

## دراسة التأثيرات النسجية الناتجة عن حقن المضاد الحيوي الأوكسي تتراسيكلين في كبد ذكور الأرانب المحلية *Oryctolagus cuniculus*

اياذ حميد ابراهيم<sup>1</sup> ، عصمت جمال جميل<sup>2</sup> ، مكارم مصطفى كمال<sup>3</sup>

<sup>1</sup>كلية الطب البيطري ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق <sup>2</sup>كلية الطب البيطري ، جامعة كركوك ، كركوك ، العراق  
<sup>3</sup>قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

### الخلاصة

الكلمات المفتاحية: أجريت الدراسة الحالية في المدة من شهر آب 2015 الى شهر شباط 2016 في مختبرات جامعة كركوك لغرض معرفة تأثير عقار الأوكسي تتراسيكلين (Oxytetracycline) على نسيج الكبد لذكور الأرانب المحلية *Oryctolagus cuniculus*، وتقييم العقار باستعمال العقار حقناً وتحديد الجرعة الآمنة لاستعمالها في الحيوانات، حيث تم استعمال ثلاث جرعات عن طريق الحقن بالعضلة. استخدم في الدراسة 48 أرنباً قسمت على اربع مجموعات جُرعت المجموعة الأولى بالماء المقطر، أما المجموع الثلاث الأخرى فقد حُقنت بالمضاد الحيوي مرة واحدة يومياً لمدة خمسة عشر يوماً، وبتركيز 5 و10 و20 ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي. تم تشريح الحيوانات على مُدد مختلفة بعد إنتهاء مدة التجريع 7 أيام من إنتهاء التجريع و30 يوماً و60 يوماً). أظهر الفحص النسجي العديد من الأفات النسجية في العضو المدروس والتي تمثلت بتكس وتتخر خلايا النسيج وارتشاح للخلايا الالتهابية وتغلظ الانوية وتجزؤ قسم منها وتحلل القسم الآخر وتضرر جدران الأوعية الدموية وحدوث نزف دموي ، فضلاً عن حدوث التحلل لكريات الدم الحمر وحصول احتقان وتوسع للوريد المركزي، وانسلاخ الخلايا المبطنة للأوعية الدموية وتورم الجيبانات الدموية في الكبد.

## Study the Histological Effects Due to Injection of the Antibiotic Oxytetracycline in the Liver of the Local Rabbit Males *Oryctolagus cuniculus*

Ayad H. Ibraheem<sup>1</sup> , Esmat J. Jameel<sup>2</sup> and Makarim M. Kamal<sup>3</sup>

1 College Of Veterinary Medicine , Tikrit University , Tikrit , Iraq

2 College Of Veterinary Medicine , Kirkuk University , Kirkuk , Iraq

3 Dept. Of Biology , College of Sciences , Tikrit University , Tikrit , Iraq

### ABSTRACT

**Key words:**  
Histology , Oxytetracycline ,  
Liver , Rabbit.

**Corresponding Author:**

Makarim M. Kamal

**E-mail:**

[makarim.mustafa.k@gmail.com](mailto:makarim.mustafa.k@gmail.com)

**Received:** 7/5/2017

**Accepted:** 18/6/2017

The present study was conducted during August 2015 to February 2016 at Kirkuk University laboratories to determine the effect of Oxytetracycline on the liver tissue of the rabbits *Oryctolagus cuniculus*, to evaluate the drug using the drug injection and to determine the safe dose for use in the animals. Three doses were administered by injection of the muscle. In the study, 48 rabbits were divided into four groups, the first group was injected with distilled water, and the other three groups were injected with antibiotics once daily for 15 days at a concentration of 5, 10 and 20 mg / kg body weight Respectively. The animals were dissected on different periods after the completion of the dosage 7 days after the completion of the dosage, 30 days and 60 days. The histological examination showed several tissue lesions in the studied organ, which consisted of degeneration and necrosis of the tissue cells, infiltration of the inflammatory cells, pyknosis of nuclei, karyorrhexis of part of them, karyolysis of the other part, damage of the walls of the blood vessels, hemorrhage, Furthermore occurrence of hemolysis , congestion and dilatation of the central vein, the desquamation of endothelium and swelling of sinusoids in the liver.

\* بحث مسئل من اطروحة الدكتوراه للباحث الثالث

## المقدمة:

تستعمل المضادات الحيوية على نطاق واسع في مجال الطب البيطري بجرعات منخفضة لتسريع عملية النمو في وفي تغذية الدواجن لأجل زيادة معدلات النمو، والحد من موت الدجاج النامي، وزيادة وزن الجسم مع تحسين التمثيل الغذائي، في حين أنها تعطى بجرعات أعلى عند الوقاية أو العلاج، إذ أن ما يقرب 80% من الحيوانات كافة المنتجة للغذاء تتلقى الدواء لجزء أو معظم فترة التربية (Lolo وآخرون، 2006). وإن بعضاً من هذه العقاقير تطرح ويتم التخلص منها بسرعة من جسم الحيوان، أما بعضها الآخر فإنها لا تتأبض بسهولة أو تطرح، ولذا فإن مخلفات هذه العقاقير ستبقى في أنسجة الحيوانات وتدخل السلسلة الغذائية مسببة مخاطر صحية للمستهلكين (Hussein وآخرون، 2015).

التتراسيكلينات هي إحدى المضادات الحيوية التي تستعمل في إنتاج الدواجن لعدة أسباب منها الكفاءة وانخفاض التكلفة، وقلة الآثار الجانبية، وعلى مر السنين، بقيت واحدة من مجموعات المضادات الحيوية الأكثر استعمالاً كإضافات غذائية، وقد ارتبطت ظروف مختلفة بصحة الإنسان مع استهلاك الأغذية الملوثة بمخلفات التتراسيكلين لاسيما المستويات دون المزمومة منها التي تشمل اضطرابات الجهاز الهضمي، وخطر حدوث التشوهات في الجنين، وأمراض الحساسية والعظام ومشاكل التسنين بسبب ارتباطها مع أيونات الكالسيوم وظهور السلالات البكتيرية المقاومة في البشر والحيوانات (Chopra و Roberts، 2001).

