

دو فصلنامه هیستوبیولوژی دامپزشکی

دوره دهم شماره ۲ پاییز و زمستان ۱۴۰۱

بررسی اثرات تجویز خوراکی مترونیدازول بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون کبوتر

مسعود سلطانی الوار^{۱*}، محمدرضا سروش^۲، محمدحسین ناصرخت^۲، حمیدرضا شعبانی^۲

۱- گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی و دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران

۲- دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شوشتر، شوشتر، ایران

*نویسنده مسئول: soltaniaalvar@mail.com

چکیده:

زمینه مطالعه: سنجش شاخص های استرس اکسیداتیو (مالون دی آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز)، آنزیم های کبدی

(AST، ALT و ALP)، و شاخص های کلیوی (اوریک اسید، کراتینین و BUN)

هدف: هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثرات تجویز خوراکی مترونیدازول بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون کبوتر

روش کار: خرید سی قطعه کبوتر فارغ از جنسیت و گروه بندی کبوتر ها و تجویز داروی مترونیدازول بر روی آن ها و سپس

اخذ نمونه خون

نتایج: نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر بیانگر آن بود که دریافت خوراکی مترونیدازول در کبوترها سبب افزایش معنی دار

سطوح آنزیم های مالون دی آلدئید، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز شد ($P > 0.05$). داروی مترونیدازول به صورت وابسته به

دوز (دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) سبب افزایش معنی دار AST و ALT شد ($P > 0.05$). با این حال

تغییرات آنزیم AST و ALT در گروه دریافت کننده دوز ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تفاوت معنی داری با

گروه شاهد نداشت ($P < 0.05$). داروی مترونیدازول به صورت وابسته به دوز (دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن

بدن) سبب افزایش معنی دار سطوح اسید اوریک، BUN و کراتینین شد ($P > 0.05$).

نتیجه گیری نهایی: دوز ۵۰ میلی گرم مترونیدازول سبب بروز عوارض جانبی متعددی در کبوترها می شود و باید از دوزهای

پایین نظیر دوز ۲۵ میلی گرم جهت بهره بردن از خواص دارویی مترونیدازول استفاده نمود.

کلمات کلیدی: آنتی بیوتیک، مترونیدازول، کبوتر

مقدمه:

آنتی‌بیوتیک ماده‌ای شیمیایی است که توسط یک موجود زنده ذره‌بینی مانند قارچ‌ها و باکتری‌ها یا به صورت مصنوعی ساخته می‌شود تا با ضریب درمانی بالا و اثر اختصاصی موجب وقفه در پدیده‌های حیاتی موجود زنده دیگر از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، انگل‌های تک سلولی یا پرسلولی، قارچ‌ها یا سلول‌های سرطانی شود یا منجر به مرگ آنها گردد (علیزاده، س. ۱۳۸۹). از دهه ۱۹۵۰ آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت گسترده در صنایع دامپروری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این مواد علاوه بر آن که به عنوان دارو برای درمان برخی از بیماری‌های عفونی به کار می‌روند، به صورت مکمل غذایی به همراه جیره غذایی دام به عنوان محرک رشد و بازدهی دام به مقادیر زیاد مصرف می‌شوند (فقیهی، ۱۳۸۹).

مترونیدازول یک داروی پر مصرف است که به گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها به نام نیتروایمیدازول تعلق دارد. این دارو در درمان و پیشگیری از عفونت‌های متعددی که عامل بیماری‌زای آنها یک باکتری بی‌هوازی یا پروتوزوا باشد، تجویز می‌شود (فاطمی ۱۳۹۱).

این باکتری معمولاً در فضای داخل و بسته بدن که اکسیژن وجود ندارد (مانند لثه، حفره لگنی و شکمی مانند روده‌ها) ایجاد عفونت می‌کنند.

