تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كل منهما مع الداؤونيل في مستوى الكلوكوز والكوليستيرول في الجرذان السليمة والمصابة بداء السكر التجريبي

اسماعيل حسن محمد مطاع عبد المطلب عبد حامد محمود عبد الله

كلية الطب البيطري/جامعة الموصل المعهد الفني الطبي

هيئة التعليم التقني دهوك

تاريخ الاستلام تاريخ القبول

2006/6/27 2006/9/4

ABSTACT

Cephalothin & ampiclox were chosen and drug used in diabetic case (daonil), to know the effect of them alone and in combination with daonil on glucose and cholesterol levels in healthy and diabetic case. Some of rats were injected with alloxan (100 mg / kg body weight) to be diabetic and others left without injection to remain as control rats. In this research cephalothin was used 50 mg / kg body weight intramuscular once daily and lasted for 5 successive days, ampiclox was used 25 mg / kg body weight intramusculary once daily & lasted for 5 successive days & daonil was used 1 mg / kg body weight.

Daonil showed reduction in the level of serum glucose in control rats, also in combination with cephalothin or ampiclox, but the combination do not increased the reduction effect of daonil, also single treatment of them did not significantly affect glucose level in these rats.

Combination between cephalothin and daonil and combination between ampiclox and daonil showed reduction in glucose level in the diabetic rats, neither all of the single treatment did not show any significant effect on glucose level of diabetic rats, which mean that combination caused this reduction effect. Single treatment of daonil, ampiclox, combination between them and combination between daonil with cephalothine showed reduction in cholesterol level in diabetic rats.

This study confirmed that the two antibiotics cephalothin and ampiclox have the ability to potentiate daonil blood glucose reduction effect in diabetic case and ampiclox alone and daonil alone both of them have reduction effect on blood cholesterol level in diabetic rats.

الملخص

اخذ كل من المضادين الحيويين السيفالوثين والأمبي كلوكس والدواء المستخدم في حالة داء السكر الداؤونيل لمعرفة تأثير كل منهم وتأثير الترافق مع الداؤونيل في مستوى

الكلوكوز والكوليستيرول في الحالة السليمة وحالة الاصابة بالسكري من النـوع الاول. حقـن عدد من الجرذان بالالوكسان (100 ملغم / كغم وزن الجسم) تحت الجلد، وترك عـدد آخـر دون حقن كي تبقى جرذان سليمة. استخدم في هذا البحث السيفالوثين بجرعة 50 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضل وبمعدل جرعة واحدة في اليوم مدة 5 أيام متتالية، والأمبي كلوكس بجرعة 25 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضل وبمعـدل جرعة واحدة في اليوم مدة 5 أيام متتالية، والداؤونيل بجرعة 1 ملغم / كغم من وزن الجـسم عن طريق الفم ليوم واحد ولمرة واحدة.

ظهر انخفاض معنوي في مستوى الكلوكوز في مصل دم الجـرذان الـسليمة عنـد المعاملة الفردية للداؤونيل، كذلك الحال عند ترافقه مع كلٍ من السيفالوثين والأمبي كلوكس الا أنهما لم يقويا من التأثير الخافض للداؤونيل ولم تؤثر المعاملة الفردية لهما تأثيراً معنوياً فـي مستوى الكلوكوز في هذه الجرذان. أما في الجرذان المصابة بداء السكر المحدث بالالوكـسان فقد انخفض مستوى الكلوكوز في مصل الدم عند ترافق السيفالوثين مع الـداؤونيل وترافـق الأمبي كلوكس مع الداؤونيل، ولم تظهر المعاملات الفردية كلها تأثيراً معنوياً فـي مـستوى الكلوكوز في هذه الجرذان المصابة أي ان الترافق هو الذي أوجد هذا التأثير الخـافض. أدت المعاملة الفردية لكلٍ من الداؤونيل والأمبي كلوكس كذلك بترافقهما مـع بعـضهما وترافـق الداؤونيل مع السيفالوثين الى انخفاض مستوى الكوليستيرول في مصل دم الجرذان المـصابة بالسكري.أكدت هذه الدراسة على أن المضادين الحيويين السيفالوثين والأمبي كلوكس يمتلكان القدرة على تقوية التأثير الخافض لكلوكوز الدم للداؤونيل في حالة الاصابة بداء السكر، وكذلك يمتلك كل من الأمبي كلوكس وحده والداؤونيل لوحده تأثيراً خافضاً لمستوى الكوليستيرول في الدم في حالة الاصابة بداء السكر.

