

## تأثير العلاج بالمضادات الحيوية في الاستجابة المناعية الخلطية في الأغنام الملقحة بلقاح البروسيليا *B. melitensis* Rev.1 vaccine

عماد إبراهيم الدباغ، محمد جاسم محمد، معينة صادق علي

المستشفى البيطري، نينوى-العراق.

### الخلاصة

كان الهدف من هذا العمل دراسة تأثير العلاج بالمضادات بالحقن العضلي وفي أوقات مختلفة بعد التلقيح في معايير الأجسام المضادة الناتجة عن التلقيح بلقاح *B. melitensis* Rev.1 المضعف بالتقطير في العين في الأغنام وقد أظهرت النتائج تبايناً معنوياً في التأثير في معايير الأجسام المضادة بين عدد من المضادات المستخدمة كما كان هناك تباين معنوي في تأثير زمن إعطاء هذه المضادات بعد (صفر و ٧ و ١٤) يوم من زمن التلقيح حيث أدى الأوكسي تتراسايكلين والأموكسلين إلى انخفاض معنوي في معايير الأجسام المضادة الناتجة عن التلقيح بعد (صفر و ٧ و ١٤) يوم من زمن التلقيح للقاح البروسيليا مقارنة بمجموعة قبل التلقيح والمجاميع المعاملة بالسلفاديميدين و البنسلين - دايهايدروستربتومايسين في حين خفض السلفاميثازين - ترايميثوبريم معنوياً معايير الأجسام المضادة الناتجة عن التلقيح عند الزمن (صفر) من زمن التلقيح البروسيليا مقارنة بمجموعة قبل التلقيح والمجاميع المعاملة بالسلفاديميدين و البنسلين - دايهايدروستربتومايسين وتؤكد النتائج ضرورة الأخذ بنظر الاعتبار احتمال فشل التلقيح عند التفكير في استعمال المضادات بالتزامن مع اللقاح المضاد للبروسيليا خلال ١٤ يوم الأولى بعد التلقيح.

## EFFECT OF ANTIBIOTICS TREATMENT ON HUMORAL IMMUNITY IN SHEEP VACCINATED WITH *B. melitensis* REV.1 VACCINE

I. I. Aldabagh, M. j. Mohammad, M .S. Ali

Nineveh veterinary hospital. Ninewa-Iraq.

### Abstract

The aim of this study was to examine the effects of different antibiotics administered intramuscularly with a different administration times on the humoral immune response resulted from intraocular vaccination with attenuated *B. melitensis* Rev.1 vaccine in sheep. The results showed a significant difference in the effect of different antibiotics used with a significant difference according to the administration time between 0 time, 7 and 14 days from vaccination. Oxytetracycline and amoxicillin significantly inhibit the humoral immune response when administrated at 0, 7 and 14 days of Brucella vaccination comparing with groups treated with sulphadimidine, penicillin-dihydrostreptomycin and the non-vaccinated groups while sulphamethazine - trimethoprim inhibit the humoral immune response when administrated at 0 time of vaccination comparing with groups treated with sulphadimidine, penicillin-dihydrostreptomycin and the non-vaccinated groups. The results indicate that the failure of Brucella vaccination could happen when antibiotics administered within the first 14 days after vaccination.

## المقدمة

الخلطية وكذلك الخلوية من خلال تأثيره في الطحال وغدة التوتة و العقد للمفاوية مؤديا إلى تحطم الخلايا للمفاوية وتثبيط الجهاز المناعي [٨] وفي الدواجن يؤثر التتراسايكلين في الاستجابة لمولد الانقسام الخيطي Mitogen لخلايا الدم البيضاء مؤديا إلى نقصان عددها في الدم المحيطي [٩] وقد وجد في دراسة أخرى أن التلقيح بعتره *Br. abortus strain19* المتزامن مع الحقن العضلي للتتراسايكلين قد يتسبب في معايير منخفضة أو غير محسوسة للأجسام المضادة بعد ٢١ يوم من التلقيح في العجول [١٠] حيث ينخفض معيار الأجسام المضادة نوع (IgM) فضلا عن ذلك يثبط التتراسايكلين عملية البلعمة للخلايا البلعمية من خلال كبح عملية الجذب الكيميائي للخلايا البلعمية باتجاه المستضد [٥، ٧] و السلفوناميد - تريميثوبريم تمتلك تأثيرات متباينة حسب المصادر المتوفرة حيث تذكر بعض المصادر أن إعطاء السلفاميثوكسازول - تريميثوبريم يسرع من الاستجابة المناعية في الفئران [٣] في حين تذكر مصادر أخرى أن السلفاديميدين - تريميثوبريم لا يؤثر في الاستجابة المناعية الخلطية [١١] و ذكرت مصادر أخرى إن السلفاميثوكسازول - تريميثوبريم لا يؤثر في الاستجابة المناعية الخلطية غير أنه قد يتسبب في كبح الاستجابة المناعية الخلوية [٤]. الستربتومايسين , يؤثر في الجهاز المناعي من خلال تأثيره في الخلايا البلعمية وكبح عملية البلعمة مؤديا إلى كبح الاستجابة المناعية [١٢].

