المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٤، العدد ٢، ٢٠١٠ (١٣٧-١٤١)

التأثير السمي للسبروفلوكساسين في بعض المتغيرات الكيموحيوية في أفراخ الدجاج

يمامة زهير صالح

فرع الفسلجة والأدوية والكيمياء الحياتية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الاستلام ٢٩ تشرين الأول ٢٠٠٩؛ القبول ١٧ كانون الثاني ٢٠١٠)

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة فحص التأثير السمي الحاد وتحت الحاد للسبروفلوكساسين على أيض الشحوم في أفراخ الدجاج حيث شملت قياس مستوى الكولسترول والترايكليسيرايد والدهون البروتينية العالية الكثافة والدهون البروتينية الواطئة الكثافة والألبومين في مصل أفراخ الدجاج، أدى اعطاء السبروفلوكساسين بجرعتي (٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، في الخاب) ولمرة واحدة إلى إحداث زيادة معنوية في مستويات كل من الكولسترول والترايكليسرايد والدهون البروتينية الواطئة الكثافة ولم يحدث تغير معنوي في مستوى الدهون البروتينية العالية الكثافة بينما انخفض مستوى الألبومين معنويا في المصل مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأدى الإعطاء اليومي المتكرر للسبروفلوكساسين بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) ولمدة ١٤ يوم متتالية إلى إحداث زيادة معنوية في مستوى الكولسترول بينما بقى تركيز الدهون البروتينية العالية الكثافة ضمن مستوى مجموعة السيطرة وأستمر انخفاض الألبومين معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة كما سجل انخفاض معنوي في أوزان جسم الأفراخ في اليوم الرابع عشر من المعاملة المتكررة مقارنة مع مجموعة السيطرة، نستنتج من هذه الدراسة وجود تأثير سمي للسبروفلوكساسين على مستوى أيض الشحوم حيث لوحظ هذا التأثير من خلال قياس الكولسترول والترايكليسيرايد والألبومين والدهون البروتينية الواطئة الكثافة في المصل.

Toxic effect of ciprofloxacin on some biochemical variables in chicks

Y. Z. Salih

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

Abstract

The aim of the present study was to examine the acute and sub acute toxicity of ciprofloxacin on lipids metabolism of chicks which included determination of cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein, low density lipoprotein, and albumin levels in serum of chicks. The biochemical changes induced by giving ciprofloxacin as a single dose (200 and 400 mg/kg. body weight intraperitoneally) included significant increases of cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein levels in serum, whereas albumin level significantly decreased, and there was no significant changes in high density lipoprotein levels as compared with control group. Repeated treatment with ciprofloxacin (100 mg/kg. body weight intra peritoneal) for 14 days caused significant increase in cholesterol level, albumin level significantly decreased as compared with control group, whereas it did not change significantly high density lipoprotein and triglyceride levels, repeated treatment of ciprofloxacin also showed significant decrease of the body weights of the chicks as compared with control group. The results suggest that there are toxic effects of ciprofloxacin on lipids metabolism as seen through changes in cholesterol, triglyceride, albumin and low density lipoprotein level.

Available online at http://www.vetmedmosul.org/ijvs

المقدمة

ينتمي السبروفلوكساسين Ciprofloxacin الى مجموعة الكوينولونات المفلورة Fluoroquinolons وقد اكتشف عام ١٩٨٢ من قبل شركة باير الألمانية (١)، وان آلية عمله هي تثبيط خميرة DNA gyrase حيث إنها مسئولة عن فتح الحامض النووي الملتف تمهيدا لاستنساخ الحامض النووي DNA ثم إعادة الشكل الملتف (٢،١).