التتراسيكلينات بما في ذلك كلوروتتراسيكلين، التتراسيكلين، أوكسي تتراسيكلين، ومينوسيكليين، وهذه لها تاريخ طويل من الاستعمال الآمن في الطب البيطري (Spoo و Riviere، 1995). في الطب البشري، تم الإبلاغ عن السمية الكبدية خاصة بعد جرعة كبيرة عادة ما يزيد على 2 جم / يوم (Kapusnik-Uner وآخرون، 1996)، وتقييم المخاطر البيئية لمنتجات الطب البيطري يؤدي إلى موت الأسماك (Sinigio وآخرون، 2005).

أوضح Woodward (2009) بأن حقن هذا العقار له منافع علاجية ومخاطر المخلفات بالوقت نفسه، حيث وجد بأن مخلفات العقار يمكن أن تبقى لمدة 7 أيام في البيض و7 أيام في الحليب بعد إنتهاء مدة إعطائه، في حين أنها تبقى لمدة 28 يوماً في لحوم الدواجن والحيوانات مثل الماشية والأغنام، وقد تؤدي هذه المخلفات إلى تلون البول، واحتقان الجلد، والتهاب المعدة، ووجع الرأس وتسمم كبد في الإنسان.

من الآثار الجانبية لهذا العقار في الكلاب هي التقيؤ، وفقدان الشهية وحدوث الإسهال، أما في الطيور فإنها تؤدي إلى الموت، وحدوث آفات جلدية للأسماك وموت، بينما في الأغنام تتمثل بقله الحليب، وانتفاخ، وعدم الحركة، وضعف شديد، وتيبس الأطراف الأمامية وفرط في إفراز اللعاب من الفم (Dagg و Linnett، 2005).

تعد لحوم الأرنب منتجات عالية الجودة لإحتوائها على نسبة بروتين عالية ونسبة قليلة من الأحماض الدهنية المشبعة والكوليسترول والصوديوم، وتعد الأرنب من أكثر الحيوانات عرضة للأمراض المختلفة مما يدفع أصحاب المزارع لاستعمال المضادات الحيوية المختلفة دون إشراف السلطات البيطرية ودون إعطاء الجرعات المناسبة وعدم مراعاة مدة سحب الدواء قبل تسويق هذه الأرنب مما يؤدي إلى وجود بقايا المضادات الحيوية في لحوم الأرنب ممثلة مشاكل لصحة المستهلك وسلامته ومن المشاكل الصحية التي يسببها الأوكسي تتراسيكلين الحساسية وانتشار الميكروبات المقاومة للأوكسي تتراسيكلين واضطرابات القناة الهضمية ومشاكل العظام والأسنان عند الأطفال، ويعد الأوكسي تتراسيكلين - خاصة طويل المفعول - من أكثر المضادات الحيوية استعمالاً بسهولة جرعته وتوافره ورخص ثمنه (Morshdy وآخرون، 2014).

وَجَدَ Giovanni و Roger (1983) و Bywater وآخرون (1991) بأن مجموعة التتراسيكلينات موجودة بكميات كبيرة في صفراء أكثر الحيوانات بعد المعالجة بالتتراسيكلين، ويمكن أن يفرز بالخلايا الكبدية إلى الصفراء ويعبر في النهاية إلى الأمعاء، ويحدث في الدورة المعوية الكبدية إعادة امتصاص الدواء بشكل مستمر من الأمعاء بعد إفراز الصفراء حتى تمر كمية كافية من الدواء عبر الكبد لجعله أكثر ذوباناً، أي قابل للذوبان بما فيه الكفاية للطرح البولي.

أثبتت الدراسات الدوائية أنّ نحو 60% من الأوكسي تتراسيكلين يمتص عن طريق الجهاز الهضمي في الإنسان، بالمقارنة مع 4-9% في الفئران والخنازير، إذ يتم امتصاصه في الأثني عشر تقريباً بعد 2-3 ساعات، وأنها تشكل معقدات مع الأيونات المعدنية، غير مستقر في البيئة الحامضية، ولهذا السبب فإن إدخال هذا الجزيء بالتوازي مع إدخال الأطعمة سيقلل من تركيزه في مصل الدم بنسبة 20%، ويتراكم بكميات أقل في أنسجة العظام، والجلد، والدهون، والأوتار والعضلات، وبكميات أكبر في الكبد والجهاز الهضمي، وأخيراً، إنها تفرز عن طريق الكلى والقناة الصفراوية ويتم تفرغها مع البول (35-60%) والبراز (MacGowan و Agwuh، 2006). هدفت الدراسة الحالية لمعرفة جرعة العقار التي لها تأثير أكبر على الكبد وفحص التركيب النسجي بعد إعطاء العقار لمُدّد مختلفة.

#### المواد وطرائق العمل:

#### تهيئة الحيوانات وتغذيتها:

تم الحصول على الحيوانات المختبرية (ذكور الأرانب المحلية *Oryctolagus cuniculus*) من الأسواق المحلية لمدينة كركوك، تم انجاز البحث في المدة شهر آب 2015 الى شهر شباط 2016، في مختبرات جامعة كركوك. روعي عند اختيارها خلوها من العاهات والأمراض، واختيرت الأرانب بعمر 12 - 16 أسبوعاً وبمعدل وزن 1.5 - 2 كغم، وضعت الأرانب في أقفاص محلية الصنع ذات أغطية معدنية مشبكة، وفرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب مع العناية بنظافة الأقفاص والتعقيم أسبوعياً، ووضعت طوال مدة الدراسة تحت ظروف مختبرية موحدة (Saleem وآخرون، 2011)، وأعطيت العليقة الخاصة بتغذية الأرانب التي تتكون من (34% حنطة و20% شعير و25% ذرة و10% بروتين حيواني و10% حليب مجفف و1% ملح الطعام) (Balducci-Roslindo وآخرون، 2001).

