Basrah Journal of Veterinary Research,Vol.17, No.3,2018
Proceeding of 6th International Scientific Conference,College of Veterinary Medicine
University of Basrah,Iraq

التغيرات المرضية السمية المحدثة بالسبروفلوكساسين في كبد وكلية افراخ الدجاج

محمد غسان سعيد * , يمامة زهير صالح العبدلي **
* فرع الامراض وامراض الدواجن، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق
** فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والادوية ، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق
Corresponding Author e .mail: yalabdali@yahoo.com

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة بحث التأثير السمي الحاد للسبروفلوكساسين في نسيج الكبد والكلية وعلاقتها ببعض المتغيرات الكيموحيوية الخاصة بهذه الاعضاء في افراخ الدجاج حيث ادى اعطاء السبروفلوكساسين بجرعة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم حقنا بالخلب ولمرة واحدة فقط بعد ٢٤ ساعة الى إحداث تغيرات معنوية في قياسات الفسفور والكالسيوم وكلا من انزيمي ALT و AST في مصل الدم فضلا عن تسجيل تثبيط لأنزيم الكولين استريز في دم ودماغ افراخ الدجاج، وللتأكد من نتائج القياسات الكيموحيوية أجريت الفحوصات المرضية النسيجية للكبد والكلية إذ اظهرت كبد الأفراخ المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم تغيرات طفيفة تمثلت باحتقان الاوعية الدموية أما الكلية فأظهرت تنكس فجوي طفيف للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية أما عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم فكانت التغيرات المرضية أشد وتمثلت بتنكس ونخر الخلايا الكبدية وتوسع الجيبانيات وظهر في الكلية تورم خلوي ونخر بعض الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية فضلا عن ارتشاح بعض الخلايا الالتهابية. اظهرت قراءة الأس الهيدروجيني للمصل والدماغ عند المعاملة بجرعة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم وعند المقارنة مع مجموعة السيطرة انخفاض معنويا في الباها وانعكس هذا التأثير على تثبيط خميرة الاستيل كولين في الدم والدماغ.

نستنتج من هذه الدراسة وجود تأثير سمي للسبروفلوكساسين بالجرع المرتفعة على نسيج الكلية والكبد في افراخ الدجاج.

المقدمة

المضادات الحياتية هي مواد مشتقة تؤثر على انواع مختلفة من البكتريا من خلال ايقاف او تثبيط نموها وبالتالي استخدامها في علاج الانواع الحساسة ومنها الكوينولينات وهي مضادات مصنعة تستعمل لعلاج مختلف انواع الاخماج وتعمل من خلال تثبيط صناعة الحامض النووي DNA ويعتبر السبروفلوكساسين احد اعضاء عائلة الكوينولينات (١) حيث يعمل من خلال ايقاف تكاثر البكتريا بواسطة تثبيط انتاج واصلاح الحامض النووي DNA (٢). الكوينولينات المفلورة من ضمن الادوية التي لها تأثيرات جانبية عديدة في الجرع العلاجية (٣) واحد اهم هذه التأثيرات هو التسمم الكبدي واليرقان وارتفاع مستوى البيلروبين وزيادة انزيمات Alanine Transaminase (ALT) و Aspartate Transaminase (AST) واطالة زمن تخثر الدم و الاعتلال الكلوي والتأثيرات العصبية وزيادة سكر الدم والاسهال وفقر الدم وغيرها من الاعراض الجانبية (٤,٥) وتعد

التأثيرات على الكلية من ضمن اهم التاثيرات الجانبية للدواء (٧,٦) واظهرت دراسة اجريت على الفئران ان اعطاءها السبروفلوكساسين داخل الخلب بجرعتين منفردة ١٠ و١٠٠ ملغم /كغم ادى الى زيادة مستويات الاكسدة الفوقية للدهون في الكبد والكلية (٨) كما تبين في بحث اجري على الفئران ان السبروفلوكساسين له تأ ثير على السلوك العصبي لها (٩) وسجلت احدى الدراسات تأثيرات سمية لعقار السبروفلوكساسين بالجرع العالية على مستوى السلوك العصبي والنشاط الحركي للافراخ داخل الميدان المفتوح فضلا عن بعض التداخلات الدوائية المسجلة (١٠).

