دراسة التأثير النسجي للمضاد الحيوي الأوكسي تتراسيكلين في كلى ذكور الأرانب المحلية *Oryctolagus cuniculus*

مكارم مصطفى كمال[1] وأياد حميد إبراهيم[2] وعصمت جمال جميل[3]

1 قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة تكريت، تكريت، العراق 2 كلية الطب البيطري، جامعة تكريت، تكريت، العراق

3 كلية الطب البيطري، جامعة كركوك، كركوك، العراق

الخلاصة

أُجريت الدراسة الحالية في المدة من شهر آب 2015 الى شهر شباط 2016 في مختبرات جامعة كركوك لمعرفة تأثير عقار الأوكسي تتراسيكلين (Oxytetracycline) في كلى ذكور الأرانب، وتحديد الجرعة الآمنة لاستعمالها في الحيوانات، إذ تم استعمال جرعتين إحداهما عن طريق الحقن بالعضلة وأخرى عن طريق الفم. استعمل في الدراسة 56 أرنباً قسمت إلى أربع مجموعات، جُرّعَتْ المجموعة الأولى بالماء المقطر، أما المجاميع الثلاث الأخرى فقد جُرّعَتْ بالمضاد الحيوي بواقع مرة واحدة يومياً لمدة خمسة عشر يوماً، وبتركيز 5% و20% و50% ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي، وتم قتل الحيوانات على مُدد مختلفة 7 و30 و60 يوم بعد انتهاء مدة التجريع. أظهرت النتائج وجود تغيرات نسيجية في الكلى، والتي تمثلت بضمور الكبيبات الكلوية وتنكسها وحدوث احتقان داخلها، فضلاً عن ارتشاح الخلايا الالتهابية، وتوسع محفظة بومان وانسلاخ الخلايا المبطنة للنبيبات البولية وانتفاخها، مع ملاحظة زيادة تنكس النبيبات البولية بازدياد تركيز الجرع ومدة القتل، فضلاً عن تواجد قوالب زجاجية داخل تجاويفها وحدوث نخر تجلطي بعد مدة 60 يوماً.

الكلمات المفتاحية:
انسجة ، مضاد حيوي ، كلية ، أرانب.
للمراسلة:
مكارم مصطفى كمال
البريد الالكتروني:
Makarim.mustafa.k@gmail.com
الاستلام: 2017/5/7
القبول: 2017/6/18

Study the Histological Effect of the Oxytetracycline Antibiotic in Kidneys of the Local Rabbit Males *Oryctolagus cuniculus*

Makarim M. Kamal[1] , Ayad H. Ibraheem[2] and Esmat J. Jameel[3]

1 Dept. of Biology, College of Science, University of Tikrit, Tikrit, Iraq
2 College of Veterinary Medicine, Tikrit University, Tikrit , Iraq
3 College of Veterinary Medicine, Kirkuk University, Kirkuk , Iraq

ABSTRACT

The present study was conducted during August 2015 to February 2016 at Kirkuk University laboratories to determine the effect of Oxytetracycline in rabbit kidneys, to determine the safe dose for use in the animals. Two doses were administered, one by injection of the muscle and the other by oral administration. In the study, 56 rabbits were divided into four groups, the first group was injected with distilled water, and the other three doses were administered once daily for 15 days at 5%, 20%, 50% mg / kg Of body weight) respectively. Animals were killed on different dates 7, 30 and 60 days after the end of the dosage. The results showed the presence of changes in the kidney tissue, which consisted of renal glomerular degeneration and congestion, as well as inflammation of the inflammatory cells, with the dilated of Bowman's capsule and the Desquamation of the Endothelium of the Urinary Tubules in the Kidney and their swelling, With an increase in urinary tubular degeneration due to increasing concentration of doses and duration of killing, as well as the presence of protein substances in the cavities and the occurrence of Coagulative Necrosis after 60 days.

Key words :
Histology , Antibiotic , Kidney , Rabbit.
Corresponding Author:
Makarim M. Kamal
E-mail:
Makarim.mustafa.k@gmail.com
Received: 7/5/2015
Accepted:18/6/2017

[1] بحث مستل من اطروحة الدكتوراه للباحث الأول

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 في الحيوان، أما بعضها الآخر فإنها لا تتأيض بسهولة أو تطرح، ولذا فإنَّ 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 المزمنة 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 وRoberts، 2001).