#### العقار المستعمل وطريقة التجريب:

استعمل عقار الأوكسي تتراسيكلين وهو بهيئة محلول معد للحقن ذو تراكيز مختلفة 5% و10% و20% وتم الحصول عليه من العيادات البيطرية. أعطيت الجرعة عن طريق الحقن داخل العضلة *Intramuscularly* والجرعة الموصى بها من العقار OTC هي 2.5 مل/10 كغم من وزن الجسم بالنسبة للأرانب (Helmy وآخرون، 2004).

#### تصميم التجربة:

استعملت في الدراسة 48 أرنباً من النوع المحلي، قسمت الأرانب على أربع مجموعات وهي مجموعة السيطرة التي حقنت بالماء المقطر، والثلاثة الأخرى 5%، 10%، 20%، حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين بواقع مرة واحدة يومياً ولمدة خمسة عشر يوماً على النحو الآتي:

- المجموعة الأولى (السيطرة) عددها 12 أرنب حقنت بالماء المقطر 1 مل
- المجموعة الثانية (5%) A عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين 5% ملغم/كم وزن الجسم.
- المجموعة الثالثة (10%) B عددها 12 أرنباً جرعت بعقار الأوكسي تتراسيكلين 10% ملغم/كم وزن الجسم.
- المجموعة الرابعة (20%) C عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين 20% ملغم/كم وزن الجسم.

تم قتل الأرانب على فترات مختلفة بعد سحب العقار، حيث تم قتل الأرانب من كل مجموعة بعد 7 أيام من انتهاء التجريب (أي بعد إيقاف العقار). وتم قتل 4 من الأرانب من كل مجموعة بعد 30 يوماً وبعد 60 يوماً. وتشريحها و وتم أخذ العضو المراد دراسته.

#### تحضير المقاطع النسجية:

حضرت المقاطع النسجية المجهرية اعتماداً على الطريقة المذكورة في (الحاج، 1998) باتباع الخطوات التالية:

#### 1- التثبيت : Fixation

تم تثبيت الأعضاء المستخرجة بعد التشريح مباشرة بمثبت الفورمالين 10% لمدة 24 ساعة.

2- الغسل : Washing

3- الإنكاز : Dehydration

4- الترويق : Clearing

5- الارتشاح : Infiltration

6- الطمر : Embedding

7- التشذيب والتقطيع : Trimming & Sectioning

8- التلوين : Staining

استعمل ملون الهيماتوكسيلين هارس والإيوسين ولونت المقاطع النسجية وفقاً لطريقة (Humason, 1979).

9- الإرساء : Mounting

10- الفحص المجهرى للمقاطع النسجية والتصوير المجهرى

**النتائج:**

**كبد مجموعة السيطرة:**

أظهر الفحص النسجي لكبد أرانب مجموعة السيطرة الوريد المركزي Central Vein وحوله الخلايا الكبدية مرتبة بهيئة صفوف Hepatocytes والجيبانات الدموية الطبيعية Normal Sinusoids. ويلاحظ منطقة البواب الثلاثي والذي يشمل القناة الصفراوية والوريد والشريين الكبدية الصورة (1).

**كبد المجموعة المعاملة بعد ايقاف العقار بـ 7 أيام:**

أظهر الفحص النسجي للمقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 5% تنكس الخلايا الكبدية Degeneration وتورمها Swelling Hepatocytes وانسلاخ بطانة الوريد المركزي Desquamation وارتشاح الخلايا اللمفية حول منطقة البواب Infiltration of Lymphocyte الصورة (2).

أما المقاطع النسجية للمجموعة المجرعة بتركيز 10% فقد أظهر الفحص النسجي لها تورم الجيبانات الدموية Swelling Sinusoids وارتشاح الخلايا اللمفية وبقية الخلايا الالتهابية حول منطقة البواب وحدوث نزف وتحلل دموي كامل داخل الوريد المركزي الصورة (3).

وفي المجموعة المعاملة بتركيز 20% كان التنكس أكثر وضوحاً من المجموعة السابقة فضلاً عن توسع الجيبانات الدموية حول الوريد المركزي وارتشاح الخلايا اللمفية وكذلك لوحظ حدوث احتقان الوريد البابي الكبدى Congestion وتغلظ أنوية الخلايا الكبدية الصورة (4).

**كبد المجموعة المعاملة بعد ايقاف العقار بـ 30 يوماً:**

بينت المقاطع النسجية للمجاميع المعاملة بالمضاد الحيوي والمقتولة بعد مدة 30 يوماً من ايقاف العقار التغيرات التالية:  
في المقاطع النسجية المأخوذة من كبد أرانب المجموعة المعاملة بتركيز 5% أظهر الفحص النسجي لها حدوث تنكس دهني في الخلايا الكبدية وتورمها وتغلظ الأنوية Pyknosis واحتقان في الوريد المركزي Central Vein فضلاً عن تضرر جداره الصورة (5).

أما مقاطع المجموعة المعاملة بتركيز 10% فقد أظهرت تنكس الخلايا الكبدية وانتفاخها مع تغلظ انويتها Pyknosis ولوحظ انسلاخ بطانة الوريد المركزي Desquamation الصورة (6).

وكذلك أظهرت المقاطع النسجية المأخوذة من كبد أرانب مجموعة المضاد الحيوي ذو تركيز 20% نفس الآفات السابقة الذكر في مجموعة 10%، فضلاً عن تسمك جداري الوريد الكبدي والقناة الصفراوية وحدث احتقان دموي وارتشاح الخلايا اللمفية مع توسع الجيبانات الدموية Swelling Sinusoids وتحلل الدموي الجزئي Partial Hemolysis الصورة (7).