تجویز این دارو برای مبارزه و از بین بردن باکتری‌ها و میکروارگانیسم‌هایی که باعث عفونت در دستگاه تولید مثل، دستگاه گوارش، پوست، واژن و سایر قسمت‌های بدن شده، صورت می‌گیرد. این دارو همچنین به همراه سایر داروهای ضد زخم برای درمان بسیاری از بیماری‌های زخم معده و نیز به عنوان پیشگیری از عفونت و پیش از جراحی‌های تناسلی و شکمی تجویز می‌شود (فقیهی، ۱۳۸۹).

از مزایای مترونیدازول مناسب بودن آن برای افرادی است که به پنی‌سیلین‌ها حساسیت دارند. مترونیدازول ساخت نوکلیئک اسیدها را در سلول‌های آمیب، باکتری و تریکوموناس مهار کرده باعث از بین رفتن و مرگ این سلول‌ها می‌شود. برخی گزارشات حکایت از آثار سوء مترونیدازول بر روی گونادوتروپین‌ها، تستوسترون، اسپرماتوژنز و دستگاه تناسلی نر دارد (فاطمی ۱۳۹۱).

در برخی موارد عوارض پوستی خفیف تا شدید، بی‌اشتهایی، عوارض گوارشی مانند اسهال، تهوع و استفراغ، سرگیجه، سردرد و تحریک‌پذیری عصبی و حس طعم فلزی در دهان دیده می‌شود.

شایان توجه است که تجویز خودسرانه یا طولانی مدت مقادیری بالای آنتی‌بیوتیک‌ها برای ایجاد غلظت مناسب در بیوفیلم جهت از بین بردن سلول‌های سسیل، در عمل باعث بروز عوارض جانبی ناخواسته و تأثیر بر روی سیستم کلیوی و کبدی خواهد شد (فاطمی ۱۳۹۱). همچنین لازم به ذکر

است که استرس اسکیداتیو ممکن است یک عامل مشترک در بیماری‌های کبدی با علل مختلف باشد (پارولا و روبینیو، ۲۰۰۱)، با توجه به این نکته که تاکنون مطالعه چندانی در رابطه با بررسی اثرات داروی مترونیدازول بر کبد و کلیه کبوتر صورت نگرفته است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی غلظت‌های متفاوت داروی مترونیدازول بر فاکتورهای بیوشیمیایی کبوتر می‌باشد.

مواد و روش کار:

قطعه کبوترهای بالغ مورد نیاز (صرف نظر از جنسیت) از فروشگاه‌های پرندگان اهلی واقع در سطح شهرستان شوشتر خریداری شد (وزن تقریبی کبوترها بین ۷۰۰ الی ۸۵۰ گرم بود). کبوترها در سه گروه تقسیم بندی شدند گروه شاهد (بدون دریافت مترونیدازول) گروه دریافت کننده ۲۵ میلی گرم به ازای هر گرم از وزن بدن داروی مترونیدازول گروه دریافت کننده ۵۰ میلی گرم به ازای هر گرم از وزن بدن داروی مترونیدازول شربت ۱۲۵ میلی گرم مترونیدازول با نام تجاری متروماکس خریداری شد. دوره تیمار ۷ روز در نظر گرفته شد. غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی (آب آشامیدنی) روزانه دو بار (هر ۱۲ ساعت یک بار)، و به کمک گاوژ بر اساس ۱ ml/kg به کبوترها خورانده شد. پس از اتمام دوره ۷ روزه تیمار کبوترها؛ خون به کمک سرنگ از ورید

بالی استخراج گردید. از نمونه‌های خون بخش سرم جدا و در فریزر قرار داده شدند جهت سنجش بیومارکرهای استرس اسکیداتیو سطوح سوپراکسید دیسموتاز، مالون دی آلدئید و کاتالاز مورد ارزیابی قرار گرفت و همچنین در این مطالعه جهت مشخص نمودن اثر مترونیدازول بر کبد، سطوح آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) و میزان گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) مورد بررسی قرار داده شد. بعد از آن پس از پایان روز ۱۴، نمونه خون از قلب کبوترها جهت اندازه گیری میزان کراتینین، BUN و اسید اوریک خون اخذ شد و به آزمایشگاه ارسال گردید. و همچنین مطالعه هیستوپاتولوژیک هم صورت گرفت

نتایج:

نتایج مربوط به شاخص های استرس

اکسیداتیو:

در پژوهش حاضر مشخص گردید که به دنبال افزایش غلظت دارو مترونیدازول بر میزان فعالیت کاتالاز نیز افزوده گردیده و هیچ نشانی از مهار کاتالاز توسط این دارو در تحقیق حاضر مشاهده نشده است.