المقدمة

يُصنع السيفالوثين Cephalothin من نوع من الفطريات يسمى Cephalosporium acremonium وهو من المضادات الحيوية Antibiotics التي تمتلك فعاليـة جيـدة ضـد الجراثيم الايجابية كرام مثل المكورات الرئوية والمكورات السبحية Streptococcus ويعـد السيفالوثين ذا فعالية متوسطة ضد الجراثيم السلبية كرام مثل الاشريشيا القولونية والكليبسيلا Klibsella (Katzung, 1998; Sweetman, 2005).

ويعد السيفالوثين من المضادات الحيوية القاتلة للجراثيم Bactericidal ويتم ذلك من خلال تثبيط الخمائر التي تسهم في تكوين طبقة الببتيدوكلايكان Peptidoglycan على جدار الخلايا مما يؤدي الى إنتفاخ الخلية ثم تمزقها (White *et al.*, 1980: Metzger, 1982).

يزيد السيفالوثين من مستوى الانسولين في الدم من خلال التأثير في زيادة انتاجـه أو التحفيز على زيادة افرازه (Atta *et al*., 1983)، كما يمتلك تأثيراً في عملية حل الكلوكوز اذ يزيد من هذه العملية، ولوحظ كذلك انه يثبط من افراز هرمونات الكلوكـاكون والكـورتيزول وهرمون النمو التي لها تأثير رافع لمستوى الكلوكوز (Al- Hader *et al*. 1993).

يتألف الأمبـي كلـوكس Ampiclox مـن مـضادين حيـويين همـا الأمبيـسلين Ampicillin والكلوكساسلين Cloxacillin اللذين ينتميان الى عائلة البنسلينات Penicillins التي ينتجها فطـر يـسمى بنـسليوم Pencillium (Talaro and Talaro, 1996)، يعـد الامبسلين من المضادات الحيوية ذات الطيف الواسـع Broad Spectrum Antibiotics الا ان خمائر تسمى بالبنسلينيز Penicillinase تنتجها جراثيم المكورات العنقودية النوع الذهبي Staphylococcus aureus وجراثيم Escherichia Coli تبطل عمله (BNF, 1999)، في حين يقاوم الكلوكساسلين Cloxacillin فعل هـذه الخمـائر (Katzung, 1998). يـستعمل الأمبي كلوكس في علاج حالات كثيرة منها التهابات الجهـاز التنفـسي والجهـاز الهـضمي والجهاز البولي والجهاز التناسلي والالتهابات الجلدية والانسجة الرخـوة (Winston *et al*. 1980; Pancoast *et al*., 1981).

يمتلك الأمبي كلوكس الية عمل مشابهة للسيفالوثين. أما تأثيره في سكر الدم فقد وجد (Koffler ,1989) أن الامبـسلين يمتلـك تـأثيراً خافـضاً لـسكر الـدم، وقـد وجـد (Pugalendhi et al., 1992) ان الأمبيسلين يمتلك قابلية على خفض كوليستيرول الدم.