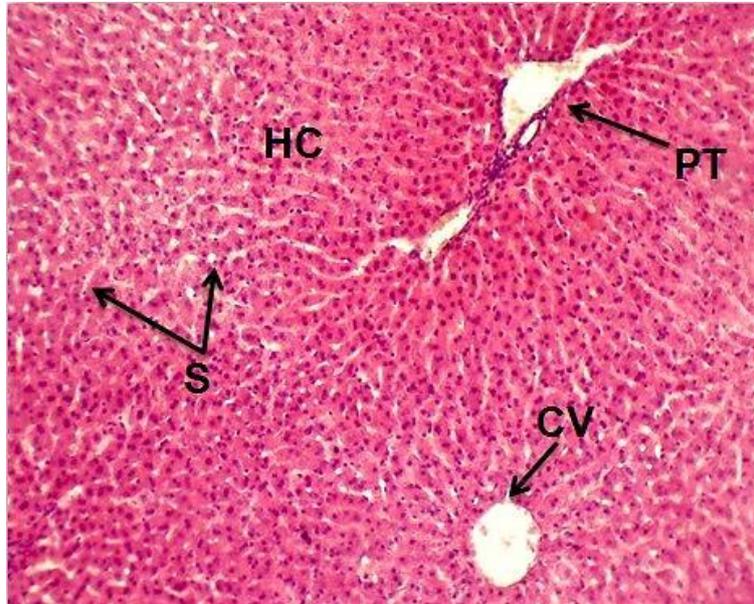
كبد المجموعة المعاملة بعد إيقاف العقار بـ 60 يوماً:

أظهرت المقاطع النسجية لكبد الأرانب المقتولة بعد 60 يوماً من إيقاف العقار عدة تغيرات أهمها...

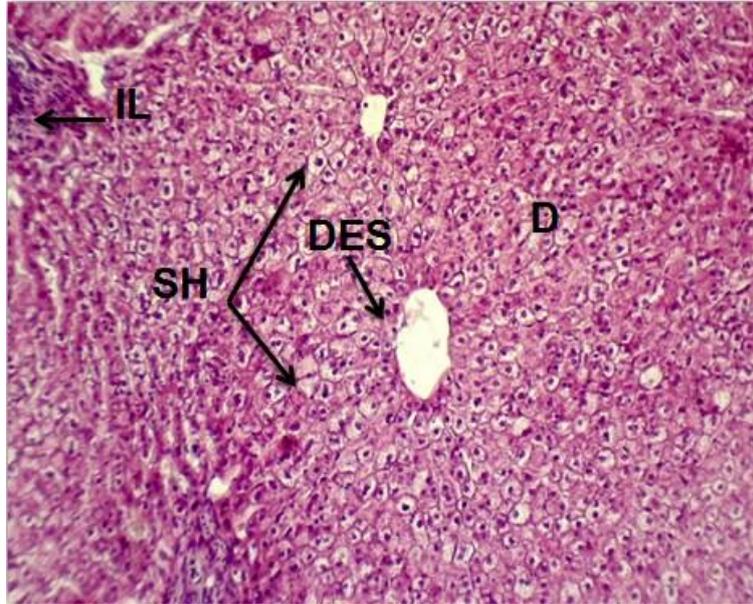
في المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 5% أظهر الفحص النسجي لها تنكس الخلايا وتغلظ أنويتها مع حدوث نخر تجلطي في منطقة البواب وارتشاح الخلايا اللمفية وتوسع الجيبانات الدموية الصورة (8).

أما في ما يخص مقاطع المجموعة ذات تركيز 10% فقد كان الالتهاب حول المنطقة البابية واضحاً مع تنكس كافة الخلايا الكبدية وتغلظ أنويتها وتحلل بعضها الصورة (9).

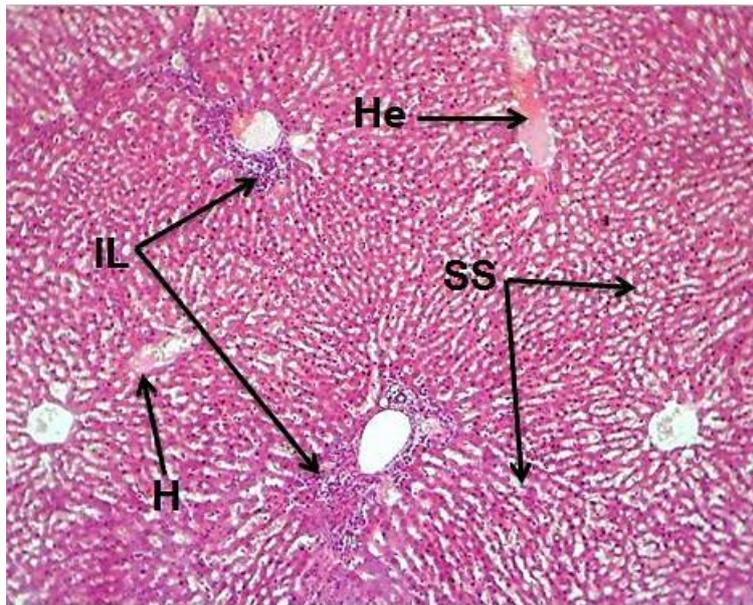
وفي مقاطع المجموعة ذات تركيز 20% كانت الآفات أكثر حدة من سابقتها وحدث نخر تجلطي Coagulative Necrosis حول المنطقة البابية وتحلل أغلب أنوية الخلايا الكبدية والتحلل الدموي الكامل في الوريد البابي والشريين الكبدي الصورة (10).