إن حقيقة كون اللقاح يحفز الجهاز المناعي لتكوين المناعة ضد المستضد المستهدف بالتلقيح من خلال تأثيره في المناعة الفطرية التي تلعب دورا مهما في البدء بالاستجابة المناعية وكون المضادات الحيوية تؤثر في المناعة من خلال تأثيرها في المناعة الفطرية [٥] يثير التساؤل عن تأثير المضادات الحيوية في المناعة الناتجة عن عملية التلقيح وتشير بعض المصادر إلى كون المضادات الحيوية الموقفة لنمو الجراثيم قد تعيق فعالية المناعة الفطرية القاتلة للجراثيم حيث تتسبب في انخفاض حساسية الجراثيم للمضادات الجرثومية الطبيعية الخاصة بالمناعة الفطرية [٦] عليه ومما سبق فإن إعطاء المضادات الحيوية خلال الأيام الأولى بعد التلقيح قد يؤثر في المناعة الناتجة وذلك بتحفيزها أو تثبيطها وحسب نوعية التداخل الذي قد يحدثه المضاد الحيوي في المناعة الفطرية. لكي يتمكن اللقاح من أظهار فعاليته في تحفيز الجهاز

مرض البروسيليا من أهم الأمراض المشتركة المنتشرة في الحيوانات مكتسبا أهميته من خلال تسببه في الخسائر الاقتصادية الناتجة عن انخفاض الإنتاج الحيواني وحالات الإجهاض و تحوله إلى الحالة المزمنة فضلا عن إمكانية انتقال المرض إلى الإنسان من خلال استهلاك المنتجات الحيوانية المصابة وغيرها. ويعتبر التلقيح ضد مرض البروسيليا ذو أهمية كبيرة في السيطرة على المرض فمن خلال تلقيح الحيوانات اليافعة بعمر ٣-٨ أشهر يمكن أعداد جيل جديد من حيوانات التربية يمتلك مناعة فاعلة ضد المرض [١] وقد طورت لقاحات عديدة للتلقيح ضد مرض البروسيليا بدأت مع لقاح العترة *B. abortus strain 19* ثم *B. abortus rb51* وحديثا بدأ باستعمال لقاح العترة *B. melitensis Rev.1* والذي يعطى بالحقن تحت الجلد أو التقطير في العين [١]. أن من أهم الصفات التي يجب أن يتميز بها اللقاح المستخدم أن لا يكون ذو فوعه عالية مما قد يتسبب بإصابة الحيوانات بالمرض بدلا من إعطاءها المناعة المطلوبة وأن لا يكون ضعيف الفعالية مما قد ينتج عنه إزالة فعالية اللقاح من خلال المناعة الفطرية Innate immunity دون أحداث التأثير المناعي المطلوب [٢]. أن أهم العوامل التي قد تؤثر في عملية التلقيح هو الاستعمال الواسع للأدوية وخاصة المضادات الحيوية في علاج الحيوانات وزيادة الإنتاج الحيواني خاصة الحيوانات المعدة للتسمين وتكمن المشكلة في كون العديد من هذه المضادات الحيوية المستخدمة في الطب البيطري تمتلك تأثيرا محورا في آليات الاستجابة المناعية وبتأثير متباين قد يكون محفزا للاستجابة المناعية أو مثبطا لها [٣، ٤] و تأثير المضادات الحيوية يكون غالبا من خلال تأثيرها في عدد الخلايا اللمفية وإنتاج وإفراز السايوتوكينات [٥]. تذكر بعض المصادر إن المضادات الحيوية الموقفة لنمو البكتريا قد تتداخل مع فعل المناعة الفطرية القاتل للبكتريا حيث تقلل من تأثير الببتيدات الكاتيونية في البكتريا فضلا عن تأثيرها في نظام المتمم [٦]. التتراسايكلين يثبط هجرة خلايا الدم البيض وعملية الجذب الكيميائي Chemotaxis في الإنسان [٥، ٧] ويخفض إنتاج وإفراز اللمفوكين وربطت هذه التأثيرات مع الفائدة العلاجية لبعض الأمراض ذاتية المناعة مثل التهاب المفاصل الرثوي [٧] وفي الأرانب يؤثر التتراسايكلين في المناعة

٤. ٢- ميركبتوأيثانول من أنتاج شركة BDH-chemicals, England.
٥. كلوريد الصوديوم NaCl من أنتاج شركة Gerhard Buchman Germany.
٦. أوكسي تتراسايكلين ٢٠% من أنتاج شركة نور بروك، المملكة المتحدة.
٧. البروكائين بنسلين - دايهايدروستربتومييسين من أنتاج شركة نور بروك المملكة المتحدة.
٨. أموكسلين ٥٠٠ ملغم للحقن العضلي من أنتاج شركة دار النواء الأردن.
٩. سلفاديميدين ٣٣% من أنتاج شركة S/A Lab. اسبانيا.
١٠. سلفاميثازين - ترايميثوبريم من إنتاج S/A Lab. اسبانيا.
١١. محلول الملح الفلحي تم تحضيره من قبل الباحثين.

#### الحيوانات

استخدم في هذه التجربة ٢٧٨ من الأغنام وبأعمار تتراوح من ٣-٨ أشهر وتم إجراء اختبار روز بنكال على جميع العينات للتأكد من عدم أصابتها بمرض البروسيلة (١٤) وأجري اختبار ٢ - ميركبتوأيثانول على ٢٩ عينة المصل سحبت بشكل عشوائي لغرض معرفة معيار الأجسام المضادة للأغنام غير الملقحة لغرض المقارنة كمجموعة كفيه مع المعيار بعد التلقيح. ثم قسمت الأغنام إلى ثلاثة مجاميع رئيسية (أ و ب و ج) وقسمت كل مجموعة رئيسية بدورها إلى ستة مجاميع ثانوية (١-٦) لقحت المجاميع الرئيسية الثلاثة (أ و ب و ج) بلقاح B. melitensis Rev.1 بالتقطير في العين وحقنت المجموعة (أ) بالمضادات في نفس وقت التلقيح وحقنت المجموعتان (ب) و (ج) بالمضادات بعد ٧ و ١٤ يوم من التلقيح على التوالي وكان الحقن بالجرعة المدرجة أدناه لكل مضاد حيوي ولمدة ثلاثة أيام متتالية وكانت المجاميع الستة الثانوية لكل من المجاميع الثلاثة (أ، ب، ج) قد حقنت بالمضادات كالاتي :

المجموعة (١) محلول الملح الفلحي ١ مل / ١٠ كغم من وزن الجسم (مجموعة سيطرة) .