وأوضح بأن حقن هذا العقار له منافع علاجية ومخاطر المخلفات في الوقت نفسه، حيث وجد بأن مخلفات العقار يمكن أن تبقى لمدة 7 أيام في البيض و7 أيام في الحليب بعد إنتهاء مدة إعطاءه، 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 كبدي في الإنسان(Woodward، 2009).

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 بقلة الحليب، وانتفاخ، وعدم الحركة، وضعف شديد، وتيبس الأطراف الأمامية وفرط في افراز اللعاب (Linnett وDagg، 2005) .

تعد لحوم الأرانب منتجات عالية الجودة لإحتوائها على نسبة بروتين عالية ونسبة قليلة من الحموض الدهنية المشبعة والكوليسترول والصوديوم، والأرانب 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 الأرانب، مما يؤدي إلى بقاء مخلفات المضادات الحيوية في لحومها مسببة مشاكل لصحة المستهلك وسلامته، ومنها الحساسية وانتشار الميكروبات المقاومة للأوكسي تتراسيكلين، واضطرابات القناة الهضمية، ومشاكل العظام والأسنان عند الأطفال، ويعد الأوكسي تتراسيكلين ـ لاسيما طويل المفعول ـ من أكثر المضادات الحيوية استعمالاً لسهولة جرعته وتوفره ورخص ثمنه (Morshdy وآخرون، 2014).

أثبتت الدراسات الدوائية أنَّ 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، مكوناً معقدات مع الأيونات المعدنية، فيكون غير مستقر في البيئة الحامضية، لذا فإن إدخال هذا العقار 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، وبالتالي، يتم إفرازه عن طريق الكلى والقناة الصفراوية مع البول بواقع 35–60٪ ومع البراز (Agwuh وMacGowan، 2006).

هدفت الدراسة الحالية لمعرفة جرعة العقار التي لها تأثير أكبر على الكليتين وفحص التركيب النسجي بعد إعطاء العقار لمُدَدْ مختلفة وتقييم العقار باستعمال طريقتين لتناول العقار فموياً وحقناً.

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 بعمر (12 – 16) أسبوعاً وبمعدل وزن 1.5 – 2 كغم، وضعت 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، 20% شعير، 25% ذرة، 10% بروتين حيواني، 10% حليب مجفف، 1% ملح الطعام)(Balducci-Roslindo وآخرون، 2001).

العقار المستعمل وطريقة التجريع

استعمل عقار الأوكسي تتراسيكلين بهيئة محلول معد للحقن بالتركيزين 5% و 20% وبهيئة مسحوق عن طريق الفم بتركيز 50%. تم الحصول عليه من العيادات البيطرية. أعطيت الجرع عن طريق الحقن داخل العضلة Intramuscularly والجرعة الموصى بالنسبة للأرانب هي 2.5 مل\10كغم من وزن الجسم (Helmy وآخرون، 2004).

استعمل 56 أرنباً من النوع المحلي، قسمت إلى أربع مجموعات حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين بواقع مرة واحدة يومياً ولمدة خمسة عشر يوماً على النحو الآتي:

- المجموعة الاولى (السيطرة) عددها 8 ارانب حقنت بالماء المقطر 1 مل
- المجموعة الثانية عددها 16 أرنباً حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين تركيز 5% ملغم/كم من وزن الجسم.
- المجموعة الثالثة عددها 16 أرنباً حقنت بعقار الأوكسي تتراسيكلين تركيز 20% ملغم/كم من وزن الجسم.
- المجموعة الرابعة عددها 16 أرنباً جرعت بعقار الأوكسي تتراسيكلين تركيز 50% ملغم/كم من وزن الجسم.

تم قتل الأرانب على فترات مختلفة بعد سحب العقار، حيث تم قتل عدد من الأرانب من كل مجموعة بعد 7 أيام من انتهاء التجريع (أي بعد ايقاف العقار)، وتم قتل عدد آخر منها من كل مجموعة بعد 30 يوماً وعدد آخر بعد 60 يوماً، وتشريحها وتم استصال الكلى لغرض الدراسة النسجية.

تحضير المقاطع النسجية:

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

1- التثبيت : Fixation : تم تثبيت الأعضاء المستأصلة 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 ولوِّنت المقاطع النسجية وفقاً لطريقة (Humason , 1979).

9- الإرساء : Mounting

10- الفحص والتصوير المجهري للمقاطع النسجية.