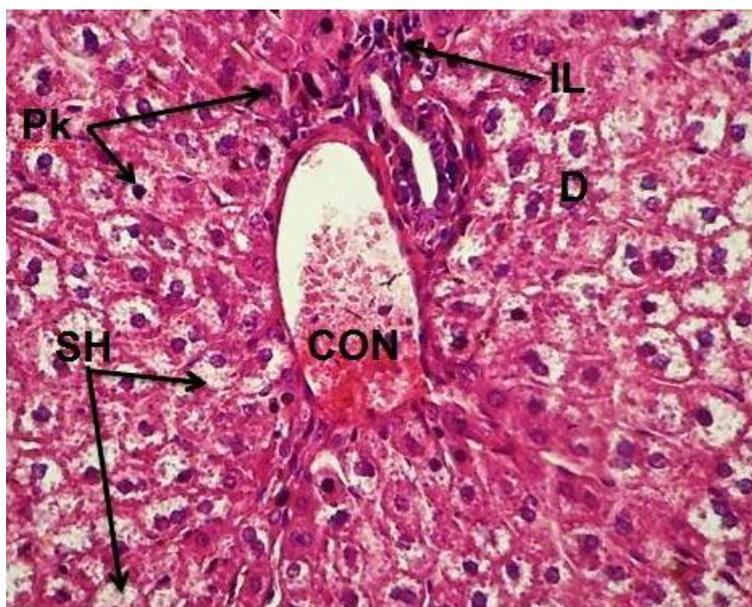
الصورة (1) مقطع نسجي لكبد أرنب مجموعة السيطرة يوضح الخلايا الكبدية HC، الوريد المركزي CV، الجيبانات الدموية S، الثلاثي البوابي PT، الصبغة H&E، X 100.



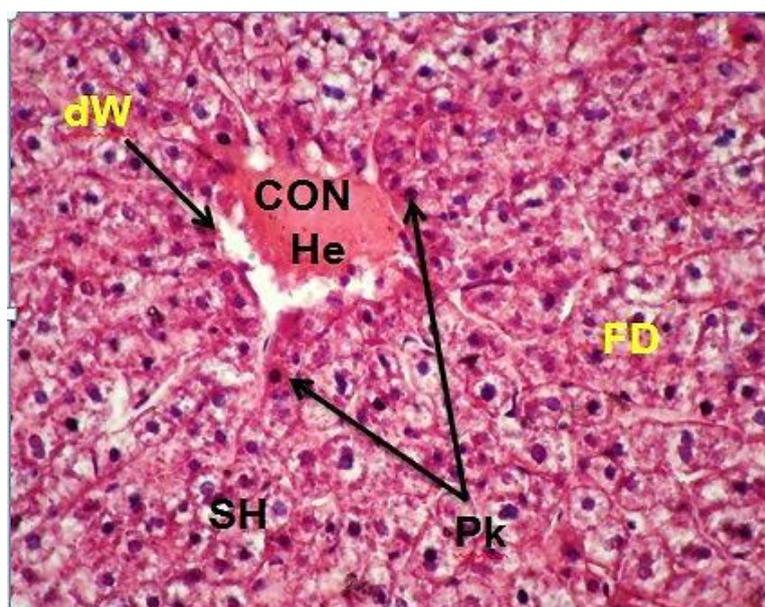
الصورة (2) مقطع نسجي لكبد أرنب معامl بالجرعة 5% (بعد 7 أيام من ايقاف العقار) يوضح تنكس الخلايا الكبدية D ، وانتفاخها SH ، انسلاخ بطانة الوريد المركزي DES ، ارتشاح الخلايا اللمفاوية IL ، الصبغة H&E ، 100X .



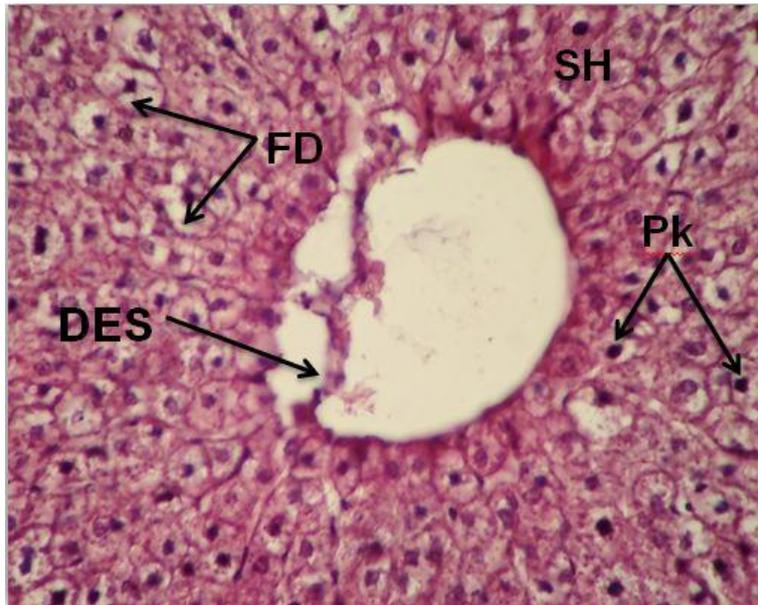
الصورة (3) مقطع نسجي لكبد أرنب معامl بالجرعة 10% (بعد 7 أيام من ايقاف العقار) يوضح توسع الجيبانات الدموية SS ، التحلل الدموي He ، حدوث نزف دموي H ، ارتشاح الخلايا اللمفية IL ، الصبغة H&E ، 100X .



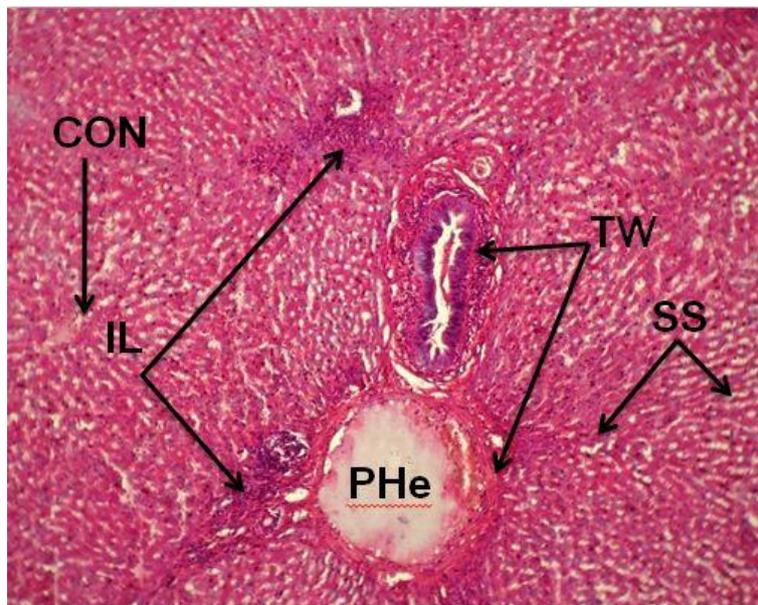
الصورة (4) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 20% (بعد 7 أيام من إيقاف العقار) يوضح تنكس الخلايا الكبدية D، وانتفاخها SH، تغلظ انويتها Pk، احتقان داخل الوريد الكبدى CON، ارتشاح الخلايا اللمفية IL، الصبغة H&E، X400.