هناك العديد من الدراسات حول سلامة استخدام عقار السبروفلوكساسين في جرعه العلاجية في الانسان وبعض الحيوانات ولكن ولمحدودية الدراسات المسجلة عن سمية السبروفلوكساسين في افراخ الدجاج فقد ارتأينا في هذه الدراسة التحري عن التأثير السمي المرضي للسبروفلوكساسين في الكبد والكلية للدجاج من حيث ملاحظة التغيرات المرضية العيانية والنسيجية وكذلك قياس مستوى انزيمات ALT و AST و Acetylcholin esterase (Ach) لمعرفة مدى تأثر خلايا الكبد وكذلك قياس مستوى الفسفور والكالسيوم في الدم لعلاقتها بالأذى الحاصل في الكلية.

المواد وطرائق العمل

الحيوانات المستخدمة: استخدمت في هذه التجربة افراخ دجاج لحم محلي عدد ١٨ بعمر ٢-٣ اسبوع ربيت في بيت الحيوانات وغذيت بالعلف المركز طوال فترة التجربة.

التجارب: التسمم الحاد

استخدم السبروفلوكساسين بشكل مسحوق حصل عليه من الشركة العامة لصناعة الادوية والمستلزمات الطبية، سامراء، العراق وتمت إذابته بشكل كامل بالماء المقطر حسب حجم الجرعة الذي بلغ ٥ مل/كغم. قسمت الافراخ في هذه التجربة عشوائيا الى ثلاثة مجاميع كل مجموعة مكونة من ٦ افراخ وحقنت المجموعة الاولى بالسبروفلوكساسين بجرعة واحدة ٢٠٠ ملغم/كغم بالتجويف الخلبي i.p وحقنت المجموعة الثانية ايضا بجرعة مفردة وهي ٤٠٠ ملغم/كغم بالتجويف الخلبي بينما اعتبرت المجموعة الثالثة مجموعة سيطرة اعطيت الماء المقطر فقط، وبعد انتهاء مدة ٢٤ ساعة على بدء اعطاء العلاج قتلت الافراخ بقطع الوريد الوداجي لغرض جمع الدم وفصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/ الدقيقة لمدة ربع ساعة لغرض استخدام هذا المصل في قياس انزيمي AST و ALT والكالسيوم والفسفور وتمت القياسات باستخدام عدة قياس خاصة Kit (22، ٢٣).

بعدها تم اجراء الصفة التشريحية للافراخ المقتولة وملاحظة التغيرات المرضية العيانية للكبد والكلية ثم وضعت العينات في محلول الفورمالين الدارئ لغرض عمل المقاطع النسيجية حسب طريقة (١١).

التحليل الاحصائي:

حللت النتائج باستخدام برنامج SPSS واستخدم اختبار تحليل التباين Analysis of variance ثم اخضعت النتائج لاختبار الفرق المعنوي الادنى في حالة اختبار مجموعتين، وقد حللت النتائج باختبار t-test.

النتائج

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي لقياس انزيمي AST و ALT في مصل الدم للأفراخ المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم وجود زيادة معنوية في تركيزهما عند المقارنة مع مجموعة ٢٠٠ ملغم/كغم ومجموعة السيطرة بينما لم تحدث جرعة ٢٠٠ ملغم/كغم تغيير معنوي في تركيز انزيمي AST و ALT عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم.