المناعي يجب أن يتمكن من البقاء داخل الجسم [٢] أن حقيقة كون لقاح البروسيلة المضعف مكون أساسا من بكتريا ذات فوعة ضعيفة يجعله معرضا لإزالة الفعالية من قبل المناعة الفطرية. وقد يؤثر المضاد الحيوي المستخدم في فعالية اللقاح من خلال كبح أو قتل البكتريا المحفونة والمكونة للقاح عند تزامن حقن اللقاح والمضاد الحيوي. وقد تجنبت دراسات عديدة مماثلة وعلى مضاد حيوي واحد أو أكثر تأثير المضاد الحيوي في اللقاح من خلال إعطائه بجرعة قليلة بحيث يقل تركيزه في المصل عن التركيز المثبط الأدنى [١٣] أو باستخدام عترة مقاومة للمضاد الحيوي المستخدم في الدراسة في إحداث إصابة تجريبية معتدلة مع دراسة تأثير المضاد الحيوي على مظاهر مناعية مختلفة مرتبطة بالإصابة الحديثة لغرض دراسة العامل الثالث المتمثل في تأثير المضاد الحيوي في الجهاز المناعي [١٣] وفي هذه الدراسة تم استخدام المضادات الحيوية الآتية : أموكسلين و البنسلين - دايهايدروستربتومييسين وسلفاديميدين وسلفاميثازين - ترايميثوبريم و الأوكسي تتراسايكلين و تم اختبار هذه المضادات لشيوع استعمالها في علاج الحالات المرضية المختلفة في حيوانات التربية والتسمين. ونظرا لامتلاك العديد من المضادات فعالية محورة للاستجابة المناعية الخلطية أو الخلوية فينبغي دراسة تأثير كل مضاد حيوي على حده وحيث أن الهدف من هذه الدراسة هو إلقاء الضوء على تأثير عدد من المضادات الواسعة الاستخدام في الطب البيطري بجرعتها العلاجية وفي ظروف حقلية فضلا عن التوصل إلى المعلومات التي تساعد في تجنب فشل عملية التلقيح والحصول على النتائج المرجوة منها .

#### المواد وطرائق العمل:

##### المواد المستخدمة

١. مستضد البروسيلة *B. abortus antigen strain* 19 من أنتاج المركز السوري لداء البروسيلات - دمشق، سوريا.
٢. لقاح *B. melitensis Rev.1* المضعف للحقن بالتقطير في العين و بجرعة 1-2×10<sup>9</sup> جرثومة (كل قطرة تمثل جرعة واحدة) من أنتاج شركة CZ Veterinaria SA اسبانيا.
٣. روز بنكال من أنتاج شركة OMIGA DIAGNOSTICS أسكوتلانده.



التلقيح وكانت معايير الأجسام المضادة لمجموعتي السلفاميثازين- ترايميثوبريم والأموكسلين تقل معنويًا عن معايير مجاميع الملح الفسلجي و البنسلين- داهايدروستريبتومايسين و السلفاديميدين في حين كان المعيار لمجموعة الأوكسي تتراسايكلين يقل معنويًا عن جميع المجاميع الأخرى باستثناء معيار المجموعة الكفية لقبل التلقيح وكانت جميع الفروق المعنوية عند مستوى ( $p<0.05$ ) (الجدول ١).

وأستخدم هذا المعيار للمقارنة الإحصائية مع المعايير لمجاميع بعد التلقيح (أ وب وج).  
المجموعة (أ) حقن المضادات في الزمن صفر: أظهرت كل من المجاميع المعاملة بالملح الفسلجي (مجموعة السيطرة) والبروكائين بنسلين- داهايدروستريبتومايسين والسلفاديميدين والسلفاميثازين- ترايميثوبريم ارتفاعًا معنويًا في معايير الأجسام المضادة مقارنة بمجموعة قبل التلقيح (الكفية) في حين لم تلاحظ فروق معنوية في معايير الأجسام المضادة لمجموعتي الأموكسلين والأوكسي تتراسايكلين مقارنة بمجموعة قبل

الجدول ١: نتائج المعايرة المناعية للأغنام المعاملة بالمضادات الحيوية في نفس يوم التلقيح بلقاح

*B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين (المجموعة أ) .