يعد الداؤونيل من الادوية المستعملة في حالة داء السكر غير المعتمد على الانـسولين الذي يعطى عن طريق الفم، وهو من مشتقات سلفونيل يوريز التي تعمل على تحفيـز افـراز البروأنسولين (Rydberg, 1994) من خلال تثبيط قنوات K^+ لخلايا بيتا البنكرياسية وازالـة الاستقطاب لغشاء البلازما وفتح قنوات Ca^{2+} والذي بدخوله يتحد بالكالموديولين مؤديـاً الـى تحفيز افراز الانسولين (Groop, 1992)، وكذلك يؤدي دوراً في ايض الكلوكوز ويقلل مـن تكونه في الكبد (Tayek, 1995) ويزيد من عدد نواقل الكلوكوز ويزيد من اسـتهلاكه فـي العضلات(Muller *et al*., 1994).يهدف البحث الحالي الى معرفة التغير الذي يحدثه كل من السيفالوثين والأمبي كلوكس لمستوى الكلوكوز و الكوليستيرول في حالة الاصابة بداء السكر.

المواد وطرائق العمل

أستخدمت جرذان بيضاء باعمار تتراوح بين (5 - 6) أشهر وبأوزان تتـراوح بـين (185 - 275) غرام واخضعت لظروف مختبرية قياسية اذ وضعت داخل اقفـاص خاصـة وبدرجة حرارة (22 ± 2 م) وغذيت على العليقة التجارية. حقنت مجموعات مـن الجـرذان

بالالوكسان (100 ملغم / كغم وزن الجسم) تحت الجلد بعد 48 ساعة من التجويع كي تصاب بداء السكر على نحو تجريبي (Katsumata & Katsumata, 1990). بفحص السكر في البول تأكدت الاصابة بالسكري عن طريق الشريط الخاص بفحص السكر في البول tes – tape . بعد 6 اسابيع من الاصابة ، وزعت الجرذان على مجموعات سليمة (العدد الكلي للسليمة 60 جرذي) و اخرى مصابة (العدد الكلي للمصابة 60 جرذي) ، واشتملت على المجموعات الآتية :

1- مجموعة جرذان مصابة (عددها 10) واخرى سليمة (عددها 10)، عوملت كل منها بالماء المقطر (1 مل/كغم حقناً بالعضل) وعدت مجموعتي سيطرة.
2- مجموعة جرذان سليمة (عددها 10) واخرى مصابة (عددها 10)، عوملت كل منهما بجرعة (1 ملغم / كغم وزن الجسم) بالداؤونيل (من إنتاج معمل ادوية سامراء) عن طريق الفم ليوم واحد ولمرة واحدة (في اليوم الخامس) (Atta *et al*., 1983) ، وبحجم 1مل/كغم من وزن الجسم .
3- مجموعة جرذان سليمة (عددها 10) واخرى مصابة (عددها 10)، عوملت كل منهما بالسيفالوثين (من إنتاج شركة الحكمة الاردنية للصناعات الدوائية، وتحتوي القنينة الواحدة على 1 غرام) بجرعة 50 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضل وبمعدل جرعة واحدة في اليوم مدة 5 أيام متتالية،وبحجم 1مل/كغم من وزن الجسم .
4- مجموعة جرذان سليمة (عددها 10) واخرى مصابة (عددها 10) عوملت كل منهما بالأمبي كلوكس (Ampiclox®) من إنتاج شركة Panpharma الفرنسية وتحتوي القنينة على خليط من المضادين الحيويين الأمبيسلين Ampicillin (250 ملغم) والكلوكساسلين Cloxacillin (250 ملغم) بجرعة 25 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الحقن بالعضل وبمعدل جرعة واحدة في اليوم مدة 5 أيام متتالية، وبحجم 1مل/كغم من وزن الجسم .
5- مجموعة جرذان سليمة (عددها 10) واخرى مصابة (عددها 10)، عوملت كل منهما بالسيفالوثين بالجرعة السابقة نفسها مدة 5 أيام متتالية كذلك وترافق معها في اليوم الخامس اعطاء الداؤونيل وبالجرعة السابقة نفسها، وبالحجم السابق لكليهما.
6- مجموعة جرذان سليمة (عددها 10) واخرى مصابة (عددها 10) عوملت كل منهما بالأمبي كلوكس بالجرعة السابقة نفسها مدة 5 أيام متتالية كذلك وترافق معها في اليوم الخامس اعطاء الداؤونيل وبالجرعة السابقة نفسها، وبنفس الحجم السابق لكليهما.