يتمتع السبروفلوكساسين بخصائص علاجية جيدة وحركية دوائية متميزة عند استخدامه في الحيوانات حيث يمتلك تأثير علاجي متميز في القضاء على مختلف الأخماج الجرثومية والمايكوبلازما المسببة للأمراض في الدواجن (٣،٢) ولكن استخدامه في العلاج لا يخلو من ظهور أعراض جانبية حيث تشمل هذه الأعراض التاثير على الجهاز الهضمي متمثلة بالغثيان والأقياء والإسهال، والتأثير على الجهاز العصبي المركزي مثل الدوخة والصرع وكذلك الجهاز الحركي والجلد فضلا عن تأثيره على الكبد والقلب حيث تبلغ نسبة ظهورها (٣-٤٠%) (٥،٤) وتبلغ الجرعة القاتلة LD50 للسبروفلوكساسين في أفراخ الدجاج عند إعطاءه عن طريق الحقن بالخاب (٩٢٥,٢٥ ملغم/كغم) بينما تبلغ قيمتها (١٢٨٨,٥ ملغم/كغم) عند إعطائه عن طريق الفم، في حين تبلغ قيمة الجرعة القاتلة التقريبية (١٠٠٠ ملغم/كغم) عند حقنه بالخاب وتبلغ (١٢٥٠ ملغم/كغم) عن طريق الفم (٦)، وقد لوحظ إن إعطاء عقار التروفافلوكساسين Trovafloxacine الذي ينتمي الى نفس المجموعة أدى إلى حدوث تسمم كبدي شديد في الإنسان عند استخدامه في العلاج لمدة أكثر من ٢ أسبوع (٨،٧) كما لوحظ أن استخدام السبروفلوكساسين لمدة طويلة أكثر من ٣٠ يوم يؤدي لأحداث تأثيرات جانبية على الجهاز البولي التناسلي في الإنسان (٩) ويظهر إن اختلال وظيفة الكلية يظهر بعد ٧ أيام من استخدامه في العلاج (٩،٧) ولمحدودية الدراسات التجريبية عن التأثير السمي للسبروفلوكساسين في الدواجن فقد تبلورت فكرة إعطاءه للدواجن بجرع سمية عالية ودراسة تأثير هذه الجرع على أيض الشحوم وكذلك على وظائف بعض الأعضاء في جسم الأفراخ من خلال إجراء بعض الاختبارات الكيموحيوية التي يمكن من خلالها معرفة فيما أذا كان هنالك تأثير على وظائف تلك الأعضاء أم لا.

المواد وطرائق العمل

أفراخ الدجاج المستخدمة

استخدم في هذه التجربة أفراخ دجاج من كلا الجنسين من نوع Hubbard ثنائي الغرض وتم الحصول عليها من مفقس الأمين في الموصل وبعمر٢-٣ أسبوع وتم تربية الأفراخ في مختبر الأدوية في كلية الطب البيطري/جامعة الموصل مع مراعاة درجة الحرارة (١٨-٣٠ °م) والإضاءة المتوفرة في المختبر وتمت التغذية باستخدام العلف المركز والمجهز من قبل معمل علف الدواجن في الموصل.

تأثير أعطاء السبروفلوكساسين (٢٠٠، ٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم في الخاب) ولمرة واحدة على بعض الاختبارات الكيموحيوية

تم تحضير الجرع بإذابة السبروفلوكساسين-Ciprofloxacin Hclبشكل مسحوق (الشركة العامة لصناعة الأدوية، سامراء، العراق) بالماء المقطر وكان التركيز حسب الجرعة والتجربة بحيث كان حجم الجرعة المعطاة ١٠ مل/ كغم وزن الجسم (٦) وقد تم اختبار جرعة (٢٠٠، ٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم في الخاب) بالأعتماد على التجارب الأولية وتكونت أفراخ هذه التجربة من ١٨ فرخ وقسمت عشوائيا إلى ٣ مجاميع وبواقع ٦ أفراخ لكل مجموعة حيث اعتبرت المجموعة الأولى مجموعة سيطرة وحقنت بالماء المقطر فقط عن طريق الخاب وحقنت المجموعة الثانية بالسبروفلوكساسين وبجرعة (٢٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) ولمرة واحدة أما المجموعة الثالثة فحقنت بالسبروفلوكساسين بجرعة (٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) ولمرة واحدة وبعد مرور ٢٤ ساعة من الحقن ذبحت الأفراخ بقطع الوريد الوداجي وجمع الدم لغرض فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي Centrifuge (شركة Centuria، انكلترا) بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة وبعد فصل المصل وضع في انابيب نظيفة وتم تجميده بدرجة حرارة (-٢٠ °م) لاستخدامه لاحقا في الاختبارات الكيموحيوية باستخدام جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer (شركة Cecil، انكلترا) التي شملت؛ اختبار قياس تركيز الكولسترول باستخدام عدة قياس الكولسترول Cholesterol Assay Kit، شركة Biolabo، فرنسا (١٠)، اختبار قياس تركيز الترايكليسيرايد باستخدام عدة القياس Triglyceride Assay Kit شركة Biomagreb، فرنسا(١١)، اختبار قياس تركيز Cholesterol-HD باستخدام عدة القياس الخاصة من شركة Biomagreb، اوربا (١٢)، اختبار قياس تركيز الألبومين باستخدام Albumin Assay Kit، شركة Biolabo Reagent، فرنسا (١٣).

