بالديازيبام مقارنة مع مجموعة السيطرة.

الجدول (٥): تأثير المعاملة بالديازيبام بجرعتي ٢,٥ و٥ ملغم /كغم من وزن الجسم في معدل وزن الأحشاء الداخلية ملغم/ ١٠٠كغم من وزن الجسم في ذكور الجرذان البالغة السليمة.

المعاملات	معدل وزن القلب والكبد والرئة والطحال والكلية± الخطأ القياسي				
	القلب	الكبد	الرئة	الطحال	الكلية
مجموعة السيطرة	٤٢١,٢٣ ±١١,٩٠٩ a	٣٦٣٤,٨٧ ±٢٤٩,٣٧١ a	٨٥٧,٨٨ ±٤٣,١٢١ a	٤٨١,٩١ ±٤٢,٣٨١ a	٧٠٧,١٤ ±٥١,٧٨٤ a
مجموعة الديازيبام بجرعة ٢،٥ ملغم / كغم من وزن الجسم	٤٠٢,٤٢ ±٢٩,٨٠٩ a	٣٠٤٨,٢٦ ±٢٦٥,٧٧٦ a	٨٣١,١٣ ±٧٦,٧٦٥ a	٤٠٨,٦٧ ±٢٦,٨٢٦ a	٦٩٥,٥٢ ±٤٩,٧٩٤ a
مجموعة الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم	٤٤٥,٣١ ±١٦,٨٢٨ a	٣٠٢٥,٣٠ ±١١١,٢٥٧ a	٦٨٠,٦٥ ±٤٢,٢٤٧ a	٣٧٣,٥٣ ±٣٣,١١٢ a	٦٧٨,٢١ ±٥١,٩٢٢ a

عدد الحيوانات ٥/ مجموعة.

الأحرف المتشابهة في العمود الواحد تبين عدم وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

الأحرف المختلفة في العمود الواحد تبين وجود فرق معنوي عند مستوى $P<0.05$ بين المجاميع .

المناقشة

أوضحت نتائج الدراسة الحالية بان إعطاء الديازيبام بجرعتي (٢,٥ –٥ ملغم/كغم من وزن الجسم) كان له تأثير مخفض لمعدل تقدير خضاب الدم وحج م الخلايا المرصوصة في ذكور الجرذان البالغة وان هذا الانخفاض جاء مطابقا لما سجله (15) حيث ذكر إن استخدام المهدئات ومن ضمنها الديازيبام يؤدي إلى قلة تشبع خضاب الدم بالأوكسجين مما يؤدي إلى قلة تركيز الهيموكلوبين في الدم عند استخدام الديازيبام بجرعة ٥ ملغم/مل من الماء المقطر في الإنسان. وقد يكون السبب في انخفاض تركيز خضاب الدم هو تأثير الديازيبام في أعداد الخلايا الحمر حيث وجد إن استخدام الديازيبام في ذكور الجرذان بجرعة ١٠ ملغم/كغم /يوميا في العلف أدى إلى انخفاض في أعداد كريات الدم الحمر وأيضا التقليل من الأحماض الأمنية في جدران الخلايا الحمر وهذا الانخفاض في أعداد الخلايا الحمر يؤدي إلى التقليل من تركيز خضاب الدم في الجسم(16)، إضافة إلى ذلك يمكن أن يكون سبب انخفاض خضاب الدم هو ان الديازيبام له تأثير في نخاع العظم حيث وجد إن الديازيبام يتركز بشكل كبير في نخاع ال عظم أكثر من المصل واللعاب والدماغ (17)، كما أن الديازيبام له تأثير في بعض العناصر الضرورية لتكوين خضاب الدم ومن ضمنها الحديد الذي يعتبر عامل مهم في تصنيع خضاب الدم (18) حيث