سحب الدم من الجرذان بعد تجويعها مدة 12 ساعة في الاوقات صفر و 2 و 5 ساعات بعد اخر جرعة وفصل مصل الدم بوساطة جهاز الطرد المركزي. قيس مستوى الكلوكوز في مصل الدم باستخدام عدة المحاليل (Randox Kit) وقيس مستوى الكوليستيرول في مصل الدم باستخدام عدة المحاليل (Biomerieux Kit).

استعمل ANOVA لتحليل النتائج احصائياً وتحديد الاختلافات بين المجموعات وكان مستوى التمييز الاحصائي المقبول هو $P < 0.01$ (Steel and Torrie, 1980).

النتائج والمناقشة

تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كلٍ منهما مع الداؤونيل في مستوى الكلوكوز المصلي في:

أ- الجرذان السليمة (الجدول 1) :

عند اعطاء الداؤونيل وحده وعند ترافقه مع السيفالوثين ومع الأمبي كلوكس ادى الى خفض معنوي ($P < 0.01$) في مستوى الكلوكوز في الوقتين 2 و 5 ساعة مقارنة بالوقتين أنفسهما في مجموعة السيطرة وبالوقت صفر، ولم يغير الترافق من تأثير الداؤونيل الخافض للكلوكوز زيادة ولا نقصاناً، ويعزى تأثير الداؤونيل الخافض لمستوى الكلوكوز الى تحفيزه على افراز الانسولين وتحسين حساسية الانسجة له عن طريق زيادة عدد مستقبلاته (Tessier *et al.*, 1994) ثم زيادة حمل الكلوكوز بفعل الانسولين (Gregorio *et al.*, 1992).

الجدول (1) : تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كل منهما مع الداؤونيل في مستوى الكلوكوز المصلي (ملغم/ 100 مل) في الجرذان السليمة

المعاملة	الوقت صفر	الوقت 2 ساعة	الوقت 5 ساعة
السيطرة	77 ± 2.67	75 ± 3.49	75 ± 3.49
الداؤونيل	77 ± 2.67	* δ 54 ± 2.34	* δ 58 ± 2.43
السيفالوثين	77 ± 2.67	+ 70 ± 2.40	+ 74 ± 2.54
الأمبي كلوكس	77 ± 2.67	+ 75 ± 2.56	+ 73 ± 2.47
الداؤونيل + السيفالوثين	77 ± 2.67	* ++ δ 48 ± 1.66	* ++ δ 54 ± 1.76
الداؤونيل + الأمبي كلوكس	77 ± 2.67	* ++ δ 52 ± 1.80	* ++ δ 55 ± 2.00

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

* تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالوقت صفر

δ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بمجموعة السيطرة للعمود نفسه

+ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالمعاملة الفردية للداؤونيل في كل عمود

++ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالمعاملة الفردية للمضاد الحيوي المترافق في كل عمود

ب- الجرذان المصابة بالسكري المحدث بالالوكسان (الجدول 2):