سوپراکسید دیسموتاز:

نتایج بدست آمده بیانگر آن بود که دریافت

مترونیدازول در کبوترها سبب افزایش معنی دار سطح

آنزیم سوپراکسید دیسموتاز می شود.

مالون دی آلدهید:

نتایج بدست آمده بیانگر آن بود که دریافت

مترونیدازول در کبوترها سبب افزایش معنی دار سطح

آنزیم مالون دی آلدهید می شود.

نتایج مربوط به میزان تغییرات بیومارکرهای نکرور**کبدی**

در پژوهش حاضر نتایج نشان می دهد که

غلظت با میزان فعالیت این آنزیم ها به صورت وابسته

به غلظت مترونیدازول، در سرم خون کبوترها

افزایش معنی داری را نشان می دهد.

فاکتورهای کلیوی

نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر بیانگر آن

بود که دریافت مترونیدازول با دوز ۵۰ میلی گرم به

ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در کبوترها سبب

افزایش معنی دار سطح اوریک اسید می شود.

نتایج هیستوپاتولوژی

بررسی هیستوپاتولوژی بافت کبد در گروهها

نشان داد که در گروه مسمومیت با مترونیدازول با

دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم، سلوهای کبدی دچار

نکرور خفیف بودند.

بحث و نتیجه گیری:

با بررسی منابع و مقالات مشخص شد که

مطالعه چندانی در رابطه با تاثیر داروی مترونیدازول

بر تغییرات هیستوپاتولوژیک، آنزیم های کبدی،

شاخص های استرس اکسیداتیو و فاکتورهای کلیوی

کبوترها صورت پذیرفته است نتایج بدست آمده در

مطالعه حاضر بیانگر آن بود که داروی مترونیدازول

به صورت وابسته به دوز سبب بروز ضایعاتی نظیر

پرخونی و نکروز در کبد و آتروفی گلومرونفریت در

بافت کلیه می شود. در واقع نتایج بدست آمده در

مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه مداوم با داروی

مترونیدازول به ویژه با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر

کیلوگرم از وزن بدن، سبب بروز ضایعات بافت

شناسی در کبد و کلیه کبوترها می شود.

نتیجه گیری نهایی:

نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر حاکی از عوارض

و اثرات مخرب ناشی از مواجهه با داروی مترونیدازول به

صورت وابسته به دوز بود (دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر

کیلوگرم از وزن بدن). این نتایج نشان داد که داروی

مترونیدازول بر شاخص های استرس اکسیداتیو نظیر مالون

دی آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز اثر معنی داری

دارد. شاخص های کلیوی نیز با مواجهه با مترونیدازول دچار

تغییرات معنی داری شدند. مترونیدازول بر فاکتورهای

کلیوی نظیر تاثیر معنی داری داشت و سبب افزایش معنی

دار کراتینین، اسید اوریک و BUN شد. داروی مترونیدازول

بر بافت کبد و کلیه نیز اثرات مخربی داشت. به نحوی که

استفاده از این دارو سبب نکروز کبدی و گلومرونفریت کلیه

شد. بنابراین جهت استفاده از داروی مترونیدازول در درمان

بیماری های کبوتر می توان از دوز پایین تر ۲۵ میلی گرم به

ازای هر کیلوگرم از وزن بدن استفاده نمود که عوارض جانبی

بسیار محدود تری نسبت به دوز ۵۰ میلی گرم دارد. با این

حال، جهت مشخص نمودن عوارض این ترکیب دارویی بر

بافت های بدن و راه های کنترل و ترمیم این عوارض، انجام

مطالعات گسترده تر ضروری می باشد.