تأثير إعطاء السبروفلوكساسين بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) ولمدة ١٤ يوم متتاليةعلى بعض المتغيرات الكيموحيوية

تكونت أفراخ هذه التجربة من ١٢ فرخ قسمت عشوائيا الى مجموعتين، المجموعة الأولى مكونة من ٦ أفراخ اعتبرت مجموعة سيطرة أعطيت الماء المقطر حقنا بالخاب والمجموعة الثانية أعطيت جرعة (١٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) ولمدة ١٤ يوم متتالية وبعد انتهاء فترة المعاملة وزنت الأفراخ

المعاملة وأفراخ مجموعة السيطرة ثم ذبحت الأفراخ وجمع الدم لغرض فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي وإجراء الاختبارات عليه، وتعتبر جرعة (١٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) هي أعلى جرعة ممكن إن يتحملها الفرخ عند إعطاءها بشكل متكرر وذلك بالاعتماد على التجارب الأولية بهذا المجال، وبعد استكمال فترة المعاملة والحصول على المصل تم إجراء الاختبارات الكيموحيوية عليه باستخدام عدة القياس الخاصة بكل متغير وبالاعتماد على الطريقة المثبتة في عدة القياس، أما الدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) فقد تم قياسها بالاعتماد على معادلة خاصة بقياسه (١٤).

التحليل الاحصائي

تم تحليل البيانات إحصائيا باستخدم اختبار تحليل التباين Analysis of variance عند المقارنة بين ثلاثة مجاميع و عند المقارنة بين مجموعتين منفصلتين استخدم اختبار T- test وكان مستوى الاختلاف المعنوي للاختبارات كافة عند مستوى ($P<0.05$) (١٥).

النتائج

إن نتائج الاختبارات الكيموحيوية المسجلة موضحة في الجدول رقم ١ والجدول رقم ٢، حيث أن إعطاء السبروفلوكساسين بجرعة (٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الخاب) وبعد مرور ٢٤ ساعة من بدء المعاملة أدى إلى زيادة معنوية في تركيز كل من الكولسترول والترايكليسيرابد والدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) في المصل عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالسبروفلوكساسين بجرعة (٢٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب)، في حين لم يحدث تغيير معنوي في كل المعايير السابقة عند المقارنة بين المجموعة المعاملة بجرعة (٢٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) مع مجموعة السيطرة، وحدث انخفاض معنوي في تركيز الألبومين في المصل في المجموعتين المعاملتين بجرعتي (٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول رقم ١).

الجدول ١: تأثير إعطاء السبروفلوكساسين بجرع (٢٠٠ و٤٠٠ ملغم/كغم وزن الجسم، في الخاب) على بعض المتغيرات الكيموحيوية في أفراخ الدجاج.

المتغيرات الكيموحيوية	مجموعة السيطرة	٢٠٠ ملغم/كغم في الخاب	٤٠٠ ملغم/كغم في الخاب
الكولسترول (ملي مول/ لتر)	١,٨ ± ٠,٥	٢,١ ± ٠,٩	٥,٣ ± ١,٠ *أ
الترايكليسيرابد (ملي مول/لتر)	٠,١٩ ± ٠,٢	٠,٤٨ ± ٠,٥	١,٤ ± ٠,٤ *أ
الدهون البروتينية العالية الكثافة (HDL) (ملي مول/لتر)	١,٦ ± ٠,٥	١,٦ ± ٠,٦	١,٨ ±٠,٥
الدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) (ملي مول/ لتر)	٠,٢ ± ٠,٠٥	٠,٣٦ ± ٠,١	٣,٦ ± ٠,٩ *أ
الألبومين (g/dl)	١٣,٧٦ ± ١,١	٦,٧٤ ± *٠,٤	٧,٣ ± ١,٠ *

القيم تمثل المعدل±الخطأ القياسي (٦ أفراخ / مجموعة)، * المجموعة تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال $P<0.05$، *أ المجموعة تختلف معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة بجرعة (ملغم/كغم في الخاب) عند مستوى احتمال $P<0.05$.