النتائج:

مجموعة السيطرة: أظهرت المقاطع النسجية لكلى الأرانب المعاملة بالماء المقطر (مجموعة السيطرة)، تركيباً سوياً للكبيبات الكلوية Normal Glomeruli والنبيبات البولية الملتوية الدانية والقاصية Proximal & Distal Convoluted Urinary Tubules (الصورة 1).

المجموعة المعاملة بعد ايقاف الدواء بـ 7 أيام : أظهر الفحص المجهري لكلى المجموعة المعاملة بتركيز 5% حدوث ضمور للكبيبة الكلوية وتوسع محفظة بومان وتضرر بعض أجزاء جدارها، وحدوث نزف دموي حول الكبيبات الكلوية Periglomerular Hemorrhage فضلاً عن تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية الدانية والقاصية (الصورة 2).

أما المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 20% فقد أوضح الفحص المجهري لها ضمور للكبيبات الكلوية وظهور قوالب زجاجية داخل النبيبات البولية (الصورة 3).

وما يتعلق بالمقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 50% عن طريق الفم فقد كانت نتائج الفحص مشابهة للمجاميع الأخرى ممثلة بتضرر جدار محفظة بومان وحدوث نزف دموي فضلاً عن تضرر النبيبات البولية وتنكسها (الصورة 4).

المجموعة المعاملة بعد ايقاف الدواء بـ 30 يوماً

بينت المقاطع النسجية للمجاميع المعاملة بالمضاد الحيوي والمقتولة بعد مدة 30 يوماً من ايقاف الدواء التغيرات الأتية:

في المقاطع النسجية المأخوذة من كلى أرانب المجموعة المعاملة بتركيز 5% ظهرت الكبيبات الكلوية متنكسة مع ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية حولها، فضلاً عن تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية ووجود كريات الدم الحمر خارج الأوعية الدموية (الصورة 5).

أما المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 20% فقد أظهرت حدوث نخر وتحلل أنوية الخلايا Karyolysis وتغلظ البعض منها Pyknosis، فضلاً عن حدوث نزف حول النبيبات البولية وارتشاح الخلايا اللمفية (الصورة 6).

وفي المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة عن طريق الفم بتركيز 50% فقد أظهر الفحص المجهري لها تنكس خلايا الكبيبات الكلوية وتضرر جدار محفظة بومان، فضلاً عن حدوث نزف دموي داخل الكبيبة وبين النبيبات البولية، وارتشاح الخلايا الالتهابية، مع تورم خلايا النبيبات البولية وتنكسها (الصورة 7).

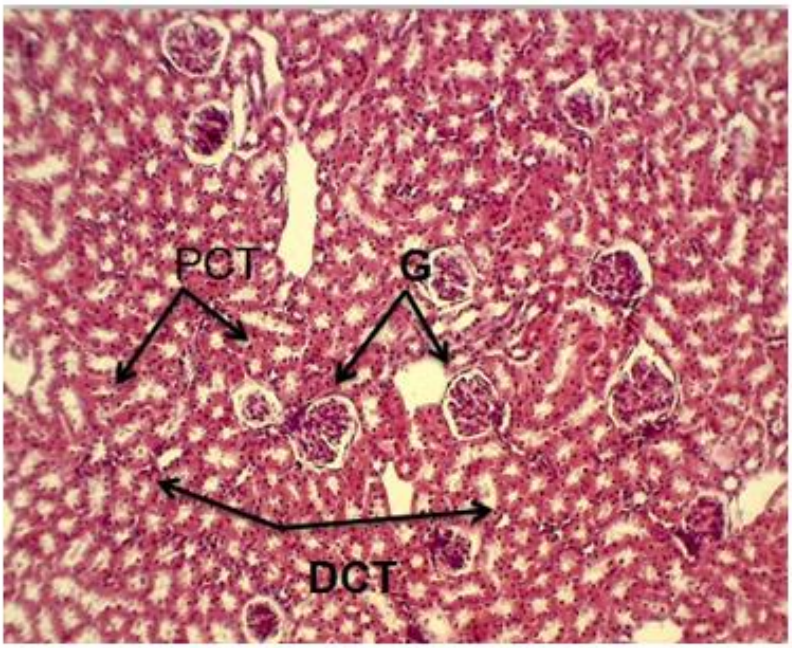
المجموعة المعاملة بعد ايقاف الدواء بـ 60 يوماً

أظهرت المقاطع النسجية لكى الأرانب المقتولة بعد 60 يوماً من إيقاف الدواء عدة تغيرات أهمهـــــا