كما ارتفع تركيز الكالسيوم معنويا في المصل عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة مع المجموعة المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم ومجموعة السيطرة، بينما لم تحدث جرعة ٢٠٠ ملغم/كغم اي تغيير معنوي في تركيز الكالسيوم مقارنة مع المجموعة المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم ومجموعة السيطرة،كما ازداد تركيز الفوسفور معنويا في المصل عند المعاملة بجرعتي ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم عند المقارنة بينهما وبين مجموعة السيطرة (جدول رقم ١)، وعند ملاحظة قيم التغيير في الأس الهيدروجيني في البلازما وجد عدم وجود تغيير معنوي عند المعاملة بجرعتي ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم عند المقارنة بينهما وبين مجموعة السيطرة بينما لوحظ وجود انخفاض معنوي في قراءة الأس الهيدروجيني للدماغ عند المقارنة بينهما ومجموعة السيطرة (جدول رقم ٢).

يظهر الجدول (رقم ٣) النسبة المئوية لتثبيط خميرة الاستيل كولين حيث تبلغ نسبة التثبيط في البلازما عند المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم ٨.٤% بينما جرعة ٤٠٠ ملغم/كغم بلغت ١٦.٦% في حين كانت النسبة المئوية للتثبيط في الدماغ ٢٢.٦٣% عند المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم بينما كانت النسبة المئوية ٢٢.٢٢% عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم.

جدول رقم (١):- يوضح بعض التراكيز الكيموحيوية في دم الافراخ المعاملة بجرعة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم لمرة واحدة.

القياسات الكيموحيوية	افراخ مجموعة السيطرة	افراخ معاملة بجرعة 200ملغم/كغم	افراخ معاملة بجرعة 400ملغم/كغم
ALT u/l	0.5± 12	5±16	3±*35
AST u/l	3±18	2.3±52	4.1±*30
الكالسيوم Mg/l	2±6.4	1.1±8.72	2.3±*8.2
الفسفور Mg/dl	0.5±4.7	0.95±*9.97	1±*10.18

القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي لستة افراخ/ مجموعة
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال 5 0.0> p

جدول رقم (٢):- جدول يوضح قيم التغير في pH البلازما والدماغ عند المعاملة بجرعة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم.

المعاملة	السيطرة	جرعة 200ملغم/كغم	جرعة 400 ملغم/كغم
PHΔ في المصل	٠.٠٢ ± 0.6	0.1 ± 0.55	٠.٠٨ ± 0.5
PHΔ في الدماغ	٠.٠٦ ± 0.27	٠.٠٨±*0.99	٠.١±* 0.21

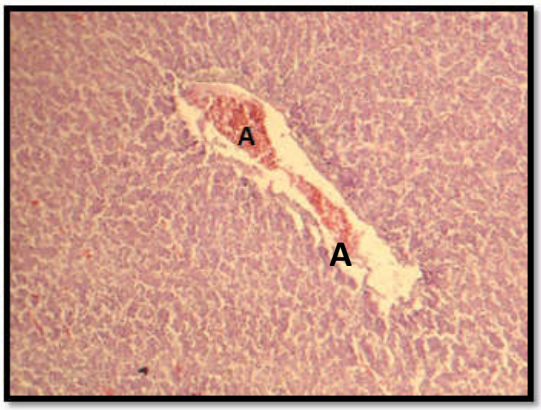
القيم تمثل المعدل ± الخطا القياسي لستة افراخ/ مجموعة
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة ومجموعة ٢٠٠ ملغم/كغم عند مستوى احتمال 5 0.0> p.

جدول رقم (٣):-يمثل النسبة المئوية لتثبيط الكولين استريز في بلازما دم ودماغ الافراخ.