المناقشة

أظهرت نتائج المعاملة اليومية بالسبروفلوكساسين بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، في الخاب) ولمدة ١٤ يوم متتالية وجود زيادة معنوية في الكولسترول بينما انخفض تركيز الألبومين انخفاضا شديدا عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم يظهر وجود فرق معنوي بتركيز الترايكليسيرابد والدهون البروتينية العالية الكثافة (HDL) مقارنة مع مجموعة السيطرة (جدول رقم ٢)، كما لوحظ الفرق المعنوي في أوزان الأفراخ المعاملة بالسبروفلوكساسين مقارنة مع أفراخ مجموعة السيطرة (جدول رقم ٣) كما إن انخفاض الوزن قد ترافق مع ضعف النمو في الأفراخ المعاملة عند مقارنتها مع أفراخ مجموعة السيطرة.

يعد الكبد من الأعضاء الحيوية التي تقوم بإنجاز العديد من الوظائف والفعاليات الحيوية المهمة في الجسم ولهذا فأن تعرض الكبد لأي عامل مؤذي سواء كان جرعة دوائية عالية أو مادة سمية أو لأسباب مرضية يؤدي ذلك لأحداث خلل في وظائف الكبد ينعكس تأثيرها على الجسم بأكمله، ولوحظ هذا الخلل الأيضي في دراستنا الحالية عند معاملة الأفراخ بجرعة مفردة من السبروفلوكساسين (٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) وكذلك عند الإعطاء اليومي المتكرر بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) لمدة أسبوعين حيث أدت المعاملة إلى زيادة معنوية في تراكيز كل من الكولسترول

والترايكليسيرايد والدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) في المصل.

الجدول ٢: تأثير المعاملة اليومية بالسبروفلوكساسين بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) لمدة ١٤ يوم متتالية على بعض المتغيرات الكيموحيوية.

المتغيرات الكيموحيوية	ماء مقطر بالخاب (مجموعة السيطرة)	السبروفلوكساسين بجرعة١٠٠ ملغم/كغم
الكولسترول (ملي مول/ لتر)	٢ ± ٠,٨	٤,٨ ± ٠,٣*
الدهون البروتينية العالية الكثافة (HDL) (ملي مول/ لتر)	١,٣± ٠,٥	١,١٨ ± ٠,٤
الترايكليسيرايد (ملي مول/لتر)	٠,٢٢ ± ٠,٥	٠,٢٨ ± ٠,٧
الألبومين (g/dl)	١١,٤ ± ١,٢	١,٢٢ ± ٠,٦*

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي(٦ أفراخ / مجموعة)، *المجموعة تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال P<0.05.

الجدول ٣: تأثير المعاملة اليومية بالسبروفلوكساسين بجرعة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) لمدة ١٤ يوم متتالية على معدل وزن الجسم.

الأيام	وزن جسم الأفراخ بالغرام	
	ماء مقطر بالخاب (مجموعة السيطرة)	السبروفلوكساسين بجرعة١٠٠ ملغم/كغم
عمر يوم واحد	٢٥ ± ٥	٢٧ ± ٣
عمر ٣ أيام	٦٠ ± ٧	٥٥ ± ٤
عمر ٧ أيام	٩٦ ± ٨	٨١ ± ٦
عمر ١٤ يوم	١٧٣ ± ١١	١٠٢ ± ٧*

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي(٦ أفراخ / مجموعة)، *المجموعة تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال P<0.05.

ان الآلية المحتملة لهذا الخلل تبدأ من أن الزيادة في تركيز الكلوكوز في الدم عند معاملة الأفراخ بالسبروفلوكساسين (٦) أدت إلى عدم استفادة الخلية من الكلوكوز وبالتالي أحدثت زيادة في عملية هدم وتقويض الدهون لغرض استخدامها في إنتاج الطاقة داخل الخلية وذلك عن طريق الزيادة الملحوظة في تركيز او نشاط أنزيم اللايبيزLipase والتي تؤدي لتمرير كميات من الأحماض الدهنية للدورة الدموية (١٦) فضلا عن زيادة ملحوظة في تركيز الكولسترول والكليسيريدات الثلاثية والدهون الفوسفاتية (١٧) كما قد يكون للكلوكاكون دورا بهذه العملية حيث انه يعتبر عامل قوي بتحلل الدهون، وتأكيدا لهذه العملية فقد لوحظ ان مستوى الأحماض الدهنية يتناسب مع مستويات الكلوكاكون في البلازما، حيث ان النسيج الدهني في الدواجن يقوم بدور مختلف عن دوره في اللبائن فالخلايا الدهنية تعتبر كمخزن للدهون المصنعة مسبقا في الكبد حيث تنتقل للوسادة الدهنية المحيطة وتخزن لحين استخدامها، حيث يعتقد إن الكلوكاكون يقوم بدور رئيسي في إخراج الكليسيرول والأحماض الدهنية من مستودعاتها وذلك من خلال تنشيطه للأنزيمات الحالة للدهون مما يؤدي إلى زيادة في طرح الكليسيرول والأحماض الدهنية للدورة الدموية في مواجهة الاحتياطات الأيضية للأنسجة المختلفة (١٨).