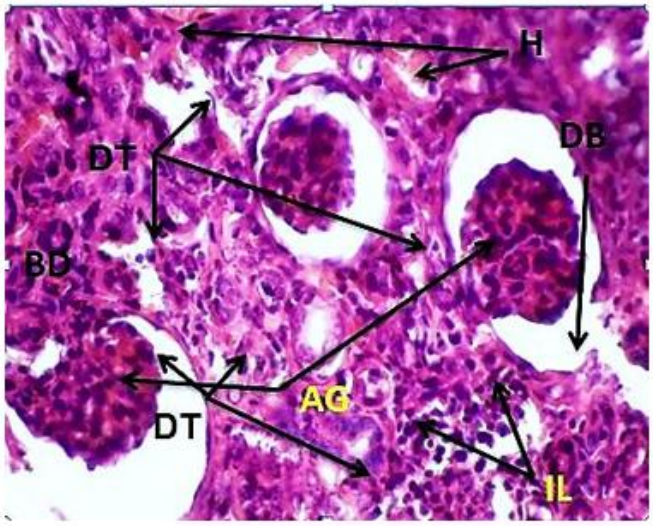
في المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 5% أظهر الفحص المجهري لها تضرر النبيبات البولية وحدوث تنكس فجوي لخلاياها Vacuolated Degeneration وتنخر بعضها (الصورة 8).

أما فيما يتعلق بالمقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 20% فقد أظهرت حدوث نخر تجلطي، وضمور لعدد من الكبيبات الكلوية، فضلاً عن تنكس فجوي للنبيبات البولية وظهور قوالب زجاجية داخل تجاويفها (الصورة 9).

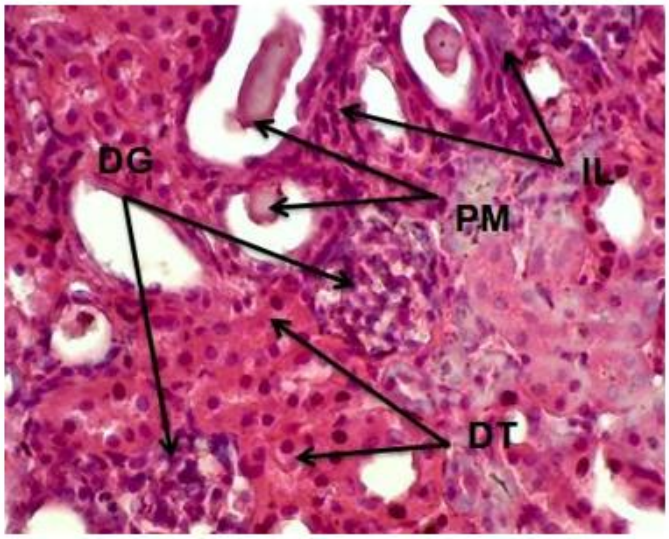
وفي المقاطع النسجية للمجموعة المعاملة بتركيز 50% كانت الآفات أكثر حدة من سابقتها فقد أظهر الفحص المجهري توسع محفظة بومان وتضررها، فضلاً عن ضمور الكبيبة الكلوية، وحدوث تنكس فجوي في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية، (الصورة 10).



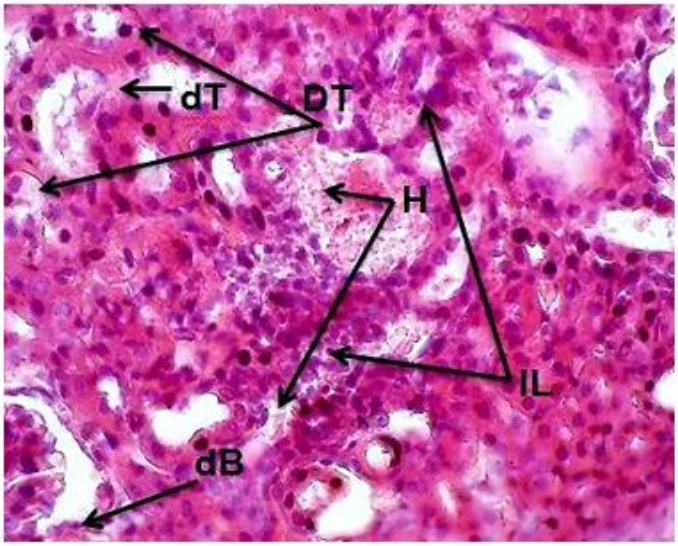
الصورة (1) مقطع نسجي لكلية أرنب من مجموعة السيطرة يوضح الكبيبات الكلوية السوية G, والنبيبات الملتوية الدانية PCT, والنبيبات الملتوية القاصية DCT, الصبغةH&E, 100 X.