قبل التلقيح	مجموعة السيطرة	البنسلين - داهايدرو ستريبتومايسين	السلفاديميدين	السلفاميثازين - ترايميثوبريم	الأموكسلين	الأوكسي تتراسايكلين
٠.١٢±١.٢٨	*٠.٣٩±٣.١٧	*٠.١٤±٤.١٤	*٠.١٤±٤.٠٨	®*٠.٢٩±٢.٥	®٠.٢٥±١.٩٤	@٠.١٤±١.١٩

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٢ - ١٦ حيوان في كل مجموعة عدا مجموعة قبل التلقيح التي تضم ٢٩ حيوان ، \* القيمة تختلف معنويًا عن قيمة قبل التلقيح عند مستوى معنوية ( $p<0.05$ )، ® القيمة تختلف معنويًا عن قيم قبل التلقيح و مجموعة السيطرة و البنسلين - داهايدروستريبتومايسين والسلفاديميدين عند مستوى معنوية ( $p<0.05$ )، @ القيمة تختلف معنويًا عن قيم المجاميع الأخرى عدا مجموعة قبل التلقيح عند مستوى معنوية ( $p<0.05$ )

حين لم تلاحظ فروق معنوية في معايير الأجسام المضادة لمجموعتي الأموكسلين والأوكسي تتراسايكلين مقارنة بمجموعة قبل التلقيح (الكفية) وكانت معايير الأجسام المضادة لهاتين المجموعتين لا تختلفان معنويًا فيما بينهما وكانت جميع الفروق المعنوية عند مستوى ( $p<0.05$ ) (الجدول ٢).

المجموعة (ب) حقن المضادات بعد ٧ أيام من التلقيح: أظهرت كل من المجاميع المعاملة بالملح الفسلجي (مجموعة السيطرة) والبروكائين بنسلين- داهايدروستريبتومايسين والسلفاديميدين والسلفاميثازين- ترايميثوبريم ارتفاعًا معنويًا في معايير الأجسام المضادة مقارنة بمجموعة قبل التلقيح في

الجدول ٢: نتائج المعايرة المناعية للأغنام المعاملة بالمضادات الحيوية بعد ٧ أيام من التلقيح بلقاح

*B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين (المجموعة ب).

قبل التلقيح	مجموعة السيطرة	البنسلين - داهايدرو ستريبتومايسين	السلفاديميدين	السلفاميثازين - ترايميثوبريم	الأموكسلين	الأوكسي تتراسايكلين
٠.١٢±١.٢٨	*٠.٣١±٣.٢٥	*٠.١٥±٤.١٥	*٠.١٠±٣.٨٥	*٠.٢٠±٣.٤٥	@٠.١٤±١.٥	@٠.٠٧±١.١

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٣ - ٢٠ حيوان في كل مجموعة عدا مجموعة قبل التلقيح التي تضم ٢٩ حيوان \* القيمة تختلف معنويًا عن قيمة قبل التلقيح عند مستوى ( $p<0.05$ )، @ القيمة تختلف معنويًا عن قيم المجاميع الأخرى عدا مجموعة قبل التلقيح عند مستوى ( $p<0.05$ ) .

السيطرة) والمضادات الحيوية ارتفاعًا معنويًا في معيار الأجسام المضادة مقارنة بمجموعة قبل التلقيح (الكفية) وكانت

المجموعة (ج) حقن المضادات بعد ١٤ يوم من التلقيح: أظهرت كل المجاميع المعاملة بالملح الفسلجي (مجموعة

معايير مجموعة البروكائين بنسلين-دايهايدروستربتومايسين مرتفعة معنويًا عن قيم مجموعة السلفاميثازين - ترايميثوبريم وكانت جميع الفروق المعنوية عند مستوى ( $p < 0.05$ ) (الجدول ٣) .

الجدول ٣: نتائج المعايرة المناعية للأغنام المعاملة بالمضادات الحيوية بعد ١٤ يوم من التلقيح بلقاح

*B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين (المجموعة ج).

الأوكسي تتراسايكلين	الأموكسلين	السلفاميثازين - ترايميثوبريم	السلفاديميدين	البنسلين - دايهايدرو ستربتومايسين	مجموعة السيطرة	قبل التلقيح
٣.٢٥ *٠.٢٤±	*٠.٣٤±٣.٢١	*٠.٢٧± ٣.٨	٠.١٤±٤.٦٢ β *	٤.٨٥ Ω *٠.١٠±	*٠.٣٧ ± ٣.٠	٠.١٢±١.٢٨

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٣ - ٢٠ حيوان في كل مجموعة عدا مجموعة قبل التلقيح التي تضم ٢٩ حيوان \* القيمة تختلف معنويًا عن قيمة قبل التلقيح عند مستوى ( $p < 0.05$ )، Ω القيمة تختلف معنويًا عن قيم المجاميع الأخرى عند مستوى ( $p < 0.05$ ) عدا مجموعة السلفاديميدين، β القيمة تختلف معنويًا عن قيم المجاميع الأخرى عدا مجموعة البنسلين-دايهايدروستربتومايسين و السلفاميثازين - ترايميثوبريم عند مستوى ( $p < 0.05$ ).

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٣ - ١٤ حيوان في كل مجموعة، \* القيمة تختلف معنويًا عن قيمة الزمن صفر عند مستوى ( $p < 0.05$ )، # القيمة تختلف معنويًا عن قيمة الزمن ٧ أيام عند مستوى ( $p < 0.05$ ) .

مجموعة السلفاديميدين

كانت مراتب معايير المناعة عند زمن الحقن ١٤ يوم مرتفعة معنويًا عن زماني صفر و ٧ أيام عند مستوى ( $p < 0.05$ ) (الجدول ٦).

الجدول ٦: تأثير زمن حقن السلفاديميدين في مراتب المعايرة

المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1

بالتقطير في العين.

مراتب المعايرة المناعية	زمن المعاملة بالسلفاديميدين
٤.٠٨ ± ٠.١٤	الزمن صفر
٣.٨٥ ± ٠.١٠	٧ أيام
٤.٦٢ ± ٠.١٤ # *	١٤ يوم

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٣ حيوان في كل مجموعة، \* القيمة تختلف معنويًا عن قيمة الزمن صفر عند مستوى ( $p < 0.05$ )، # القيمة تختلف معنويًا عن قيمة الزمن ٧ أيام عند مستوى ( $p < 0.05$ ).

