

التغيرات التشريحية المرافقة للتسمم الحاد بالليفاميزول عند دجاج اللحم

مي الماغوط⁽¹⁾ ووديع شديد⁽¹⁾ وسمير حمود⁽¹⁾

(1). قسم التشريح المرضي، كلية الطب البيطري، جامعة حماه، حماه، سورية.
(*للمراسلة: ط. ب. مي الماغوط. البريد الإلكتروني: aya.kanawaty87@gmail.com).

تاريخ الاستلام: 2017/12/10 تاريخ القبول: 2018/02/21

الملخص

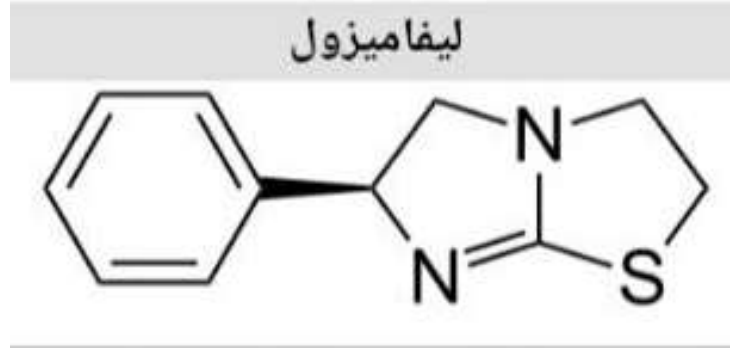
أجري البحث على (70) طائراً من طيور دجاج اللحم بعمر أسبوعين، من سلالة معروفة (هابرد فلكس)، خالية من الأمراض، في مزرعة دجاج لحم في منطقة السلمية عام 2015، وقسمت مراحل العمل إلى مرحلتين: الأولى أجريت التجربة على (50) طائراً، قسّمت إلى خمس مجموعات وأعطيت مركب الليفاميزول بخمس جرعات (0، 0.5، 1، 1.5، 2) غ/كغ على التوالي، وذلك بهدف تحديد الجرعة السامة الوسطية (LD₅₀). والمرحلة الثانية أجريت على (20) طائراً، قسّمت إلى مجموعتين، في كل منها (10 طيور)، المجموعة الأولى كشاهد حيث أعطيت الماء فقط، في حين أعطيت المجموعة الثانية الليفاميزول بالجرعة السامة الوسطية (1 غ/كغ) التي تم حسابها من المرحلة الأولى. أخذت عينات من أنسجة مختلفة لطيور التجربة، وحفظت في الفورمالين المتعادل، وحضرت منها مقاطع نسيجية، وتمت صباغتها بالهيماتوكسيلين مع الأيوزين. حدّدت نتائج الجرعة السامة الوسطية في ظروف التربية المحلية في منطقة السلمية بحوالي (LD₅₀=1g/kg) من وزن الطائر للليفاميزول، وظهرت على مجموعة التجربة (LD₅₀) قبل النفوق أعراض، لم تلاحظ في مجموعة الشاهد، على شكل اختلاجات عصبية وصعوبة في التنفس وهي أعراض ناتجة عن تأثير الليفاميزول على المستقبلات الكولونية، وأظهر الفحص المجهرى في مرحلة التسمم الحاد وجود تغيرات في نسيجي الكبد والكلى بشكل يؤر نخرية منتشرة، ومتعددة، مع ارتشاح مناطق النخر بخلايا التهابية للمفاوية. بينما لم تظهر أية تغيرات في أنسجة الأعضاء الأخرى المفحوصة. لذلك ينصح التعامل بحذر شديد مع مركب الليفاميزول عند استخدامه سواء في المعالجة ضد الطفيليات الداخلية، أو بهدف التحفيز المناعي، مع الأخذ بالحسبان الجرعة السامة الوسطية (LD₅₀) وفق ما توصلت إليه نتائج هذه الدراسة.

الكلمات المفتاحية: التغيرات التشريحية، الليفاميزول، دجاج اللحم.

المقدمة:

يعد الليفاميزول (Levamisole) من مضادات الديدان الواسعة الطيف، وشائعة الاستعمال كعلاج فعال للديدان الممسودة (Nematoda) التي تصيب القناة المعوية المعوية، والجهاز التنفسي عند الإنسان والحيوان (Thienpont *et al.*, 1966; Roberson, 1982;)

Symoens and Rosenthal, 1977; Brunner and Muscoplat,) فضلاً عن استخدامه محفزاً للمناعة (Dalvi, 1990).
 Thienpont *et al.*, 2003; Irmak *et al.*, 2001; Donald, 1996; Ghai, 1980; Renoux, 1980). استطاع الباحثون (1980).
 (1966) اكتشاف التتراميزول، ولاحظوا أن فعالية التتراميزول (Tetramisole) كمضاد للديدان تعود إلى الايسومير الأيسر (L-Isomer)
 للتتراميزول، الذي يمثل الليفاميزول (Coppoc, 1996; Tripathi, 1985; Janssen, 1976; Thienpont *et al.*, 1966).
 (Aiello, 1998). يعرف الليفاميزول أنه النظير التماكي لمركب التتراميزول [2,3,5,6-Tetrahydro-6-Tetramisole]
 [Imidazo(2,1-b thiazole)] (Thienpont *et al.*, 1966; Reinemeyer and Cour, 1988; Rober, 2001).



الشكل 1. التركيب الكيميائي لليفاميزول.