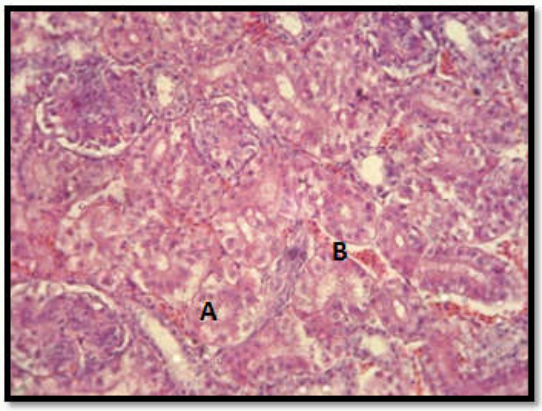
الجرع	% للتثبيط في البلازما	% للتثبيط في الدماغ
200 ملغم/كغم	%8.4	%29.63
400 ملغم/كغم	%16.6	%22.22

للتأكد من نتائج القياسات الكيموحيوية تم اجراء الفحوصات النسيجية للكبد والكلية للافراخ المعاملة بالسبروفلوكساسين، إذ ادى حقن جرعة ٢٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بالتجويف الخلبي لمرة واحدة فقط الى وجود احتقان في الاوعية الدموية البابية والمركزية (الشكل ١) أما الكلية فأظهرت تنكس فجوي طفيف للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية ووجود النزف بين النبيبات (الشكل ٢)، أما عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم فكانت التغيرات المرضية أشد وتمثلت بالتنكس والنخر التجلطي للخلايا الكبدية وتوسع الجيبانيات وارتشاح بعض الخلايا الالتهابية وخاصة المغايرات (الشكل ٣) وظهر في الكلية تورم خلوي ونخر بعض الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية فضلا عن ارتشاح بعض الخلايا الالتهابية (الشكل ٤). أشارت قيم التغيير في الاس الهيدروجيني للمصل عند المعاملة بجرعة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم الى وجود انخفاض معنوي في الاس الهيدروجيني للدماغ عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم بينما لم يحدث تغير معنوي في الاس الهيدروجيني للمصل عند اعطاء جرعة ٢٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة ٤٠٠ ملغم/كغم.

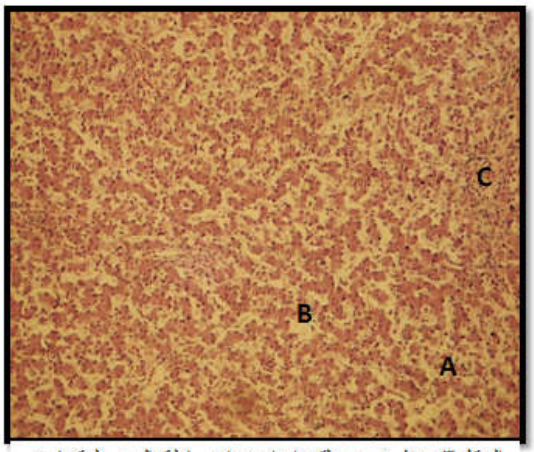
نستنتج من هذه الدراسة وجود تأثير سمي للجرع العالية من السبروفلوكساسين في نسيج الكلية والكبد في افراخ الدجاج.



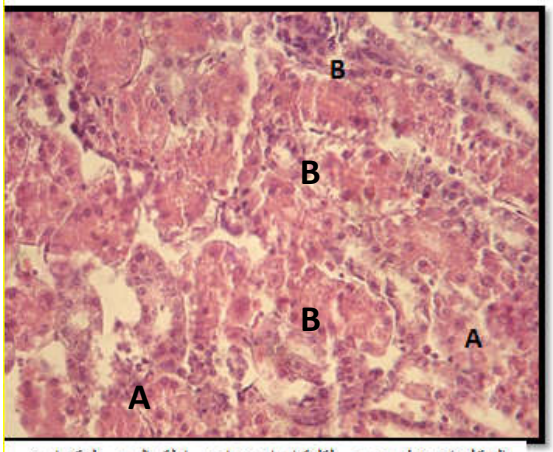
الشكل ١: مقطع نسيجي لكبد افراخ دجاج معاملة بالسيروفلوكساسين بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم يظهر احتقان الوريد المركزي وعدم انتظام الجيبانيات (A). صبغة H&E 105X .