لم تظهر أية معاملة من المعاملات الفردية تأثيراً في مستوى الكلوكوز ولكن ترافق الداؤونيل مع السيفالوثين وترافقه مع الأمبي كلوكس اظهر انخفاضاً معنوياً ($P < 0.01$) في مستوى الكلوكوز في الوقتين 2 و 5 ساعة مقارنة بالوقت صفر والوقت 2 و 5 ساعة لمجموعة السيطرة أي ان الخفض جاء من تقوية تأثير أحدها الخافض للآخر في كل من الداؤونيل والسيفالوثين في الترافق الاول والداؤونيل والأمبي كلوكس في الترافق الثاني، وقد يعود سبب الخفض في الداؤونيل الى تقليل امتصاص الكلوكوز من الامعاء من خلال تثبيط خميرة الفاكلوكوسايديز α – glucosidase والخمائر المسؤولة عن هدم

الكربوهيدرات الى سكريات احادية كذلك التقليل من تكـون الكلوكـوز الكبـدي (Tayek, 1995) وتحسين أكسدة الكلوكوز في العضلات (Suh *et al.*, 1993) وزيادة عـدد نواقـل الكلوكوز (2- deoxyglucose transport, glucose T4) وزيادة فعالية عدد من الخمائر التي تؤدي الى خفـض الكلوكـوز مثـل glycerol 3- phosphate amyltransferase و glycogen Synthase (Muller *et al.*, 1994).

وقد يأتي خفض السيفالوثين للكلوكوز من خلال تحفيزه على زيادة حل الكلوكوز فـي الانسجة المحيطية وخفض تصنيعه وتثبيط افراز الهرمونات التي ترفع من مستوى الكلوكـوز مثل الكلوكاكون والكورتيزون وهرمون النمو (Al- Hader *et al.*, 1993)، ويظن ان خفض الأمبي كلوكس ياتي من احتوائه على الامبسلين الذي له القابلية على خفض الكلوكـوز مـن خلال تأثيره في زيادة حل الكلوكوز (Koffler, 1989).

الجدول (2) : تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كل منهما مع الداؤونيل في مستوى الكلوكوز المصلي (ملغم / 100 مل) في الجرذان المصابة بالسكري المحدث بالالوكسان.

المعاملة	الوقت صفر	الوقت 2 ساعة	الوقت 5 ساعة
السيطرة	412 ± 6.92	404 ± 7.28	397 ± 7.12
الداؤونيل	412 ± 6.92	387 ± 6.29	385 ± 5.55
السيفالوثين	412 ± 6.92	397 ± 4.97	392 ± 7.05
الأمبي كلوكس	412 ± 6.92	400 ± 7.23	390 ± 5.72
الداؤونيل + السيفالوثين	412 ± 6.92	* δ 370 ± 3.27	* δ 365 ± 3.59
الداؤونيل + الأمبي كلوكس	412 ± 6.92	* δ 374 ± 3.67	* δ 368 ± 3.31

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

* تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالوقت صفر

δ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بمجموعة السيطرة للعمود نفسه

تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كلٍ منهما مع الداؤونيل في مستوى الكوليـستيرول المصلي في :

أ- الجرذان السليمة (الجدول 3) :

لم تبد أية معاملة من المعاملات فرقاً معنوياً مقارنة بالوقت صفر وبوقتي مجموعة السيطرة (2 و 5 ساعة) وببعضها سواء في المعاملة الفردية أو في المعاملة المترافقة.

الجدول (3) : تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كل منهما مع الداؤونيل في مستوى الكوليستيرول المصلي (ملغم / 100 مل) في الجرذان السليمة

المعاملة	الوقت صفر	الوقت 2 ساعة	الوقت 5 ساعة
السيطرة	2.10 ± 61	2.37 ± 59	2.37 ± 57
الداؤونيل	2.10 ± 61	2.67 ± 54	2.56 ± 55
السيفالوثين	2.10 ± 61	2.62 ± 60	2.64 ± 58
الأمبي كلوكس	2.10 ± 61	3.80 ± 57	3.73 ± 54
الداؤونيل + السيفالوثين	2.10 ± 61	1.74 ± 55	2.22 ± 56
الداؤونيل + الأمبي كلوكس	2.10 ± 61	2.23 ± 52	2.41± 51