وجد إن استخدام الديازيبام بجرعة ٠,٢٥ –٠,٣ ملغم/كغم من وزن الجسم يوميا لمدة ٦٠ يوم أدى إلى التقليل من كمية الحديد والنحاس في الجرذان وبالتال ي التقليل من تركيز خضاب الدم (19). أما بالنسبة للانخفاض الحاصل في حجم الخلايا المرصوصة فان أي انخفاض يحصل في أعداد الكريات الحمر وتركيز خضاب الدم سوف يؤدي حتما إلى انخفاض في حجم الخلايا المرصوصة لان حج م الخلايا المرصوصة يعتمد على عدد كريات الم الحمر .وفي الدراسة الحالية سببت المعاملة بالديازيبام انخفاض معنوي في عدد خلايا الدم البيض والخلايا اللمفاوية مع ارتفاع معنوي في الخلايا العدلة وهذا يتوافق مع ما ذكره (20) حيث أشار إلى أن استخدام الديازيبام في العجول بجرعة ١ملغم/كغم من وزن الجسم أثناء نقلها أدى إلى انخفاض في العدد الكلي لخلايا الدم البيض وخاصة الخلايا اللمفاوية مع زيادة في عدد الخلايا العدلة في نسيج الرئة والكبد وغدة التوتة ،وقد وجد أن الديازيبام سبب قلة في استهلاك الأوكسجين للخلايا المتعددة النواة خا رج الجسم (داخل المختبر) وهذا بدوره يؤدي إلى التقليل من عدد خلايا الدم البيض (21) أو قد يعود سبب الانخفاض إلى تأثير الديازيبام في عملية تكوين الخلايا البيض حيث وجد أن الديازيبام يثبط إفراز العامل المحفز لمستعمرات الخلايا البلعمية والخلايا الحبيبية granulocyte monocyte – colony stimulating factor (GM-CSF) الذي يعتبر عامل مهم في تصنيع كريات الدم البيض (22)، أو قد يعود السبب إلى أن الديازيبام يؤثر في وظيفة هذه الخلايا وهذا يتوافق مع ما توصل إليه (23،24) بان الديازيبام يثبط من الوظيفة البلعمية والفعالية الايضية ل لخلايا المتعددة النواة والخلايا الوحيدة النواة خارج الجسم (داخل المختبر) في الجرذان . أما بالنسبة للخلايا اللمفاوية فقد وجد بان الديازيبام لا يعمل فقط على الجهاز العصبي المركزي وإنما يعمل على الخلايا المحيطية أيضا حيث لاحظ أن الديازيبام يؤثر في تكاثر الخلايا اللمفاوية وذلك من خلال تأثيره في السايتوكاين cytokine وخاصة العامل المنخر للورم tumor necrosis factor (TNF-α) والانترلوكين interlukine-1 interlukine-2، التي تعتبر عوامل مهمة في تكاثر الخلايا اللمفاوية وهو يتفق مع ما توصل إليه (25،26)، كما وجد أن حقن الديازيبام يقلل من إنتاج tumor necrosis factor (TNF-α) من خلايا الطحال والخلايا البلعمية بعد ٢–٨ أسابيع من الحقن في الجرذان (27) أما بالنسبة للأعضاء الداخلية فمن خلال نتائج هذه الدراسة لم يلاحظ أي تأثير للديازيبام في وزن هذه الأعضاء . نستنتج من هذه الدراسة بان الديازيبام له تأثيرات سلبية في بعض معايير الدم في ذكور الجرذان البالغة السليمة.

شكر وتقدير

اشكر كلية الطب البيطري لدعم البحث.

المصادر

1) Trissel L.A. "Handbook of injectable drug", 12th ed. Bethesda. American Society of Heath – System pharmacists.; pp: 421-420(2003).

2) Nicola B.M.A. "National Poisons Information Service" (London Centre). UK(2004).

3) Susan K., Plumb M and Donald C. The elephant formulary. Elephant care international.,15:18(2005).

4) Klots U., Antonin K.H. and Bieck PR. Comparison of the pharmacokinetics of diazepam after single and sub chronic doses. Eur J clin pharmacol., 10:121-126(2001).

5) LealGaraza C.H., Valenciano Cedillo G.G., RojasAlvarad M.A. and Cortes Gutierrez E.I. Mutagenic activity of diazepam evaluated by in vivo cytogenetic testes. Arch Med Res.,29:285-289(2000).

6) Goodman, Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics New York. Macmillan: pp391-394(2002).

7) Book H.E. and Celesi G.G .Serum concentrations of diazepam in subjects with epilepsy Arch Neurol., 29:191-194(2003).

8) Fuji Yamamato N. and Fuchino K. Functional alteration in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats exposed parentally to diazepam. Toxicol Lett., 16:131-137(2000).

9) Barbara F. Diazepam for veterinary use. J Vet Pharmacol Therpa., 4:80(2001).