منابع:

۱. اصول زاده ر، سلطانی الوار م، پدرام ب. ۱۳۹۸. بررسی هیستوپاتولوژیک کبد به دنبال تجویز داروهای آسپرومازین و زایلازین به عنوان پیش داروی بیهوشی در کبوتر، دوفصلنامه علمی پژوهشی هیستوپاتولوژی دامپزشکی، ۷ (۳): ۶۱-۷۰.
۲. برکی تبار ص، پیغان ر، راضی جلالی م. ۱۳۹۸. بررسی تاثیر داروهای مترونیدازول و لوامیزول به صورت خوراکی و حمام بر برخی آنزیم ها و پروتئین های پلاسمای خون ماهی کپور معمولی، نشریه دامپزشکی ایران، ۱۵ (۱): ۵-۱۴.
۳. بهزادی منش ش. ۱۳۹۹. شناسایی فون پرندگان و بررسی الگوی پراکنش آنها در پارک جنگلی شهید باهنر اراک، پنجمین همایش ملی پژوهشی توسعه و ترویج در کشاورزی، منابع طبیعی پایدار و محیط زیست، جیرفت، ۱-۱.
۴. توکلی، هادی و چاکری بیرجندی، حسین و سالارپور، رضوان، ۱۳۹۶، گزارش وقوع همزمان کاندیدیازیس و تریکوموناس در کبوتر: علایم درمانگاهی، کالبدگشایی و آثار بیماری بر کارایی پرنده، یازدهمین کنگره دانشجویان دامپزشکی ایران، بابل، ۱-۱.
۵. دهقان م. ح، مجیدپور ع. ۱۳۸۴. اثر مترونیدازول در کاهش سطح لیپیدهای خون، مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل، ۵ (۳): ۲۳۵-۲۴۰.
۶. حیدرپور م. ۱۳۹۸. خون شناسی دامپزشکی، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، چاپ اول، ۱-۲۰.
۷. روث د، دیوید ام، جاناتان ب. ۱۳۹۱. ایمونولوژی رایت، انتشارات ارجمند، مترجمین: فتح الله (ی): ع، خدایی م، ناظر م، ولایی ه. ۱-۲-۱۲.
۸. مقربیان ن، خاکساری م، بلادی نژاد س، گرمایی ب، اسدپور ا. ۱۴۰۰. بهبود سمیت کلیوی و کبدی ناشی از سیس پلاتین توسط پالماتین در موش های صحرایی نر، ۱-۱.
۹. موسوی م، عابدی غ، جهاننده ع، حصارکی س. ۱۳۹۸. تغییرات هیستوپاتولوژی و آنزیمهای سرم بهوسیله پروپوفول در ترکیب با داروهای پیشبیهوشی در کبوتر اهلی، مجله جراحی دامپزشکی ایران ۱۴ (۲): ۱-۱.
۱۰. مهید امیر س. ع. ۱۳۸۷. هماتولوژی عملی، چاپ چهارم، تهران، نشر اشراقیه، ص ۱۶۶-۱۵۳.
۱۱. لطفی ف، اصغری ا، عابدی غ. ۱۳۹۴. مقایسه بالینی و هیستوپاتولوژی متامیزول و میدازولام به عنوان داروی پیش بیهوشی در کبوتر، آسیب شناسی درمانگاهی دامپزشکی (دامپزشکی تبریز)، ۳۱۷-۳۲۶.
12. AbdRabou MA, Alrashdi BM, Alruwaili HK, Elmazoudy RH, Alwaili MA, Othman SI, Alghamdi FA, Fahmy GH. Exploration of Maternal and Fetal Toxicity Risks for Metronidazole-Related Teratogenicity and Hepatotoxicity through an Assessment in Albino Rats. *Toxics*. 2023 Mar 25;11(4):303. doi: 10.3390/toxics11040303. PMID: 37112529; PMCID: PMC10141390.
13. Adiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of Appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 910.
14. Ajiji P., Uzunali A., Ripoche E., Vittaz E., Vial T., Maison P. Investigating the efficacy and safety of metronidazole during pregnancy; A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X. 2021;11:100128.
15. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 01;44(1):79-86.