مجموعة السلفاميثازين - ترايميثوبريم

كانت مراتب معايير المناعة عند زماني الحقن ٧ و ١٤ يوم مرتفعة معنويًا عن الزمن صفر في هذه المجموعة عند مستوى ( $p < 0.05$ ) (الجدول ٧) .

الجدول ٧: تأثير زمن حقن السلفاميثازين - ترايميثوبريم في مراتب المعايرة المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين.

ثالثًا: تأثير زمن الحقن للمضاد الحيوي

مجموعة السيطرة

لم تلاحظ فروق معنوية في مراتب المعايير المختلفة لزمن مجموعة السيطرة (الجدول ٤) .

الجدول ٤: تأثير زمن حقن محلول الملح الفلجي في مراتب المعايرة المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين .

زمن المعاملة بمحلول الملح الفلجي	مراتب المعايرة المناعية
الزمن صفر	١.١٧ ± ٠.٣٩
٧ أيام	٣.٢٥ ± ٠.٣١
١٤ يوم	٣.٠ ± ٠.٣٧

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٢ حيوان في كل مجموعة .

مجموعة البنسلين - دايهايدروستربتومايسين

كانت مراتب معايير المناعة عند زمن الحقن ١٤ يوم مرتفعة معنويًا عن زماني صفر و ٧ أيام عند مستوى ( $p < 0.05$ ) (الجدول ٥) .

الجدول ٥: تأثير زمن حقن البنسلين - دايهايدروستربتومايسين في مراتب المعايرة المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1 بالتقطير في العين .

زمن المعاملة بالبنسلين - دايهايدروستربتومايسين	مراتب المعايرة المناعية
الزمن صفر	٤.١٤ ± ٠.١٤
٧ أيام	٤.١٥ ± ٠.١٥
١٤ يوم	٤.٨٥ ± ٠.١٠ # *

## المناقشة

يعد التداخل الدوائي للمضادات الحيوية مع اللقاحات مهما نظرا لتأثير المضادات في الجهاز المناعي حيث تمتلك اغلب المضادات تأثيرا محورا للاستجابة المناعية من خلال تأثيرها في المناعة الفطرية فضلا عن التأثير الأولي الذي قد يحدثه المضاد الحيوي في مكونات اللقاح [٥، ٦]. إن المناعة الفطرية تتكون من رد الفعل المقاوم للعدوى الغير المتخصص الموجود في الجسم متمثلا في العديد من المظاهر مثل عملية البلعمة وإفراز المواد القاتلة للبكتيريا مثل الببتيدات الكاتيونية المضادة للبكتيريا [١٨، ١٩] وهذه الأخيرة تعمل كعامل مضاد للعدوى حيث تقتل بشكل سريع مجموعة واسعة من الجراثيم والفطريات والاستجابة المناعية الفطرية تمثل الخط الدفاعي الأول للجهاز المناعي ضد الأحياء المجهرية الغازية من خلال تفاعل المستقبلات الخاصة بالخلايا المتفرعة بشكل سريع مع الأشكال الجزيئية الموجودة في الجراثيم [٢٠، ٢١، ٢٢، ٢٣] حيث تؤدي من خلال تأثيراتها المتعددة إلى إفراز الساييتوكينات وتحفيز الخلايا التي تقدم المستضد إلى الخلايا اللمفية مثل الخلايا البلعمية وهذا يؤدي إلى تطوير استجابة مناعية متخصصة [٢٢، ٢٣، ٢٤، ٢٥]. وهناك بعض التباين بين الباحثين في تحديد تأثير المضادات المختلفة في الجهاز المناعي للحيوانات المختلفة حيث أشارت دراسات إلى كون بعض المضادات القاتلة للبكتيريا مثل البنسلين والتيتكارسلين قد تثبط الاستجابة المناعية [١٢] في حين اعتبرت دراسات أخرى أن المضادات الموقفة لنمو البكتيريا تثبط الاستجابة المناعية من خلال تأثيرها في المناعة الفطرية وفي هذه الدراسة تم اختيار المضادات من النوعين أعلاه مع الأخذ بنظر الاعتبار شيوعها للاستخدام في العلاجات البيطرية للثروة الحيوانية في محافظة نينوى لغرض معرفة بعض المعلومات التي تساعد في تجنب فشل عملية التلقيح ضد مرض البروسيللا من جانب ولغرض استخدام تلك المعلومات في تطوير الثروة الحيوانية. ولغرض توخي الدقة في معرفة تأثير المضاد الحيوي في الاستجابة المناعية تم اعتماد اختبار روز بنكال لغرض التأكد من خلو حيوانات التجربة من المرض لكون هذا الاختبار يعطي دلالة جيدة على عدم إصابة الحيوانات بالبروسيللا [١٤] وأجري اختبار المعايرة المناعية قبل التلقيح على ١٠% من حيوانات التجربة لدعم نتائج اختبار روز بنكال فضلا عن اعتمادها كمجموعة كفيه لغرض المقارنة

مراتب المعايرة المناعية	زمن المعاملة بالسفاميثازين - ترايميثوبريم
٠.٢٩ ± ٢.٥	الزمن صفر
* ٠.٢٠ ± ٣.٤٥	٧ أيام
* ٠.٢٧ ± ٣.٨	١٤ يوم

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٢ - ٢٠ حيوان في كل مجموعة. \* القيمة تختلف معنويا عن قيمة الزمن صفر عند مستوى (p<0.05).