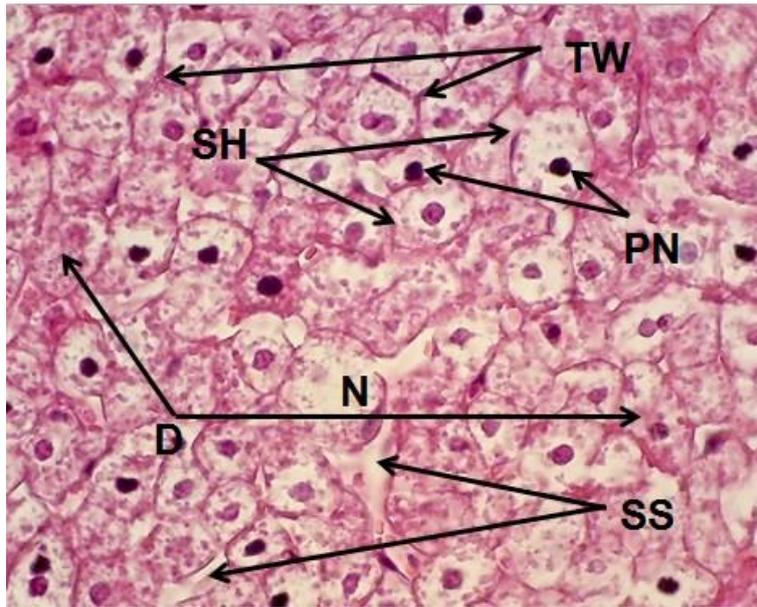
الصورة (5) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 5% (بعد 30 يوماً من إيقاف العقار) يوضح احتقان وتحلل دموي داخل الوريد المركزي CON، He، تضمر جدار الوريد المركزي dW، وانتفاخ الخلايا الكبدية SH، تنكس دهني FD، تغلظ انويتها Pk، الصبغة H&E، 400X.



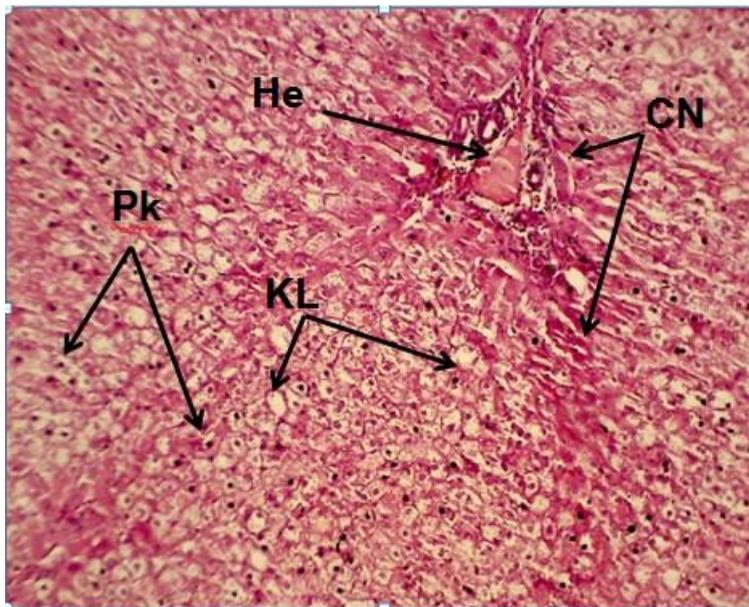
الصورة (6) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 10% (بعد 30 يوماً من إيقاف العقار) يوضح تنكس الخلايا الكبدية FD، وانتفاخها SH، تغلظ الانوية Pk، انسلاخ بطانة الوريد المركزي DES، الصبغة H&E، X400.



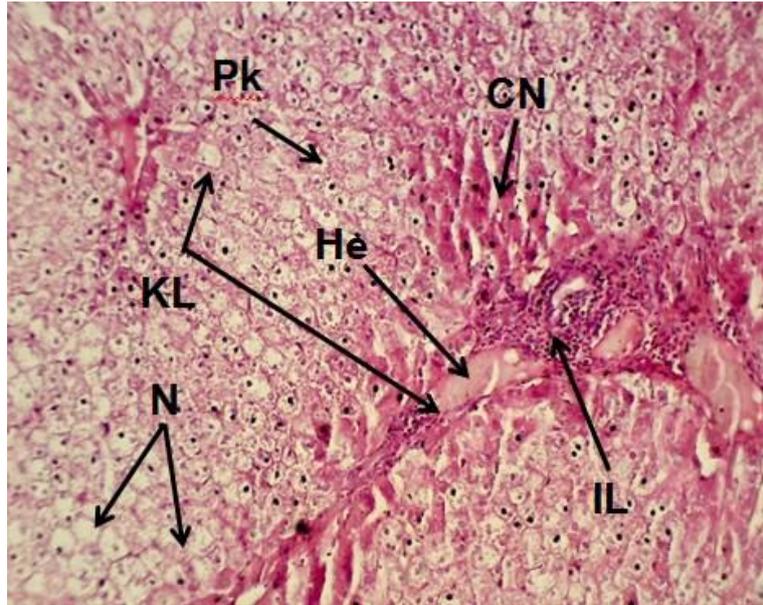
الصورة (7) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 20% (بعد 30 يوماً من إيقاف العقار) يوضح توسع الجيبانات الدموية SS، التحلل الدموي الجزئي PHe، تسمك جداري الوريد الكبد والفتحة الصفراوية TW، ارتشاح الخلايا اللمفية IL حول منطقة البواب، احتقان الوريد المركزي، الصبغة H&E، X100.