16. Andersson RE, Meta analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis, *Br J surg* 2004; 91: 28-37.
17. Annaheim D, Vogler BR, Sigrist B, Vögtlin A, Hüsey D, Breitler C, Hartnack S, Grund C, King J, Wolfrum N, Albini S. Screening of Healthy Feral Pigeons (*Columba livia domestica*) in the City of Zurich Reveals Continuous Circulation of Pigeon Paramyxovirus-1 and a Serious Threat of Transmission to Domestic Poultry. *Microorganisms*. 2022 Aug 17;10(8):1656. doi: 10.3390/microorganisms10081656. PMID: 36014074; PMCID: PMC9412584.
18. Armet AM, Deehan EC, O'Sullivan AF, Mota JF, Field CJ, Prado CM, et al.. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2022; 30(6): 764–85.
19. Boronat A, Rodriguez-Morato J, Serreli G, Fito M, Tyndale RF, Deiana M, et al.. Contribution of biotransformations carried out by the microbiota, drug-metabolizing enzymes, and transport proteins to the biological activities of phytochemicals found in the diet. *Adv Nutr* 2021; 12(6): 2172–89
20. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA., American Society of Health-System Pharmacists. Infectious Disease Society of America. Surgical Infection Society. Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 01;70(3):195-283.
21. Brauner A, Fridman O, Gefen O, Balaban NQ. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Apr;14(5):320-30.
22. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter (2002). "Leukocyte functions and percentage breakdown". *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). New York: Garland Science. ISBN 0-8153-4072-9.
23. Chong C.Y.L., Orr D., Plank L.D., Vatanen T., O'Sullivan J.M., Murphy R. Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Inulin with Metronidazole in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) *Nutrients*. 2020;12:937.
24. Christensen JJ, Arnesen EK, Andersen R, Eneroth H, Erkkola M, Hoyer A, et al.. The Nordic Nutrition Recommendations 2022 – principles and methodologies. *Food Nutr Res* 2020; 64: 4402. doi: 10.29219/fnr.v64.4402
25. Daniels, V. G. , Wheeler, P. R. , & Burkitt, H.G. (1979). *Functional histology: A text and colour atlas*. Edinburgh: Churchill Livingstone. ISBN 0-443-01657-7.
26. D'iakova AM, Stefani NV, Andreev VG, Pavlov VV. Funktsiia pochek pri radiosensibilizatsii metronidazolom [Kidney function during radiosensitization with metronidazole]. *Med Radiol (Mosk)*. 1984 Aug;29(8):16-20. Russian. PMID: 6472068.
27. Eguchi A., Mizukami S., Nakamura M., Masuda S., Murayama H., Kawashima M., Inohana M., Nagahara R., Kobayashi M., Yamashita R., et al. Metronidazole enhances steatosis-related early-stage hepatocarcinogenesis in high fat diet-fed rats through DNA double-strand breaks and modulation of autophagy. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2022;29:779–789.
28. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald CL, Schneider A, Srinivasan A., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Mar 07;63(9):194-200.
29. Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int*. 2015 Feb;35(2):335-43.
30. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1836-46. [
31. Goodman D.A; Goodman C.B; MONK J.S. Use of the newtrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis: *Am surg*. 1995, 257-259.
32. Gosselin R, Hawes E, Moll S, Adcock D. Performance of various laboratory assays in the measurement of dabigatran in patients receiving therapeutic doses: a prospective study based on peak and trough plasma levels. *Am J Clin Pathol*. 2014 Feb;141(2):262-7.

33. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Oct;17(10):602-8.
34. Handin, Robert I.; Samuel E. Lux; Thomas P. Stossel (2003). *Blood: Principles and Practice of Hematology* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. p. 471. ISBN 978-0-7817-1993-3. Retrieved 2013-06-18.
35. Hashemnia M, Javedani M, Nikoosafat Z, Abdoli Jamoor S. Study of Hematological, Biochemical and Histopathological Changes Due to Long-Term Administration of Ketamine in Rat. *JRUMS* 2018; 17 (7) :639-656.
36. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jan;23(1):397-401.
37. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis : A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019 Mar;48(3):239-247.
38. Jafarinia B, Delpisheh A, Soleimany A, Sayehmiri K. The effect of Metronidazole on reducing blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Tehran Univ Med J* 2016; 74 (1) :58-62.
39. Khalil WK, Mahmoud MA, Zahran MM, Mahrous KF. A sub-acute study of metronidazole toxicity assessed in Egyptian Tilapia zillii. *J Appl Toxicol*. 2007 Jul-Aug;27(4):380-90. doi: 10.1002/jat.1217. PMID: 17265432.
40. Ko YY, Jeong YH, Lim DY. Influence of Ketamine on Catecholamine Secretion in the Perfused Rat Adrenal Medulla. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008; 12 (3): 101-9.
41. Kubota T, Anzawa N, Hirota K, Yoshida H, Kushikata T, Matsuki A. Effects of ketamine and pentobarbital on noradrenaline release from the medial prefrontal cortex in rats. *Can J Anaesth* 1999; 46 (4): 388-92.
42. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 01;50 Suppl 1:S16-23.
43. Loomans JJ, Lock J, Peters M, Leebeek FW, Cnossen MH, Fijnvandraat K. [Haemophilia]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A7357.
44. Lynch TJ. Choosing optimal antimicrobial therapies. *Med Clin North Am*. 2012 Nov;96(6):1079-94.
45. Mahajan A., Taliun D., Thurner M., Robertson N.R., Torres J.M., Rayner N.W., Payne A.J., Steinthorsdottir V., Scott R.A., Grarup N., et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat. Genet*. 2018;50:1505–1513. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6.
46. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
47. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz JJ, Prince JM. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jan;18(1):1-76.
48. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):987-994.
49. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*. 2017 Nov;37(11):1415-1431.
- ۱۷ 50. Myhrstad MCW, Wolk A. Antioxidants and phytochemicals - a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr Res*. 2023 Dec 1;67. doi: 10.29219/fnr.v67.10324. PMID: 38084155; PMCID: PMC10710867.
51. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):382-95.

52. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 428 gram-positive and -negative anaerobic bacteria to Bay y3118 compared with their susceptibilities to ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole, piperacillin, piperacillin-tazobactam, and cefoxitin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Aug;37(8):1649-54.
53. Patel P, Wermuth HR, Calhoun C, et al. Antibiotics. [Updated 2023 May 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443>.
54. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):1930-47.
55. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):864-70.
56. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;11(2):123-30.e1.
57. Sarmadian H, Zarinfar N, Fani A, Mousavi F M, Didgar F, Khaki M, et al . Effect of metronidazole on amount of blood's lipids of hyperlipidemia people. *J Arak Uni Med Sci* 2008; 11 (3) :63-69.
58. Sarmast shoshtari MH, Askarpour SH, Alamshah M, Elahi A. Diagnostic value of Quantitative crp measurement in patient with acute Appendicitis, *Pak J Med Sci* July-September 2006; 22: 300-303.
59. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):735-43.
60. Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, et al.. Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *J AOAC Int* 2019; 102(5): 1397–400.
61. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):147-59.
62. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., Basit A., Chan J.C.N., Mbanya J.C., et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
63. Sy SK, Zhuang L, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibiotic dose optimization. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(1):93-114.
64. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 2017 Sep 01;177(9):1308-1315.
65. van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr*. 2018 Jan;6(1): 1-1.
66. van Schalkwyk J, Yudin MH., INFECTIOUS DISEASE COMMITTEE. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Mar;37(3):266-274.
67. Varacallo M, Chakravarty R, Denehy K, Star A. Joint perception and patient perceived satisfaction after total hip and knee arthroplasty in the American population. *J Orthop*. 2018 Jun;15(2):495-499.
68. Varacallo MA, Herzog L, Toossi N, Johanson NA. Ten-Year Trends and Independent Risk Factors for Unplanned Readmission Following Elective Total Joint Arthroplasty at a Large Urban Academic Hospital. *J Arthroplasty*. 2017 Jun;32(6):1739-1746.
69. Varacallo M, Luo TD, Johanson NA. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 4, 2023. Total Knee Arthroplasty Techniques. 1: 1-1.
70. Vujkovic M., Keaton J.M., Lynch J.A., Miller D.R., Zhou J., Tcheandjie C., Huffman J.E., Assimes T.L., Lorenz K., Zhu X., et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat. Genet*. 2020;52:680–691. doi: 10.1038/s41588-020-0637-y.