الشكل ٢: مقطع نسيجي لكلية افراخ دجاج معاملة بالسيروفلوكساسين بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم يظهر تنكس فجوي للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية (A) ووجود النزف بين النبيبات (B) . صبغة H&E 195X .



الشكل ٣: مقطع نسيجي لكبد افراخ دجاج معاملة بالسيروفلوكساسين بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم يظهر تنكس والنخر التجلطي للخلايا الكبدية (A) وتوسع الجيبانيات (B) وارتشاح بعض الخلايا الالتهابية (C). صبغة H&E 105X .



الشكل ٤: مقطع نسيجي لكلية افراخ دجاج معاملة بالسيروفلوكساسين بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم يظهر تورم خلوي والنخر التجلطي بعض الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية (A) وارتشاح بعض الخلايا الالتهابية (B) . صبغة H&E 205X .

المناقشة

ان اعطاء اي نوع من المركبات الدوائية للانسان اوالحيوان يؤدي ذلك لتعامل الجسم معها بشكل يقلل من تأثيرها السمي وعادة مايكون الكبد والكلى لهما التأثير الاكبر في ازالة التأثير السمي بطرح هذه المواد خارج الجسم وتقليل مستواها في الدم، وعليه فان اعطاء الادوية يؤدي لتعامل الجسم معها بشكل مختلف بحيث تبدأ هذه الادوية باظهار اعراض جانبية ومرضية على الجسم بشكل عام و الكبد والكلية بشكل خاص عند الاعطاء بجرع عالية (١٢).

وجد في هذه الدراسة ان اعطاء جرعة مفردة من السبروفلوكساسين للافراخ بقيمة ٢٠٠ و٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم الى احداث تأثير واضح على انزيمات الكبد AST وALT تمثل بزيادة تركيز الانزيمات في البلازما وربما يفسر ذلك الى وجود اذى للخلايا الكبدية نتيجة استخدام العلاج (١٠) حيث ان زيادة فعالية انزيمات الكبد تشير لتحطم حديث لخلايا الكبد في الدجاج ولكن لا يعطي معلومات عن وظيفة الخلية الكبدية (١٤,١٣) وتتفق هذه النتيجة مع بحث اخر سجل تثبيط في انزيمات الكبد وانخفاض في فعالية انزيمات الكبد AST و ALT وذلك عند استخدام جرع عالية في الفئران (٢٠) وقد اختلفت هذه النتيجة عن الباحث (٩) إذ سجل انخفاض انزيم ALT عند اعطاء الفئران جرعة ٢٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخلب ويعزى سبب الاختلاف الى اختلاف نوع الحيوان والطبيعة الكيموحيوية لكل نوع او عدم وجود تلف في اكباد الفئران وربما اختلاف حجم الجرعة.