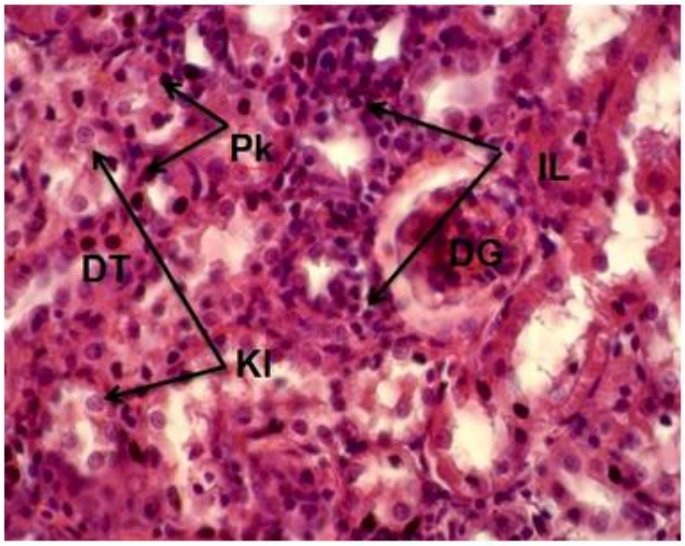
الصورة (2) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 5% (بعد 7 أيام من ايقاف الدواء) يوضح ضمور الكبيبات الكلوية AG، توسع حيز محفظة بومان DB، تضرر محفظة بومان BD، حدوث نزف دموي H, ارتشاح الخلايا الالتهابية IL، تنكس للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية DT، الصبغة H&E، X400.



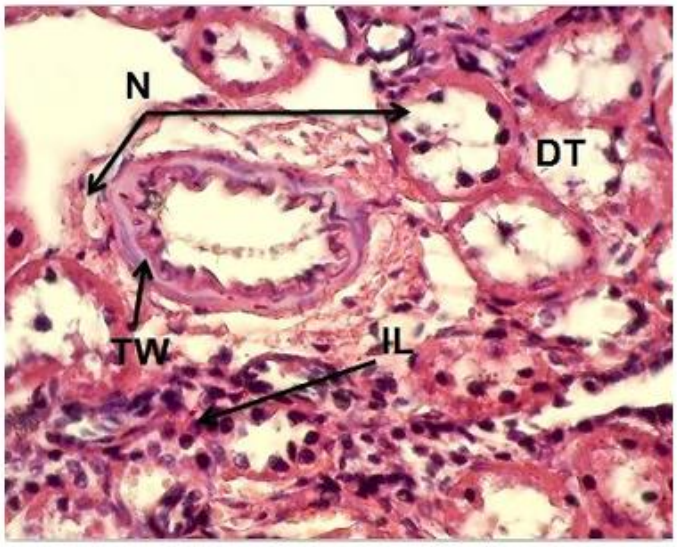
الصورة (3) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 20% (بعد 7 أيام من ايقاف الدواء) يوضح ارتشاح الخلايا الالتهابية IL, تنكس الكبيبات الكلوية DG, تنكس النبيبات البولية DT, وجود تجمعات من قوالب زجاجية PM, الصبغة H&E, X400.



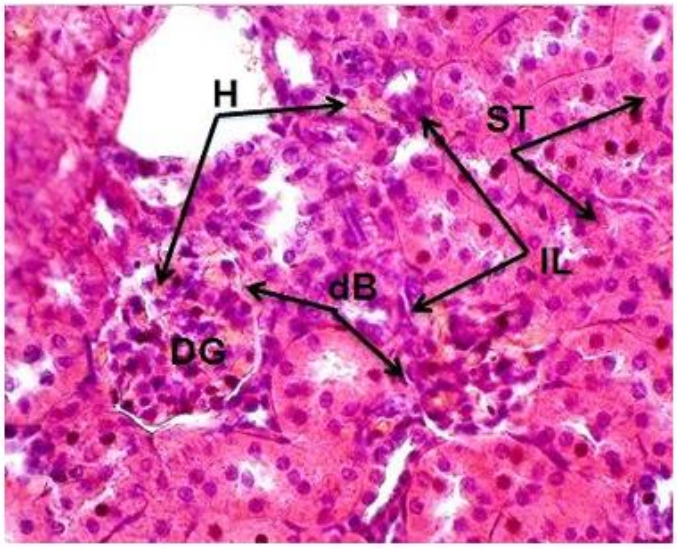
الصورة (4) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 50% (بعد 7 أيام من ايقاف الدواء) يوضح ارتشاح الخلايا الألتهابية IL، تضرر محفظة بومان dB، حدوث نزف دموي H، تضرر النبيبات البولية dT، حدوث تنكس للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية DT، الصبغة H&E، X400.