## مجموعة الأموكسلين

كانت مراتب معايير المناعة عند زمن الحقن ١٤ يوم مرتفعة معنويا عن زمني الحقن صفر و ٧ أيام عند مستوى (p<0.05) (الجدول ٨).

الجدول ٨: تأثير زمن حقن الأموكسلين في مراتب المعايرة

المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1

بالتقطير في العين .

مراتب المعايرة المناعية	زمن المعاملة الأموكسلين
٠.٢٥ ± ١.٩٤	الزمن صفر
٠.١٤ ± ١.٥	٧ أيام
# * ٠.٣٤ ± ٣.٢١	١٤ يوم

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٦ - ٢٠ حيوان في كل مجموعة، \* القيمة تختلف معنويا عن قيمة الزمن صفر عند مستوى (p<0.05)، # القيمة تختلف معنويا عن قيمة الزمن ٧ أيام عند مستوى (p<0.05).

## مجموعة الأوكسي تتراسايكلين

كانت مراتب معايير زمن الحقن ١٤ يوم مرتفعة معنويا عن زمني الحقن صفر و ٧ أيام عند مستوى (p<0.05) (الجدول ٩).

الجدول ٩: تأثير زمن حقن الأوكسي تتراسايكلين في مراتب

المعايرة المناعية للأغنام الملقحة بلقاح *B. melitensis* Rev.1

بالتقطير في العين .

مراتب المعايرة المناعية	زمن المعاملة بالأوكسي تتراسايكلين
٠.١٤ ± ١.١٩	الزمن صفر
٠.٠٧ ± ١.١	٧ أيام
* ٠.٢٤ ± ٣.٢٥	١٤ يوم

جميع القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي ل ١٢ - ٢٠ حيوان في كل مجموعة، \* القيمة تختلف معنويا عن قيمة الزمن صفر عند مستوى (p<0.05)، # القيمة تختلف معنويا عن قيمة الزمن ٧ أيام عند مستوى (p<0.05).

الجهاز المناعي [٤، ١٣] فضلا عن نتائج هذه الدراسة حيث تحتاج المزيد من الدراسات لتحديد ومعرفة تأثيرها في تطور المناعة الخلطية وكذلك الخلوية.

ويلاحظ انخفاض معنوي في الاستجابة المناعية في الأغنام المحقونة بالأموكسلين والأوكسي تتراسايكلين في نفس وقت التلقيح وتشابه النتائج الخاصة بالتتراسايكلين ما أوردته عدد من الدراسات عن التتراسايكلين وكونه يقلل من إفراز اللفوكين ويؤثر في هجرة الخلايا البيضاء خلال ١-٧ أيام من التحسس في حالات التهاب المفاصل الرثوي وكذلك في بدء الاستجابة المناعية [٧] وتذكر دراسة أخرى أن حقن العجول بالأوكسي تتراسايكلين بالتزامن مع التلقيح بلقاح *B. melitensis Rev.1* قلل بشكل معنوي من عدد الحيوانات ذات المناعة الخلطية المحسوسة بعد ٢١ يوم من التلقيح [١٠] ولوحظ تأثير مشابه مع أحد مضاهيات الأوكسي تتراسايكلين وهو الدوكسي سايكلين عند حقنه في الفئران بعد ٧ أيام من التلقيح ضد المكورات الرئوية [٥] وتذكر بعض المصادر أن أعطاء الأموكسلين - حامض كلافولانك ينشط عملية البلعمة والخلايا البلعية الخاملة في كلية الإنسان [٢٨] و لا تتوفر لدينا معلومات كافية عن تأثير الأموكسلين في المناعة الخلطية وللمقارنة فقط يلاحظ أن الأمبسلين وهو أحد مضاهيات الأموكسلين ينشط عملية البلعمة وفعالية الخلايا البلعية القاتلة للجراثيم في دراسة أجريت في الأرانب [١٢] ومن ناحية أخرى فأن المضادات التي تعمل بآلية تثبيط بناء جدار الخلية تختلف في قابليتها على إفراز المكونات الجرثومية قبل الالتهابية حيث أن المضاد الحيوي الذي يرتبط بالبروتين المرتبط بالبنسلين -٢ في البكتريا تنتج كميات أقل من المكونات الجرثومية قبل الالتهابية مقارنة بالمضادات المرتبطة بالبروتين المرتبط بالبنسلين -٣ ولاتوجد معلومات كافية عن توزيع البروتينات المرتبطة بالبنسلين وأنواعها في الأنواع المختلفة من البكتريا [٢٦، ٢٧]. وتدل نتائج البحث فضلا عن المعطيات المتوفرة على وجود تأثير للمضادات الحيوية في عملية التلقيح ضد مرض البروسيلا في الأغنام مع وجود اختلاف في نوعية التأثير من حيث كونه كابح للاستجابة المناعية الخلطية أو غير كابح لها فضلا عن وجود تأثير لزم الحقن للمضاد الحيوي في المناعة الناتجة عن التلقيح. وعليه لم تظهر مجاميع البنسلين - دايهايدروستربتومييسين والسلفاديميدين تأثيرا واضحا في كبح الاستجابة المناعية الخلطية في حين كان تأثير الحقن