القيم معبرعنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

ب- الجرذان المصابة بالسكري المحدث بالالوكسان (الجدول 4) :

أظهر الداؤونيل عند اعطائه وحده وترافقه مع السيفالوثين وترافقه مع الأمبي كلوكس وكذلك الأمبي كلوكس عند اعطائه وحده خفضاً معنوياً ($P < 0.01$) في مستوى كوليستيرول الدم وبالوقتين 2 و 5 ساعة مقارنة بالوقت صفر وبالوقتين 2 و 5 ساعة لمجموعة السيطرة. لم يبد السيفالوثين تاثيراً معنوياً في مستوى الكوليستيرول، وعند مقارنة المعاملة الفردية للداؤونيل بلمعاملة التي ترافق فيها مع السيفالوثين لم يظهر هذا الترافق تغيراً معنوياً في تأثير الداؤونيل الخافض للكوليستيرول زيادة أو نقصاناً، كذلك عند مقارنة المعاملة الفردية للداؤونيل بالمعاملة التي ترافق فيها مع الأمبي كلوكس لم يغير هذا الترافق تغيراً معنوياً من تأثير الداؤونيل الخافض للكوليستيرول زيادة ولا نقصاناً وقد يعزى تأثير الداؤونيل الخافض للكوليستيرول الى تقليله لحل الشحوم Lipolysis المحفز بوساطة ايزوبروتينول وبذلك يقل

تحرر الاحماض الدهنية والكوليستيرول في الدم (Muller *et al.*, 1994). أما تأثير الأمبـي كلوكس الخافض للكوليستيرول فقد يرجع الى احتوائه على الامبسلين الذي يعمل على تقليـل فعالية خميرة بيتا – هايدروكسي مثيل كلوتاريل مساعد خميرة – أ – ريدكتيز في كبد الجرذان وأمعائها (Pugalendhi *et al.*, 1992).

الجدول (4) : تأثير السيفالوثين والأمبي كلوكس وترافق كل منهما مع الداؤونيل في مستوى الكوليستيرول المصلي (ملغم / 100 مل) في الجرذان المصابة بالسكري المحدث بالالوكسان

المعاملة	الوقت صفر	الوقت 2 ساعة	الوقت 5 ساعة
السيطرة	2.62 ± 122	2.52 ± 120	3.11 ± 117
الداؤونيل	2.62 ± 122	* δ 1.32 ± 95	* δ 1.86 ± 92
السيفالوثين	2.62 ± 122	+ 4.71 ± 116	+ 4.95 ± 113
الأمبي كلوكس	2.62 ± 122	* δ 3.85 ± 104	* δ 4.16 ± 99
الداؤونيل + السيفالوثين	2.62 ± 122	* δ 4.70 ± 39	* δ ++ 4.35 ± 91
الداؤونيل + الأمبي كلوكس	2.62 ± 122	* δ 3.33 ± 91	* δ 3.70 ± 86

القيم معبر عنها بالمعدل ± الخطأ القياسي

* تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالوقت صفر

δ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بمجموعة السيطرة للعمود نفسه

\+ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالمعاملة الفردية للداؤونيل في كل عمود

++ تعني فرقاً معنوياً ($P < 0.01$) مقارنة بالمعاملة الفردية للمضاد الحيوي المترافق في كل عمود

REFERENCE

Al-Hader, A. A., Agel, M., and Hasan, Z., 1993. Hypoglycemic effect of volatile oil of Nigella sativa seeds. Int. J. Pharmacol., 31: 96 – 100.

Atta, A. H., Shalaby, M. A. M., Shokry, I. M. and Ahmed, A. A., 1983. Interaction between oral hypoglycemic and antibiotics on blood glucose level of normal fasted and alloxan – diabetic rats. Vet. Med. J. B. 31 (1): 11 – 18.

BNF, British National Formulary, 1999. Br. Med. Assos. Royal Pharma. of Great Britain 38.