الصورة (8) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 5% (بعد 60 يوماً من إيقاف العقار) يوضح تنكس الخلايا الكبدية D، وتضخمها SH وتختن جدرانها TW، تغلظ الانوية PN، تحلل بعضها KL، حدوث نخر N، توسع الجيبانات الدموية SS، الصبغة H&E،  
.X400



الصورة (9) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 10% (بعد 60 يوماً من إيقاف العقار) يوضح نخر عام للخلايا الكبدية التجلطي CD، تغلظ معظم الانوية Pk، وتحلل بعضها KL، التحلل الدموي الكامل He، الصبغة H&E،  
.X100



الصورة (10) مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بالجرعة 20% (بعد 60 يوماً من العقار) يوضح حدوث النخر التجلطي حول منطقة البواب CN، ارتشاح للخلايا اللمفية IL، وتحلل الانوية KL، وتغلظ قسم منها Pk، التحلل الدموي الكامل He في الوريد البابي والشريين الكبدى، نخر N، الصبغة H&E، X100.

#### المناقشة:

أظهر الفحص النسجي تأثير المضاد الحيوي على الكبد ، حيث سبب ظهور آفات نسجية تمثلت بتكس الخلايا الكبدية، وارتشاح الخلايا الالتهابية، توسع الجيبانات، تضرر للأوعية الدموية مع حدوث النزف، وفي أغلب الأحيان يكون الكبد هو العضو الأكثر تعرضاً لعدة اسباب، السبب الأهم منها، أن أغلب المواد السامة تدخل الجسم عن طريق القناة الهضمية وبعد امتصاصها تنقل عن طريق الوريد البابي الكبدى إلى الكبد، وبالتالي سيتعرض الكبد لتركيزات عالية من هذه المواد الكيميائية (Reed, 1994, Lu, 1996). هذه النتائج تتفق مع الدراسة التي أجراها Siddig وآخرون (2014)، إنه بغض النظر عن مجموعة المضاد الحيوي أو نوعه فإن جميع المضادات الحيوية عندما تعطى بجرعة عالية أو جرعة طبيعية ولمدة طويلة تسبب التغير الواضح في الفعالية الفسيولوجية والأيسية للكبد ، وبالتالي ستكون السبب الأساسي المنطقي لأمراض أو قصور هذا العضو الحيوي. تتفق أيضاً مع نتائج El sayed وآخرون (2014) إذ لاحظوا في دراستهم على الجرذان أن التغيرات المرضية في المجموعة التي حقنت بعقار الـ OTC بجرعة 200 ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الغشاء البريتوني ip يومياً لمدة 15 يوماً، كانت بشكل تنكس دهني في الكبد، وتجمعات الخلايا الالتهابية مع توسع في الوريد المركزي، واتفقت هذه النتائج مع Reda وآخرون (2013) على سمك البلطي النيلي، حيث أظهرت المقاطع النسيجية لكبد هذه الأسماك بعد معاملتها بالأوكسي تتراسيكلين حدوث احتقان، وتغير دهني حاد وتقجي في الخلايا الكبدية ، واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ماتوصل اليه الباحثان Pari و Gnanasoundari (2006) عندما حقنا الأوكسي تتراسيكلين داخل الغشاء البريتوني للجرذان Intraperitoneal بجرعة 200 ملغم/كم لمدة 15 يوماً سبب تضرر للكبد تمثل بتكس غيمي وتوسع للجيبانات الدموية مقارنة بمجموعة السيطرة، وبترافق الاعتلال الوظيفي للكبد مع ارتفاع مستويات الإنزيمات في المصل، والتي تشير إلى ارتشاح خلوي وفقدان وظيفة غشاء الخلية السليم للكبد (Zimmerman, Seeff, 1970). أما Cullen و Brown (2012) ذكروا أن التنكس الحاصل حول مركز الفصيص الكبدى ونخر الخلايا الكبدية (البؤري وحول القنيت الصفراوية) في حالات نقص الأوكسجة hypoxia والتسمم intoxication بسبب كون الخلايا الكبدية حول الوريدات الكبدية الطرفية terminal hepatic venules لها فعالية (نشاط) انزيمية عالية (مرتبطة بنظام الساييتوكروم

p450). وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Begriche وآخرون (2011) حيث ذكروا أنّ الأوكسي تتراسيكلين يسبب خلل وظيفي في الكبد hepatic dysfunction في الإنسان عن طريق تحفيز تشحم الكبد مع تراكم القطيرات الدهنية في الخلايا الكبدية. وفي الدراسة التي أجراها Hafiz وآخرون (2008) وجدوا بأن بقايا العقار تكون أعلى في كبد الأسماك المعاملة ويرجح سبب تواجده بهذه التراكيز العالية هو الطريقة التي يطرح بها العقار كبدياً أو حقيقة كون الكبد العضو الأساسي لأيض العقاقير (Haddad و Winchester، 1990).

المصادر:

الحاج، حميد أحمد. (1998). التحضيرات المجهرية الضوئية - التقنيات المجهرية، الطبعة الأولى. قسم العلوم الحياتية. مركز الكتب الاردنية. الجامعة الأردنية، عمان - الأردن. ص: 121-23.

**Agwuh K.N, MacGowan A. (2006).** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J. Antimicrob. Chemoth.*, 58(2): 256-65.

**Balducci-Roslindo, E. ; Silvrio, K. ; Gorge, M. and Ganazaga, H. (2001).** Effect of isotretior on tooth germ of palate development in mouse embryos. *Braz. Dent. J.*, 12(2): 115-119.