مضافة إلى مجموعة السيطرة (محلل الملح الفسلجي). في المجموعة (أ) التي حقنت بالمضادات الحيوية في نفس وقت التلقيح لوحظ التأثير المتباين للمضادات الحيوية المستخدمة في التجربة ففي حين لم يلاحظ وجود تأثير مثبت للاستجابة المناعية الخلطية المتمثلة في معايير الأجسام المضادة في مجاميع البنسلين - دايهايدروستربتومييسين والسلفاديميدين كان التأثير واضحا في مجموعتي الأوكسي تتراسايكلين والأموكسلين وقد يكون هذا التأثير ناتجا عن تأثير هذه المضادات الأخيرة في فعالية اللقاح من خلال إيقاف نمو أو قتل البكتريا المكونة للقاح البروسيلا بوساطة الأوكسي تتراسايكلين والأموكسلين على التوالي فضلا عن تأثير المضادين الأخيرين في الاستجابة المناعية الفطرية غير أنه لا يمكن أفعال التأثير الآخر المهم والذي يكمن في إفراز المكونات السابقة للالتهاب حيث يمكن تفسير المعيار المرتفع فيما يخص مجموعة البنسلين - دايهايدروستربتومييسين إلى كون المضادات القاتلة للبكتريا المثبطة لبناء جدار الخلية مثل البنسلين تتسبب في إفراز مكونات سابقة للالتهاب محفزة للاستجابة المناعية [٢٦]. أن المضادات القاتلة للجراثيم التي تعمل بآلية تثبيط تصنيع البروتين تتسبب في إفراز كميات أقل من المواد قبل الالتهابية والسامة مقارنة بالمضادات القاتلة للجراثيم التي تعمل بآلية تثبيط بناء جدار الخلية مثل الكلايكوسيدات الأمينية ومثالها الستربتومييسين والجنتاميسين والدايهايدروستربتومييسين [٢٦، ٢٧] فضلا عن تأثير الكلايكوسيدات الأمينية في تثبيط بناء البروتين فهي تعادل الذيفان الداخلي للجراثيم ولكنها لا تقلل من إفراز المكونات قبل الالتهابية والسبب هو تداخل هذه المضادات مع متعدد السكريات ألدهني الموجود في جدار الجراثيم سالبة الكرام مؤدية بذلك إلى تحلل الجراثيم وإطلاق المكونات الجرثومية قبل الالتهابية و فضلا عن ذلك تسبب زيادة إفراز الذيفان الداخلي من الحويصلات الغشائية للجراثيم ب ٣ - ٥ أضعاف [٢٧]. ويلاحظ عدم تأثر الاستجابة المناعية بالسلفاديميدين بينما كان السلفاميثازين - تريميثوبريم ذو تأثير معنوي في خفض الاستجابة المناعية ولاتتوفر معلومات عن تأثير السلفاميثازين - تريميثوبريم في الاستجابة المناعية حيث اقتصرت البحوث المتوفرة على السلفاميثوكسازول - تريميثوبريم وتثير مركبات السلفوناميد ومستحضرات السلفوناميد - تريميثوبريم الكثير من التساؤلات نظرا للتضارب الموجود بين عدد من الدراسات في تأثير السلفوناميد والتريميثوبريم في

- sulphamethoxazole when colonized intragastrically with *Candida albicans*. *Antimicrobes Agent Chemother*, **2**(5):691-697.
4. Durupinar, B. **1987**. The effect of drugs on the immune response. *Microbiol. Bul*, **21**(2):117-130.
  5. Woo P. C. Y; Tosi, H. W; Wong, T. L. P; Leung, H.C. H. and Yuen, K. Y. **1999**. Antibiotics modulate vaccine induced humoral immune response. *Clin. and Diagnos. Lab. Immunol* , **6**(6):832-837.
  6. Kristian, S. A; Timmer, A. M; Liu, G. Y; Lauth, X; Salman, N; Rosenfeld, Y; Shai, Y; Gallo, R. L. and Nizet, V. **2007**. Impairment of innate immune killing mechanism by bacteriostatic antibiotics. *The foseb J.*, **21**:1107-1116.
  7. Reeta, K. H; Mediratta, P. K; Mahajan, P. and Sharma, K. K. 2002. Effect of minocycline and tetracycline on immunological responses in experimental animals. *Indian J. Med. Sci*, **56**(11): 553-559.
  8. Stetsenko, O. N; Poberii, I. A; Ulanova, M. I. and Lindner, D. P. **1981**. Effect of tetracycline on the immune and hematopoietic system of intact rabbits. *Antibiotiki*, **26**(11): 1856-1860.
  9. Grondel, J. L; Angenent, G.C. and Egberts, E. **1985**. The influence of antibiotics on the immune system , investigations on the cellular functions of the chickens leukocyte in vitro. *Vet Immunol. Immunopathol*, **10**(4):307-316.
  10. Smith, R. R; Theoford, T. R; Espe, B. H; Woodson, P. D. and Burrows, G. E. 1983. Effect of oxytetracycline administration on antibody response to *B. brucella abortus* vaccination in calves. *J. Am. Med. Assoc*, **83**(1):70-71.
  11. Rybnik, A; Kuja, J; Petras, and Vrsal, V. **1991**. Effects of antibiotics and sulphonamide treatment on the development of post vaccination immunity to trichophytosis in cattle. *Acta vet. Brno*, **60**:351-356.
  12. Sacha, P. T; Zaremba, M. L. and Jakoniuk, P. **1999**. The influence of antibiotics on phagocytic and bactericidal activity of rabbit peritoneal macrophages stimulated by filterates of cultured T – lymphocytes. *Med. Dosw. Microbiol*, **51**:399-412.