Gregorio, F ., Abrosi, F., Cristallini, s., Pedetti, M., Filipponi, P. and Santeusanio, F. (1992). Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: In vitro effects on pancreatic A – and A – cell function. Diab. Res. and Clin. Practice. 18: 197 – 206.

Groop, L. C. (1992). Sulfonylureas in NIDDM. Diabetes Care. 15: 737 – 754.

Katsumata, K. and Katsumata, Y. (1990). The potentiating effect of the simultaneous administration of tolbutamide, glibenclamide, and gliclazide on the development of alloxan – induced diabetes in rats. Horm. Metab. Res. 22: 51 – 52.

Katzung, B. G., 1998. Basic and Clinical Pharmacology. 7th ed., Asimon and Schuster Co. USA, pp. 539 – 573.

Koffler, M. Ramirez, L. C. and Raskin, P., 1989. The effect of many commonly used drugs on diabetic control. Diabetes. Nut. Metab 2: 75 – 93.

Metzger, K., 1982. Killing of a zolocillin and mezlocillin induced filamentous forms of Pseudomonas aeruginosa by decreasing concentration of penicillin. J. Antimicrob. Chemother 9: 11 - 14.

Muller, G., Wied, S., Wetkam, EM., Crecelius, A., Unkel loach, A. and Punter, J. (1994). Stimulation of glucose utilization in: 3T3 adipocytes and rat diaphragm in vitro by the sulphonylureas, glimepiride and glibenclamide, is correlated with modulations of the (c – AMP) regulatory cascade. Biochem. Pharmacol. 48 (5): 985 – 996.

Pancosat, S. J., Prince, A. S., Frank, E. L. and Neu, H. C., 1981. Clinical evaluation of piperapencillin therapy for infection. Arch. Inern. Med., 141: 1447 – 1450.

Pugalendhi, K. V., Sudhakaran, P. R. and Ramakrishuan, S., 1992. Effect of antimicrobials on cholesterol synthesis and content in liver and small intestine. Indian J. Exp. Biol., 30: 152 – 154.

Rydberg, T., Jonsson A., Roder, M. and Melander, A. (1994). Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. Diabetes care 17 (9): 1026 – 1030.

Steel, R. G. D. and Torrie, J. H. (1980). Principles and procedures of statistics. 2nd ed. New York: McGraw – Hill Book Company, Inc. pp. 78 – 80, 107 – 109, 125 – 127.

Suh, K., Murata, C., Song, Y. M., Joyce, M., Gumbiner, B., Ditzler, T. M. and Henry, R. R. (1993): Intracellular glucose metabolism after long term metabolic control with glyburide: Improved glucose oxidation with unchanged glycogen synthase activity. J. Clin. Endocrinol Metab. 77 (2): 464 – 470.

Sweetman, S. C. (2005). The Complete drug reference. 34th ed., Pharnaccutical Press. London, 169.

Talaro, K. and Talaro, A., 1996. Foundation in Microbiology. WCB Publishers, Boston, 1st ed., pp. 366 – 374.

Tayek, J. A. (1995). Low – dose glyburide reduces fasting blood glucose by decreasing hepatic production in healthy volunteers without increasing carbohydrate oxidation. Am. J. Med. Sci.: 309 (3): 134 – 139.

Tessier, D., Dawson, K., Tetrault, J. P., Bravo, G. and Meneilly, G. S. (1994). Glibenclamide vs. gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet. Med. 11 (10): 974 – 980.

White, A. R., Comber, K. R. and Sutherland, R., 1980. Comparative bactericidal effects of azolocillin and ticarcillin against: Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob. Agents. Chemother., 18: 182 – 189.

Winston, D. J., Murphy, W., Yong, L. S. and Hewitt, W. L., 1980. Piprapencillin therapy for serious bacterial infection. Am. J. Med., 69: 255 – 261.