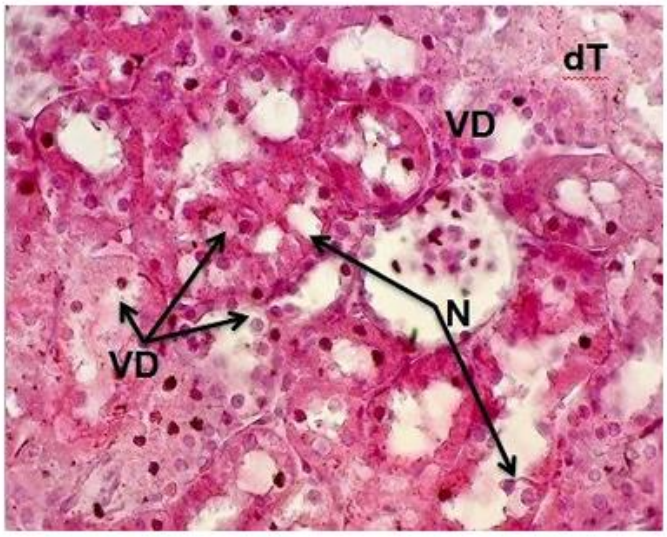
الصورة (5) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 5% (بعد 30 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح ارتشاح الخلايا الالتهابية IL، تحلل انوية الخلايا KI، وتغلظ القسم الآخر Pk، تنكس الكبيبات الكلوية DG ، تنكس الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية DT، الصبغة H&E، X400.



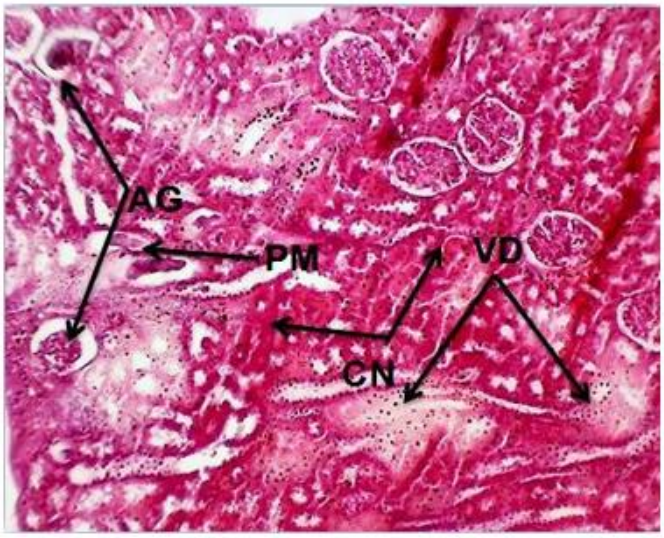
الصورة (6) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 20% (بعد 30 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح حدوث نخر الخلايا الظهارية N، تسمك جدار الوعاء الدموي TW، تنكس خلايا النبيبات البولية DT، ارتشاح خلوي لمفي IL، الصبغة H&E، 400X.



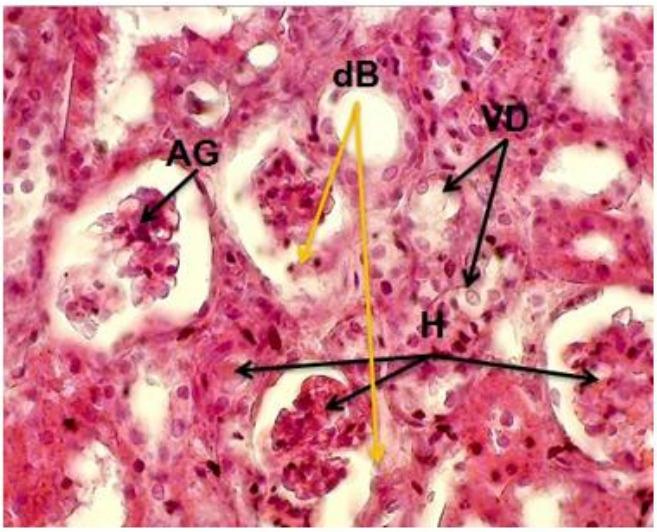
الصورة (7) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 50% (بعد 30 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح تضخم الكبيبة الكلوية DG، تضرر جدار محفظة بومان dB، تورم الخلايا الظهارية للنبيبات البولية ST، ارتشاح الخلايا الالتهابية IL، حدوث نزف H، الصبغة H&E، X400.