ان النتائج التي حصلنا عليها بواسطة الفحص النسجي المرضي لكبد وكلية الأفراخ المعاملة بجرعة ٢٠٠ ملغم/كغم أظهرت عدم وجود تغيرات مرضية شديدة وقد يعزى ذلك للجرعة القليلة المعطاة للسبروفلوكساسين وكفاءة عملية إزالة السمية بالكبد والطرح بالكلية، أما عند المعاملة بجرعة ٤٠٠ ملغم/كغم فظهرت التغيرات المرضية بشكل اشد وتمثلت بالنخر التجلطي للخلايا الكبدية والخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية مع ارتشاح الخلايا الالتهابية على شكل بؤر وخاصة المغايرات كآلية دفاعية للحد من النخر (١٩) وقد يعزى ذلك للجرعة العالية المعطاة نسبيا وصعوبة ازالتها وطرحها، السموم والخلايا الكبدية المتنخرة أو الميتة تفرز الخمائر الحالة ولذلك يمتد التنخر في نسيج الكبد، إن الاختلاف في الفترة الزمنية لحدوث التنخر يعود لعدة عوامل مثل كمية وانتشار خميرة سايتوكروم Cytochrom-P450 في الكبد وكذلك عملية أكسدة الدهون وإفراز الصفراء وغيرها (٢١)، أما عند قياس مستوى الكالسيوم والفسفور في البلازما لوحظ ان مستوياتهما قد ازدادت معنويا وترافق ذلك مع الجرع المعطاة ٢٠٠ و٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم وبجرعة مفردة، وذلك يعطي مؤشر للأذى الكلوي حيث تشير المصادر الى ان زيادة مستوى الكالسيوم والفسفور تحصل بحالة التسمم الكلوي Nephrotoxicity إذ ان الكلية هي العضو المسؤول عن التوازن بمستوى الفسفور في الجسم كما ان الاذى الكلوي بحد ذاته يعمل على زيادة مستوى الكالسيوم في الدم (١٧)، وللتعرف على المزيد من المعلومات حول الجوانب المختلفة لتأثير الاذى الكبدي على متغيرات الجسم المختلفة فقد سجل تثبيط لنسبة الكولين استريز في البلازما والدماغ في الجرع المفردة ٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم ويعتقد ان السبب بذلك هو تأثر خلايا الكبد كون ان الانزيم يفرز من الكبد اوتأثر الوظيفة الكلوية وهذا يتفق مع عدة دراسات (١٥,١٩,٢٠) والتي تؤكد ان اذى

الخلايا الكبدية يترافق مع انخفاض فعالية الانزيم، إذ ان الكبد له تأثير بارز في ظهور اغلب العلامات السمية المتعلقة باعطاء الجرع العالية من السبروفلوكساسين وذلك يتفق مع الباحث (١٦) الذي اوضح ان للسبروفلوكساسين تأثير سمي على مستوى بعض المتغيرات الكيموحيوية في افراخ الدجاج.

نستنتج من هذه الدراسة ان اعطاء الجرع العالية او السمية من عقار السبروفلوكساسين ادت الى احداث تغيرات وظيفية ومرضية نسجية واضحة على الكبد والكلية تمت ملاحظتها من خلال اجراء الفحوصات الكيموحيوية والتقطيع النسجي المرضي للكبد والكلية.

TOXIC PATHOLOGICAL CHANGES INDUCED BY CIPROFLOXACIN IN LIVER AND KIDNEY OF CHICKS

M. G. Saeed *, Y. Z.S.Al-Abdaly**

* Department of Pathology and Poultry Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

** Department of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the acute toxic effect of ciprofloxacin on the liver and kidney tissue and its relation to some of the biochemical variables values in the chicks.

After 24 hours of giving a single dose of 200 and 400 mg / kg b.w of the ciprofloxacin intraperitoneally, there were significant changes in phosphor, calcium and both ALT and AST enzymes measurements and inhibition of cholinesterase in the blood and brain in the chicks. Also these treatments showed a significant change in the pH value as compared to control group. This effect was reflected in the inhibition of the blood and brain choline esterase.

To confirm these biochemical measurements, A histopathological examinations were performed which showed mild changes in the dose of 200 mg/kg b.w that represented by congestion of blood vessels of liver and vacuolar degeneration of epithelial cells lining renal tubules while in the dose of 400 mg/kg b.w the changes were more severe that represented by degeneration and necrosis

of hepatocytes, dilation of sinusoids, necrosis of epithelial cells lining renal tubules and infiltration of inflammatory cells.

This study concluded that the high dose of ciprofloxacin has a toxic effect on the liver and kidney tissues in chicks.

المصادر

1- **Papich MG**. Ciprofloxacin Pharmacokinetics in Clinical Canine Patients. J Vet Intern Med. 2017 Sep-Oct; 31(5): 1508–1513.

2- **Sweeney B, Vora M, Ulbricht C**. Evidence-Based Systematic Review of Dandelion (Taraxacum officinale) by Natural Standard Research Collaboration.2009; 79-93.