كما قد يكون للدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) دورا في تراكم الكولسترول من خلال سلوكه طريق بديل مختلف عن مساره الطبيعي في اخذ البروتين الدهني وتنظيم تكوين الكولسترول وذلك من خلال تثبيط الأنزيم هايدروكسي مثيل كلوتايل COA ردكتيز (HMG-COA) المحدد لسرعة نقل البروتينات الدهنية لداخل الخلية وكبت التكوين الحيوي للكولسترول مما يؤدي لإعادة نشاط الكولسترول وتراكمه مرة أخرى، وبما أن مستوى الدهون البروتينية العالية الكثافة (HDL) (جدول رقم ١) لم يتغير في دراستنا الحالية لذلك يؤدي إلى عدم إتمام عملية التخلص من الكولسترول الفائض داخل الجسم والتي تتم من خلال قيام الدهون البروتينية العالية الكثافة (HDL) بنقل الكولسترول من مناطق خزنه في الأنسجة إلى مواقع تحطيمه والتخلص منه في الكبد وربما كان تلف خلايا الكبد هو سبب هذا الخلل الأيضي، وعلى العكس منه فأن مستوى الدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) قد ازداد حسب الجرعة المعطاة (جدول رقم ١ و ٢) وهذا قد ساهم أيضا بزيادة مستوى الكولسترول في الدم حيث ان دوره هو نقل الكولسترول من الكبد إلى الأنسجة (١٦).

أما مستوى الألبومين فقد أنخفض في مصل الأفراخ في كل من المعاملة بجرعتي (٢٠٠ و ٤٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، في الخاب) ولمرة واحدة وعند المعاملة بالجرع المتكررة (١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم،في الخاب) (جدول رقم ١ و ٢) ويعتقد ان السبب هو حدوث خلل في الكبد وهذه النتيجة تتفق مع نتائج العديد من الباحثين في كون أن تلف الكبد يؤدي الى حدوث نقص بإنتاج بروتينات البلازما ومن ضمنها الألبومين (١٩)، كما إن تأثر الكلية قد يكون سببا في نقص الألبومين في

الدم خاصة عند المعاملة اليومية المتتالية بالسبروفلوكساسين حيث يسبب خلل من خلال الارتشاح غير الطبيعي للألبومين من الكبيبات الكلوية مما يساهم في خفض نسبة الألبومين في الدم وتتفق هذه النتيجة مع ما لاحظه (٩) حيث وجد أن الإعطاء اليومي للسبروفلوكساسين لأكثر من سبعة أيام للإنسان يسبب في بدء فقدان الكلية لوظيفتها الطبيعية وعند الاستمرار بإعطاء العلاج تظهر تأثيرات جانبية شديدة على الكلية في الإنسان، وقد لوحظ على الأفراخ المعاملة بالعلاج المتكرر فقدان شديد بوزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذا يؤكد على أن جسم الأفراخ لا يستفيد من الكلوكوز حيث إن الجرع العالية من العلاج تعد كأحد العوامل الضارة المسببة للإجهاد في الأفراخ والتي تؤدي إلى ظهور أعراض متزامنة تمثل رد فعل لهذا التلف ومع إن الجهاز العصبي والكلية يساهمان في ردود فعل الجسم للإجهاد إلا أن قشرة الكظر تلعب الدور المهم في تكيف الجسم حيث يؤدي الإجهاد الى زيادة إفراز الهرمون المحفز لقشرة الكظر وزيادة صنع الكلوكوز من مصادر غير كاربوهايدراتية وتثبيط الأنزيمات الهادمة للكلايكوجين وهذا التأثير يأتي عن طريق تنشيط افراز هرمون كورتيكوستيرون من قشرة الكظر (١٣) وان تحلل الدهون الناتجة تقوم بتوفير بدائل لمصادر الطاقة لهذا فأن التأثير الهادم للبروتينات وسحب الأحماض الأمينية لصنع الكلوكوز من مصادر غير كاربوهايدراتية وزيادة طرح النتروجين كلها تؤدي الى نقص وزن الجسم للأفراخ وأن زيادة الكلوكوز بالدم يؤدي إلى زيادة إفراز هرمون البرولاكتين وبالتالي تثبيط إفراز هرمون النمو من الغدة النخامية ويبدو انه ناتج من التأثير المباشر للكلوكاكون على الغدة النخامية (١٩).