الصورة (8) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 5% (بعد 60 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح تضرر النبيبات البولية dT، تنكس فجوي في خلايا النبيبات البولية VD، نخر الخلايا الظهارية للنبيبات البولية N، الصبغة H&E، X400.



الصورة (9) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 20% (بعد 60 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح حدوث نخر تجلطي CN، ضمور الكبيبات الكلوية AG، تنكس فجوي للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية VD، وجود قوالب داخل النبيبات PM، الصبغة H&E، X100.



الصورة (10) مقطع نسجي لكلية أرنب معامل بالجرعة 50% (بعد 60 يوماً من ايقاف الدواء) يوضح تضرر جدار محفظة بومانdB، نزف دموي H، ضمور الكبيبات الكلوية AG ، تنكس فجوي للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات البولية VD، الصبغة H&E، X400.

المناقشة:

جاءت النتائج المذكورة آنفاً متوافقة لما لاحظته الباحثة Reda وآخرون (2013)، عندما أعطت المضاد الحيوي الأوكسي تتراسيكلين للأسماك بالجرعة 100 ملغم/كغم في حصول تغيرات مرضية وغير سوية في نسيج الكلية تمثلت بتجمع الخلايا الالتهابية واللمفية بالقرب من الكبيبة الكلوية Periglomerular lymphocytes aggregation.

كذلك لوحظ احتقان في الكليتين واحتقان الشعيرات الدموية للكبيبة الكلوية وحدوث تنكس الخلايا البطانية في النبيبات البولية القريبة ونخر الخلايا الظهارية في النبيبات الجامعة وفي النبيبات البولية القريبة وترسب البروتين وكانت مشابهة للنتائج التي توصل إليها الباحث Gesek وآخرون (2015) ويرجع سبب هذه التغيرات التنكسية والنخرية في النبيبات إلى نقص التروية ischemia أو السموم الكلوية nephrotoxins.

وبصورة عامة، يتم التخلص من العقاقير عن طريق الكلى بوساطة العمليات السلبية passive processes، الارتشاح الكبيبي، وإعادة الامتصاص من النبيبات الكلوية، وكذلك عن طريق الاخراج الكلوي الفعال، بينما يطرح الكرياتينين في الانسان والحيوانات بصورة أساسية بالترشيح الكبيبي، وجزئياً بالإطراح النبيبي (Baggot، 1977 وVree وآخرون، 1981).

ففي الدراسة التي أجراها Mevius وآخرون (1986) بينت أنَّ التصفية الكلوية للأوكسي تتراسيكلين غير المرتبط يعتمد على كمية البول المنتج، وكان بحدود 3–5 مرات أعلى من تصفية الكرياتينين ويرتبط بشكل ملحوظ بالأخير (الكريايتين)، وهذا يدل على أنَّ الـ OTC يطرح بشكل رئيسي بالإفراز النبيبي والترشيح الكبيبي بدون حدوث إعادة امتصاصه، وهذه الآلية لطرح الـ OTC عن طريق الكلى وضحت في الأبقار المنتجة للحليب (Nouws وآخرون، 1985).

وهذه تتفق مع نتائج Farhat وآخرون (1958)، إذ ذكروا أنَّ الجرعات العالية من الأوكسي تتراسيكلين تسبب التنكس النبيبي في الأرانب وجاءت نتائج دراستنا متفقة مع ما ذكره Newman وآخرون (2012) من أن النبيبات البولية الملتوية القريبة Proximal Convoluted Tubules هي الأكثر تأثراً بسبب احتياجاتها الأيضية العالية واعتبارها خط التعرض الأول. ولاحظوا أيضاً أن الظهارة النبيبية المتنّخرة يمكن أن تنسلخ إلى داخل التجاويف النبيبية المتوسعة التي تحتوي على حطام الخلايا المتنخرة أو تجمعات قوالب البروتينية.