بالسلفاميثازين - ترياميثوبريم و الأموكسلين والتتراسايكلين معنويا في كبح الاستجابة المناعية الخلطية وكان تأثير عامل الوقت في زمن حقن المضاد الحيوي واضحا في كل المجاميع وكان أشد ما يكون في الأيام السبعة الأولى بعد التلقيح إن تأثير المضادات المختلفة في عملية التلقيح وتكون المناعة يتضمن العديد من التداخلات المحتملة والتي قد تؤثر في تكون المناعة الخلطية من حيث تأثير المناعة الفطرية في فعالية اللقاح وتأثير المضاد الحيوي في كل من فعالية اللقاح وآليات الاستجابة المناعية الفطرية والمكتسبة المختلفة ومن الأفضل تجنب حقن المضادات الحيوية بالتزامن مع التلقيح ضد مرض البروسيللا والأمراض الأخرى وقد لوحظ قلة البحوث التي تدرس هذا الجانب من التداخل الدوائي - المناعي ونظرا لكون أغلب المضادات الحيوية محورة للاستجابة المناعية يتوجب إجراء المزيد من الدراسات لأغناء هذا الجانب بالمعلومات اللازمة لإدارة الثروة الحيوانية ضمن المعايير الصحية المطلوبة وتجنب التداخلات المضرة.

#### معلومات

تم إجراء التلقيح على الأغنام والمعاملات الدوائية المختلفة وسحب الدم في قضاء تكيف العائد لمحافظة نينوى وتم إجراء جميع الفحوصات المختبرية في مختبر المستشفى البيطري في نينوى مع توفير كل أشكال الدعم والمساندة اللازمة.

#### شكر وتقدير

يشكر الباحثون إدارة المستشفى البيطري في نينوى وجميع منتسبي المختبر في المستشفى على تعاونهم وتقانيهم الدائم لإنجاح هذا العمل.

#### المصادر

1. Ko, J. and Splitter, G. A. **2003**. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis : current and future approaches to vaccine development for mice and human . *Clin. Microbiol. Rev.*, **15**(1):95-110
2. Cohen, P. **2006**. A successful vaccine must first avoid being eliminated by pre existing immunity before it can promote a protective immune response . *IAVI Report*, **10**(1):1.
3. Domer, J.E and Hecter R. F. **1987**. Enhance immune response in mice treated with penicillin-tetracycline or

21. Pasare, C. and Medzhintov, R. **2004**. *Toll-like receptors linking innate and adaptive immunity*. *Microbes Infect*, **6**(15):1382-1387.
22. Pulendran, B. **2004**. Modulating vaccine responses with dendritic cells and toll-like receptors. *Immunol. Rev*, **199**:227-250.
23. Takesue, Y; Ohge, M; Kohyama, M; Imamura, Y; Murakami, Y. and Sueda, T. **2003**. Antinfective host defense mechanism: toll –like receptors and innate immunity. *Nippon gika gakkai zasshi*, **104**(7):494-498.
24. Lambrecht, B. N; Prins, J. and Hoggsteden, B. L. **2001**. Dendritic cells and host immunity to infection. *Eur. Respir. J*, **18**:692-704.
25. Takida, k. and Akira, S. **2005**. Toll-like receptors in innate immunity (Review article). *Internation. Immunol*, **17**(1):1-14.
26. Dougherty, T. J; Kennedy, K; Kessler, R. E. and Pucci, M. J. **1996**. Direct quantitation of the number of individual penicillin-binding proteins per cell In *Escherichia coli*. *J. bacterial*, **178**(21):6110-6115.
27. Nau, R. and Eiffert, H. **2002**. Modulation of release of proinflammatory bacterial compounds by antimicrobials: potential impact on course of inflammation and outcome in sepsis and meningitis. *Clin Microbial. Rev*, **15**(1): 95-110.
28. Cuffini, A. M; Tullio, V; Giacchino, F; Bonino, A; Mandras, N; Bianchi N; Roana, J; Scalas, D; Bonillo, F. and Carione, N. A. **2001**. Improved phagocyte response by co-amoxiclav in renal transplants. *Transplant*, **71**(4): 575-577.
13. Tarrago, D; Aguilar, L; Gimenez, M; Fenoll, A. and Casal, J. **2004**. Effect of amoxicillin subinhibitory concentrations on the cross-protection developed by pneumococcal antibodies in mouse sepsis caused by an amoxicillin resistant serotype 6B *Streptococcus pneumonia* strain . *Antimicrob. Agent. Chemother*, **48**(11):4144-4147.
14. Ruiz-Mesa, J.D; Sanchez-Gonzalez, J; Reguera, J.M; Martin, L; Lopez-Palmero, S. and Colmenero, J.D. **2005**. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin.Microbiol.Infec*, **11** (3):221-225.
15. Buchanan,T.M. and Faber, L. **1980**. 2-Mercaptoethanol test: usefulness in predicting recovery from brucellosis. *J.Clin.Microbiol*, **11** (6):691-693.
16. Badakhsh, F.F; Carmichael, L.E and Douglas, J.A. **1982**. Improved rapid slide agglutination test for presumptive diagnosis of canine brucellosis. *J.Clin.Microbiol*, **15**(2):286-289.
17. Runyon, R.P. **1977**. *Non parametric statistics: A contemporary approach*. Adison Wesley pub.co. Massachusetts. pp. 42-87.
18. Kruse, T and Kristensen, H.H. **2008**. Using antimicrobial host defense peptides as anti-infective and immunomodulatory agents. *Expert. Rev. Anti. Infec. Ther*, **6** (6):887-895.
19. Lai, Y and Gollo, R.L. **2009**. AMPed up immunity: How antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends.Immunol*, **30** (3):131-141.
20. Kang, S. M. and Compas, R. W. **2009**. Host responses from innate to adaptive. *Immunity. Mol. Cells*, **27**(1):5-14.