نستنتج من هذه الدراسة أن للسبروفلوكساسين تأثير سمي واضح على مستوى أيض الشحوم في الكبد وكذلك على إنتاج البروتينات في الكبد ولا توجد دراسات مقاربة عن تأثير استخدام السبروفلوكساسين بجرع عالية في الدواجن.

المصادر

1. Patrick FM, Dermot T, Samya M. Ciprofloxacin resistance in *Compylobacter jejunum* involves rapidly treated with Fluoroquinolons. Eur J Clinical Microbial Infect Dis.2002; 378-385.
2. Abdulaziz M, Aziz A, Solabel F, Afity N. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chicken. Br Poul Sc. 1996 ; 38:164-165.
3. Moller J , Schrduberger C , Erovic C , Moller M.Target site concentration of ciprofloxacin after single oral dose.Austria:University of Vienna press; 2002. p.324-325.
4. Wolfson JS , Hooper DS.Over review of flouroquinalone. AM J Med. 1991; 153.
5. Fish DA. Flouroquinolone adverse effect and drug interaction. Pharmacotherapy 21(10 pt 2) 2001;pp.2535-2725.

٦. العبدلي، يمامة زهير صالح. التأثيرات السمية للسبروفلوكساسين وتداخلاته مع بعض الأدوية المسكنة في أفراخ الدجاج. رسالة ماجستير. الموصل: كلية الطب البيطري- جامعة الموصل ٢٠٠٣.

7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK.Antimicrobial agent effecting DNA to poisomerase II.5th.ed. New York: Academic press; 2003.pp. 647-650.
8. Ponzand F, Bernard-Beanbois K, Venin M. In vitro discrimination of flouroquinolone toxicity in tendon cells: Involvement of oxidative stress. J pharm. 2003;103-114.
9. Lipsky BA, Baker CA. Flouroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agent. Clin Infect Dis. 1999;28:223-252.
10. Kubin R, Reiter C. Safety update of moxifloxacin:a current review of clinical trials and post marketing observational studies(abstr). In: program and abstract of the 40th interscience conference on antimicrobial agent and chemotherapy, Toronto, Ontario. Canada.2000;17-20.
11. Burstein M. European atherosclerosis society. European heart journal. 1988;8-15.
12. Johnson ND. Clinical guide to laboratory test. 3rd ed, NW TIETZ; 1995.pp.22- 23.
13. Eossati , Principe L. Clinical chemistry. Am chem J.1982;28:2077.
14. Mortia TA, Oh-tashi K, Takei M, Ikai S, Kasaoka S , Kiriyawa C. Cholesterol lowering effects of Soya been potato and rice protein depend on their low methionin content in rats fed cholesterol fress puifed diet J Nut. 1997;12:470-477.

١٥. الراوي، خاشع محمود. المدخل الى الأحصاء. الموصل: مطبعة جامعة الموصل،١٩٨٩.

16. Murray PK , Granner DK , Mayes DA , Rod WW.Harps illustrated biochemistry. 26th ed, A ppoton and lange, USA. 2003;.pp.255-260.
17. Elkin RG. Reducing shell egg cholesterol content , Review of approaches utilizing non-nutritive dietary factors or pharmacological agent and an examination of emerging strategies. USA: Pennsylvania state University; 2004;.pp.1680-1684.
18. Gabriel LP. Toxic response of liver in lcason, CD Amdur, Mo and Dull. Cassarett and Doull's Toxicology. Macmillan publishing Co, New York. 2001;pp.286-288.
19. Hozelhod RL. Carbohydrate metabolism in Sturkie PD. Avian Physiology. 4th ed. Springer-ver. New York. 1986;pp.303-335.