**Begriche, K.; Massart, J.; Robin M.A.; Sanchez, B.A. and Fromenty, B. (2011).** Drug induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: Mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J. Hepatology.* 54(40): 773-794.

**Bywater, R.J.; Brander, G.C. ; Pugh, D.M. and Jenkis, W. L. (1991).** *Veterinary Applied Pharmacology and therapeutics.*, 468-469.

**Chopra, I.; and M. Roberts. (2001).** Tetracycline antibiotics, Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65: 232-260.

**Cullen, J.M. and Brown, D.L. (2012).** Hepatobiliary system and endocrine pancreas. In: *Pathologic basis of veterinary diseases (Zachary JF, McGavin MD, eds).* 5th Ed, Mosby Elsevier, Missouri, 405-457.

**El Sayed, A. S.; Badawi, A. M. and Asmaa, M. T. (2014).** The Protective Effect of Olive Leaf and Pomegranate Peel Extracts On Oxidative Stress And Liver Injury Induced By Oxytetracycline In Albino Rats. *J. Drug Res. Egypt.*, 35(1): 33-41.

**Giovani, R. and Roger, G. Warren (1983).** Principles of pharmacology. 5,9,37, 119-130.

**Haddad, L.M. and Winchester, J.F. (1990).** Clinical management of poisoning and drug overdose. Second ed. W.B. Saunders company.

**Hafiz, M. A.; Eid, A.E.M.S.; Al-Danasoury, M.A.E.; Khouriba, E.G.R.M.A. and El-Aidy, E.S.B. (2008).** Studies on Using Oxytetracycline As a Growth Promoter in Fingerlings Nile Tilapia (*Oreochromis Niloticus*) Diets., 8(2): 497-511.

**Helmy A. H. I.; Hammam O. M.; Abou Shousha T.; Keshta S. A. (2004).** Apoptosis and DNA changes in hepatocytes after selective portal vein embolization; controlled experimental study. *Egt. J. Sur.*, 23(4): 366-372.

**Humason, G. (1979).** *Animal Tissue Techniques.* 4th ed., W. H. Freeman Company, Pp.569.

**Hussein, A. ; Elmansoury, Y. ; Hussien, M. ; Taha, M. ; Mahgoub, H. and El Hussein, A. (2015).** Oxytetracycline residues in Sheep meat in Khartoum State, Sudan. *J. Adv. Vet. Anim. Res.*, 2(3): 321-325.

**Kapusnik-Uner, J.E.; Sande, M.A.; and Chambers, H.F. (1996).** Antimicrobial agents: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, and miscellaneous antibacterial agents in Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): New York, NY, McGraw-Hill Health Professions Division, Pp. 1123-1153.

- Linnett, P. and Dagg, P. (2005).** The veterinary pharmacovigilance program of the APVMA. *Astur. Vet. J.* 83: 32-37.
- Lolo, M.; Pedreira S.; Miranda J. M.; Vázquez B.I.; Franco C. M.; Cepeda A. and Fente, C. (2006).** Effect of cooking on enrofloxacin residues in chicken tissue. *Food Addit. Contam.*, 23: 988-993.
- Lu, F. (1996).** Toxicology of liver. In: *Basic Toxicology. Fundamentals Target organs and risk assessment.* Lu, F., Washinton, D.C.: Taylor and Francis, 3rd ed., 177- 188.
- Morshdy, A.M. ; Hussein, M.A. and EL-Gohary, A.E. (2014).** Studies on Oxytetracycline Residues Depletion in Rabbit Meat. *Assiut Vet. Med. J.* 60(141): 158-166.
- Pari, L. and Gnanasoundari, M., (2006).** Influence of naringenin on oxytetracycline mediated oxidative damage in rat liver. *Basic Clinic. Pharma. Toxic.*, 98(5): 456-461.
- Reda, R. M.; Ibrahim, R. E.; Ahmed, E. N. G. and El-Bouhy, Z. M. (2013).** Effect of oxytetracycline and florfenicol as growth promoters on the health status of cultured *Oreochromis niloticus*, *Egt. J. Aqua. Res.*, National Institute of Oceanography and Fisheries, 39(4): 241-248.
- Reed, D. (1994).** Mechanism of chemically induced cell injury and cellular protection mechanisms. In: *introduction to Biochemical Toxicology*, Hodgson E. and Levi P, Connecticut: Appleton and Lange 2nd ed., Pp. 265-295.
- Riviere, J. E. and Spoo, J. W. (1995).** Tetracycline antibiotics. In: Adams, R. H. (ed.) *Veterinary Pharmacology and Therapeutic.*, 7th ed. Iowa State University press, Ames, Iowa, USA, Pp. 784-796.
- Saleem, M. ; Akhtar, M.S. ; Ray, S.D. and Ahmed, B. (2011).** Influence of hyperglycemia on oxidative stress and DNAase-mediated genomic fragmentation coupled with apoptotic and necrotic cell deaths in kidney. *Can. J. App. Sci.* 1(3): 129-143.
- Siddig, W.M.E.; Salim, M.A.A.; Badawi, M.; Mohamed, A. B.; Ibrahim, I. G.; Farid, M. K. and Konozy, E.H. E. (2014).** Regardless of the Antibiotic Group or Type, Misuse of antibiotics Adversely Impair Liver, Kidneys and Heart Functions “ Biochemical and Histopathological Assessment, *Am. J. Pharm. Health. Res.*, 2(5): 73-94.
- Sinigio, K.; Cerkenik, V. and Vadjal, S. (2005).** Evidence of veterinary drug residues in fish. *Bulle. Envirom. Contamina. And Toxic.* 75: 109-114.
- Woodward, K.N. (2009).** *Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions to veterinary medicinal products.* Willy-Blackwell. Pp. 138.
- Zimmerman, H.J. and Seeff, L.B. (1970).** Enzymes in hepatic disease. In: *Diagnostic enzymology.* Ed.: E. E. Goodly, Lea and Febiger, Philadelphia, Pp. 24-26.