وذكر Gesek وآخرون (2015) ان تواجد البروتين في كل من التجويف الشعري الكبيبي والتجويف النبيبي القريب يرتبط باعتلال الكبيبية الكلوية، وأن ارتشاح البروتينات المنخفضة الوزن الجزيئي يؤكد هذه الفرضية. ويرجع سبب تكوّن القوالب البروتينية إلى أن كميات البروتين الكبيرة تجهد قدرة ظهارة النبيبات الملتوية القريبة على إعادة الامتصاص reabsorption إلى درجة أن الراشح الكبيبي الغني بالبروتين يتراكم في التجويف النبيبي المتوسع، وهذ يؤدي إلى ظهور البروتين في البول فيما بعد؛ وتسمى الأمراض الكلوية التي تؤدي إلى حدوث البيلة البروتينية Proteinuria باعتلال الكلية الفاقد للبروتين (Protein-losing-nephropathes)، ومن المعروف ان العديد من الأدوية تظهر فعالية سمية كلوية nephrotoxic activity كـ(oxytetracycline، amphotericin B، ionophore antibiotic sulfonamide ، Newman وآخرون، 2012)، كذلك وصف Fletcher وآخرون (2008) الأضرار التي لحقت بالكبيبات الكلوية ناتجة عن تسرب البروتين كقطرات بروتينية كبيرة محبّة للحامضية eosinophilic large droplets of protein.

كما لاحظ Frumenty و Pessayre (1997) بإنّ العضيات الخلوية التي تغيرت بوجود التتراسيكلينات كانت بصورة أساسية بيوت الطاقة (المتقدرات) Mitochondria، لكونها تثبط عمل أنزيم الأكسدة بيتا، محدثةً تجمع للدهون الثلاثية داخل السايتوبلازم.

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. and MacGowan, A. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. The J. Antimicr. Chemoth., 58(2): 256-65.

Baggot, J.D. (1977). Principles of drug disposition in domestic animals. W. B. Saunders Cy, Philadelphia, London, Toronto.

Balducci-Roslindo, E. ; Silvirio, 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.

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

Farhat, S.M. ; Schelhart, D.L. and Musselman, M.M. (1958). Clinical toxicity of antibiotics correlated with animal studies. A. M. A. Arch. Surg., 76: 762-765.

Fletcher, O.; Abdul-Aziz, T. and Barnes, H.J. (2008). Urinary system. In: Avian Histopathology (Fletcher O, ed). AAAP, Jacksonville, 238-259.

Frumenty, B. and Pessayre, D. (1997). Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. J. Hepatol., 26: 43-53.

Gesek, M.; Sokol, R.; Welenc, J.; Tylicka, Z.; Korzeniowska, P.; Kozlowska, A.; Malgorzata, W.A. and Otrocka-Domagala, I. (2015). Histopathological Observations of the Internal Organs during Toltrazuril (Baycox®) Treatment against Naturally Occurring Coccidiosis in Japanese Quail. Pak. Vet. J., 35(4): 479-483.

Helmy, A.H.I.; Hammam, O.M.; Abou Shousha, T. and 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, 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.

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 Add. Contamit., 23: 988-993.

Mevius, D. J.; Vellenga, L.; Breukink, H. J.; Nouws, J. F.; Vree, T. B. and Driessens, F. (1986). Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline in piglets following intravenous and oral administration. The Vet. Quart., 8(4): 274–284.

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.

Newman, S.J. (2012). The urinary system. In: Pathologic basis of veterinary diseases (Zachary JF, McGavin MD, eds). *5th Ed, Mosby Elsevier, Missouri*, 589-659.

Nouws, J.F.M. ; Breukink, H.J. ; Binkhorst, G.J.B. ; Lohuis, J. ; Lith, P. and Mevius, D.J. (1985). Comparative pharmacokinetics and bioavailability of eight parenteral oxytetracycline-10% formulations in dairy cows. The Vet. Quart., 7: 306-314.

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.

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.

Vree, T.B. ; Hekster, Y.A. ; Hafkenscheid, J.C.M. ; Dalen, R. and Friesen, W.T. (1981). The influence of urine flow on the renal clearance and creatinine in patients with normal and impaired kidney function. Drug Intel. & Clin. Pharm., 15: 194-198.

Woodward, K.N. (2009). Veterinary Pharmacovigilance. Adverse reactions to veterinary medicinal products. Willy-Blackwell. 138.