10) Ristic V, Tepsic S.R, Deluka S.R and Vrbaski. Phospholipids content and fatty acid composition in the rat heart after chronic diazepam treatment. Physiol Res 47:115-118(1998).

11) Sallman H, Bergman M, Weizman, A Bessler H, Weiss J, Straussberg R and Djaldettim M. Effect of diazepam on the immune response of rats exposed to acute and chronic swim stress: Immunity. Biomedicine and pharmacotherapy 54:321-353 (2000).

12) Atla A.H., Shalaby M.A.M., Shokry I.M. and Ahmed A.A. Interaction between oral hypoglycemic and antibiotics on blood glucose level of normal fasted and alloxan-diabetic rats. Vet Med J., 31:11-18(1983).

13) Jain N C. Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed, Lea and Febiger, Philadelphia, USA, 1050 (1986).

١٤) جودت، محفوظ. التحليل الإحصائي المتقدم باستخدام spss، دار الأوائل للنشر ، الطبعة الأولى، الأردن (٢٠٠١).

15) Gombar KK, Dhall JC, Suri RP, Singh B and Gombar E. Effect of diazepam sedation on arterial oxygen saturation during esophastrotroduoenoscopy: a placebo- controlled study. Indian J Gastroenterol. Apr;15(2): 40-42(1996).

16) Vrbaski SR, Ristic V, Petrovic G, Tepsic Vand De LuKa, SR. Liver, plasma and erythrocyte phospholipids content after chronic diazepam treatment in the rat. Physiol Res. 45(1):47-50(1996).

17) Takatori T, Tomii S, Terazawa K, Nagao M, Kanamori M and Tomaru Y. Acopartive study of diazepam level in bone marrow versus serum, saliva, and brain tissue .International J of Legal Medicine 104(4):185-188(1991).

18) Ganong W.F. Review of medical physiology 12thed. Lange medical books. McGraw- Hill medical publishing division New York .:410-419(2001).

19) Sunil chatterjee, Jyotrimoy chatterjee, Keya chadhuri, Shyamal Basu and Chitta Maiti. Hepatotoxicity of diazepam. Biological Trace Element Research, 57(3): 239-250(1997).

20) Krystyna Pogoda- Sewerniakl, Wittold Janeczkl, Jan Kuryszko, Robert Kupczynskil and Mariusz Korczynskil. The influence of diazepam on the number and morphological changes of chosen cells and tissue of organs in transported calves. ISAH- Warsaw, Poland, Vol.(2), (2005).

21) Goldfarb G, Belghiti J, Gautero H and Boivin P. In vitro effect of benzodiazepines on polymorphonucler leukocyte oxidative activity. Anesthesiology, Jan; 60(1):57-60(1984).

22) Kim Dae-Hyum, Lee Jae-Tae, Lee In-Kyu and Ha Jeoung-Hee. Compartive anticancer effect of flavonoid and diazepam in cultured. Biological and pharmaceutical bulletin, 31(2):255-259(2008).

23) Vito Covelli, Paspua Decandia, Maria Altamura and Emilio Jieillo. Diazepam inhibits phagocytosis and killing exerted by polymorphonucler cell and monocytes from healthy donors. In vitro studies. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 11(4):701-741(1989).

24) Vito Covelli, Angela B, Maffione, Beatrice Greco, Bruno Cannuscio, Rosa, Calvello and Emilio Jirillo. In vivo effect of alprazolm and lorazepam on the immune response in patients with migraine without aura. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 15(4):415-428(1993).

25) Taupin V, Herbelin A, Descamp B and Zavala F. Endogenous anxiogenic peptide ODN-diazepam-binding inhibitor and benzodiazepines enhance the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human monocyte. Lymphokin and cytokine research, 10(1-2):7-13(1991).

26) Sergey V, Kalashnikov, Elena A, Kalashnikova, Svetlana N and Kokarovteva. Immunodulating effect of tofizopam (Grandaxin) and diazepam in vitro. Mediators of inflammation, 11:53-59(2002).

27) Schreiber AA, Frei K, Lichtensteiger W and Schlumpf M. Alteration in interlukin-6 production by LPS-and Con A-stimulated mixed splenocytotes, spleen macrophages and lymphocytes in prenatally diazepam–exposed rate. Agent Action, 39(3-4):166-73(1993).