3- **Cahoy D R**. Treating the legal side effect of Cipro®: Are evaluation of compensation rules for government taking of patent right. Amer J. 2008; 40: 125-175.

4- **Lee C.B.a , Ha U-S.b , Yim S.H.b , Lee H.R.b ,Sohn D.W.b ,Han C.H.c and Cho Y.-H.b**. Does Finasteride Have a Preventive Effect on Chronic Bacterial Prostatitis? Pilot Study Using an Animal Model. Urol Int 2011;86: 204-209.

5- **Lee YS, Han CH, Kang SH, Lee S, Kim SW, Shin OR, Sim Y and Cho Y**. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. Int J Urol 2005;12:383–389

6- **Nicolle LE**. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol Clin North Am 2008; 35:1–12.

7- **Wagenlehner FM, Weidner W and Naber KG**. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. Curr Opin Urol 2009 ;19: 368–374.

8- **WEYERS A I, UGNIA L I, OVANDO H G AND GORLA N B**. Ciprofloxacin increases hepatic and renal lipid hydroperoxides levels in mice. BIO. 2002, 26(2): 225-228

9- **Mohamed Fk, Abachi FTand Al-baggou Bk**. Toxicity and neurobehavioral effect of ciprofloxacin in mice. Iraqi J pharm 2003; 3-1-5.

١٠-**العبدلي، يمامة زهير**. التأثيرات السمية للسبروفلوكساسين وتداخلاته مع بعض الادوية المسكنة في افراخ الدجاج.رسالة ماجستير كلية الطب البيطري جامعة الموصل ٢٠٠٣.

11- **Luna LG**. Manual of histological staining methods of the armed forces institute of pathology.3rd-ed.NEW York:Mac- Graw Hall book company; 1968:38-76.

12- **Domagola J M**. Stracture-activity and stricture side effect relationship for quinalon antibiotic. J Antimicrob chemother 1999; 33:685-706.

13- **Gabrial LD**. Toxic response of the liver. Inklaason. C.D, Amdur, M.O and Doll, J.(eds)., Castor and Doulls toxicology. Macmillan publishing C O., New York 1986. p.p.286-305.

14- **Alman RB**. Avian clinical pathology oraudiology, parasitic and infectious. Praceedings of Ame Ani Hosp Associn1979. IN.

15- **Sussman J L, Harel, MF, Oefner C, Goldman A , Toker L and Silman I**. Atomic structure of acetylcholine esterase from Torpedo Californica. aprototypic acetylcholin-binding protein. Science. 1991. Vol. 253, pp.872-879.

16- **Y. Z. Salih**. Toxic effect of ciprofloxacin on some biochemical variables in chicks. Iraqi Journal of Veterinary Sciences. 2010.24: 2: 137-141.

17- **Patricia A, Schenck, Dennis J, Chew Larry Allen N , and Thomas J**. DISORDER OF CALCIUM HYPERCALCEMIA AND HYPOCALCEMIA. Res Small Ani. 2006,1-73.

18- **Coles EH**. Veterinary Clinical Pathology. Philadelphia : WB Saunders Company; 1986. p. 12–27.

19- **Mohammad FK, Faris GA–M, Al–Kassim NA.** A modified electrometric method for measurement of erythrocyte Acetylcholinesterase activity in sheep. Vet Hum Toxicol. 1997; 39:337–339.

20- **Mohammad FK**. Review of a practical electrometric method for determination of blood and tissue cholinesterase activities in animals. Vet Scan. 2007; 2:1-12.

21- **Saeed MG**. The Toxic Effect of Carbon Tetrachloride on the liver of chicken. Iraqi Journal of Veterinary Science. 2009. 23; 2: 89-95.

22- **Bitman S. Frankel S**. Am. J. Clin. Path. 1957, 28, 56.

23- **Teitz NW**. Text book of clinical chemistry. 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders; 1999:1435-1439.