71. Yuan S, Xu F, Li X, Chen J, Zheng J, Mantzoros CS, Larsson SC. Plasma proteins and onset of type 2 diabetes and diabetic complications: Proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analyses. *Cell Rep Med.* 2023 Sep 19;4(9):101174. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101174. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37652020; PMCID: PMC10518626.
72. Weir CB, Le JK. Metronidazole. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>
73. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother.* 2000 Feb;34(2):255-
74. Zemanova N., Lněničková K., Vavrečková M., Anzenbacherova E., Anzenbacher P., Zapletalova I., Hermanova P., Hudcovic T., Kozakova H., Jourova L. Gut microbiome affects the metabolism of metronidazole in mice through regulation of hepatic cytochromes P450 expression. *PLoS ONE.* 2021;16:e0259643.
75. Zheng J., Haberland V., Baird D., Walker V., Haycock P.C., Hurlle M.R., Gutteridge A., Erola P., Liu Y., Luo S., et al. Phenome-wide Mendelian randomization mapping the influence of the plasma proteome on complex diseases. *Nat. Genet.* 2020;52:1122–1131.
76. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151

Investigating the effects of oral administration of metronidazole on the biochemical factors of pigeon blood

Masoud Soltani Alvar^{1*}, Mohammad Reza Soroush², Mohammad Hossein NaserBakht²,
Hamid Reza Shabani²

1 - Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture and Veterinary Medicine, Shushtar Branch,
Islamic Azad University, Shushtar, Iran

2- Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Shushtar Azad University, Shushtar,
Iran

*Corresponding author: Soltanialvar@gmail.com

Abstract

Metronidazole is one of the common antibiotics in the treatment of pigeons. However, unprincipled use of this drug causes lesions in pigeons. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effects of oral administration of metronidazole on the biochemical factors of pigeon blood. For this purpose, 30 pieces of adult pigeons (regardless of gender) were purchased from domestic bird stores located in Shushtar city. The pigeons were divided into three groups, including the control group (without receiving metronidazole), the group receiving 25 mg per gram of metronidazole drug body weight, and the group receiving 50 mg per gram of metronidazole drug body weight. Then blood samples were taken to measure oxidative stress indices (malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase), liver enzymes (AST, ALT and ALP), and kidney indices (uric acid, creatinine and BUN). Then, to further evaluate the side effects of metronidazole, kidney and liver samples were taken. Finally, the obtained data were statistically analyzed. The results obtained in the present study indicated that oral administration of metronidazole in pigeons caused a significant increase in the levels of malondialdehyde, catalase and superoxide dismutase enzymes ($P<0.05$). Metronidazole drug dose-dependently (dose of 50 mg per kg of body weight) caused a significant increase in AST and ALT ($P<0.05$). However, changes in AST and ALT enzymes in the group receiving a dose of 25 mg per kilogram of body weight were not significantly different from the control group ($P<0.05$). Metronidazole drug dose-dependently (dose of 50 mg per kg of body weight) caused a significant increase in uric acid, BUN and creatinine levels ($P<0.05$). However, the changes in uric acid and creatinine levels in the group receiving a dose of 25 mg per kilogram of body weight were not significantly different from the control group ($P<0.05$). Histopathological examination revealed that metronidazole dose-dependently (dose of 50 mg per kilogram of body weight) causes necrosis, hyperemia and enlargement of the hepatic artery as well as renal glomerulonephritis. According to the results of this study, it was found that a dose of 50 mg of metronidazole causes several side effects in pigeons and low doses such as 25 mg should be used to benefit from the medicinal properties of metronidazole. However, in order to determine all the advantages and disadvantages of metronidazole, it is necessary to conduct more studies.

Keywords: Antibiotic, Metronidazole, Pigeon