الليفاميزول مسحوق بلوري ذو لون أبيض، أو كريمي فاتح، وزنه الجزيئي 240.75 ويوجد عادةً بشكلين من الأملاح، إما بشكل أملاح الفوسفات، أو أملاح الهيدروكلوريد. وعادةً يذوب الليفاميزول في الماء (1غ/2مل في الماء المقطر) (Reynolds, 1982; Donald, 2001) ولا يتحلل في المحاليل المائية الحامضية، في حين يتحلل في المحاليل المائية القاعدية، ويكون مركباً بلورياً أبيض غير ذائب في الماء ويعرف بالمركب (O.M.P.I) (d,l 2 - Oxo - 3 - 3 (2 - Mercaptoethyl) - 5 - Phenyle - Imidazoline).
 (Guerrero, 1980; Roberson, 1982). ويعد هذا المركب (O.M.P.I) من المركبات الاستقلابية التي تتكون داخل الجسم، ولها دوراً هاماً في التأثير المناعي لليفاميزول، فضلاً عن آلية عمله بوصفه مضاداً للديدان (Van Belle and Janssen, 1979; Guerrero, 1980). ويعد الليفاميزول محفزاً للعقد الكولينية (Cholinergic ganglia)، فهو يعمل كشادة أسيتيل كولين (Acetylcholine agonist) تعمل على إزالة استقطاب مستمر للغشاء العضلي في الطفيليات مع غلق الاتصال العصبي-العضلي (Blockade of the neuromuscular) وهذا يؤدي إلى تقلص مستمر في العضلات مسبباً شلل الطفيليات التي تطرح خارج الجسم بواسطة الحركة الحوية للأمعاء (Lewis *et al.*, 1980; Robertson, and Martin, 1993; Aiello, 1998). كما يعمل كشادة نيكوتينية انتقائية (Selective nicotinic agonist) تؤدي إلى شلل تشنجي (Spastic Paralysis) في الديدان (Aceves *et al.*, 1999; Richmond and Jorgenson, 1997; Martin *et al.*, 1997; Hoekstra *et al.*, 1997; Coppoc, 1996).
 الليفاميزول (Levamisole) أساساً كمضاد للديدان، وهو يحفز الجهاز المناعي لدى الحيوانات عموماً في حالات الفشل المناعي لأنه يؤثر على كل أطوار الاستجابة المناعية، فربما يكون ذلك نتيجة تأثيره في استقلاب النيوكليوتيدات الحلقية (nucleotide metabolism) أو قد يزيد الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP)، حيث أن زيادته تؤدي إلى نقص الكالسيوم، مما يحافظ على حيوية الخلية ويخفض مستوى الجوانين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) الذي يؤدي إلى نقص الكالسيوم. وهو يؤثر على استجابة تكاثر الخلايا

للمفاوية وتخليق اللمفوكين (lymphokine) التي تعمل على دعم وتنشيط الخلايا البلعمية عن طريق جذب البلاعم العملاقة إلى موقع الخلية للمفاوية مع المستضد، ومن ثم إتلافها. وتعمل خاصية سمية الخلايا المصابة، على إتلاف خلايا الهدف التي تحتوي على الميكروب النوعي داخل نواتها أو الخلايا السرطانية. إضافة إلى أن اللمفوكين تعمل على زيادة مقاومة الخلايا غير المصابة، وإنتاج الأجسام المضادة والخلايا البلعمية (Brander, 1991; Adams, 1995). هناك نظريات عديدة حول آلية التسمم الخاصة بالليفاميزول، يرى بعض الباحثين أن التأثيرات السمية له ناتجة عن فعله المثبط لنشاط خميرة الكولين استراز (cholinesterase)، مما يؤدي إلى ظهور علامة التسمم العصبية المسكرينية والنيكوتينية للناقل العصبي الأستيل كولين (Ach) (Acetylcholine) المتمثلة بتقلص العضلات الملساء وزيادة الإفرازات الغدية (1996، دباغ، Sharma, 1970; Eyre *et al.*, 1989). ويؤكد باحثون آخرون أن علامات التسمم تظهر نتيجة لتحفيز المستقبلات الكولينية في العقد العصبية (اللاإرادية) المستقلة (Autonomic ganglia) في الجهاز العصبي المركزي، ومناطق الارتباط العصبي-العضلي في العضلات الهيكلية (Hsu, 1980; Coppoc, 1996). وتؤكد الدراسات أن علامات التسمم بالليفاميزول لا تظهر ما لم تتجاوز الجرعة المعطاة العلاجية، لذا فإن سمية الليفاميزول في الإضافات قد تتجاوز فعاليته المضادة للديدان (Aiello, 1998)، عدا أنّ حقن الليفاميزول تحت الجلد، يؤدي إلى التهاب مؤقت في موضع الحقن (Dorn and Federmann, 1998; Aiello, 1998). تبدو أعراض التسمم بالليفاميزول كولينية (Cholinergic Signs) عند مختلف الحيوانات والطيور، وتشمل كل العلامات المسكرينية، والنيكوتينية، وبالتالي فهي تشبه حالات التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية، والتسمم بالنيكوتين (Eyre, 2003; Hsu, 1980; Braund, 1970)، وتشمل علامات التسمم بالليفاميزول التقيؤ (Vomiting)، وزيادة إفراز اللعاب (Salivation)، والتبول (Urination) المتكرر، والتغوط (Defecation)، والمغص (Colic)، ورجفة العضلات (Muscle Tremor)، والترنح (Ataxia)، والاختلاجات العصبية (Convulsions)، والإعياء ولا نظمية القلب، وتسرع التنفس (Tachypnea)، وصعوبة التنفس (Despnea)، والموت بسبب قصور التنفس (Apenia) (Hsu, 1980; Jackson, 1976; Dalvi, 1990; Coppoc, 2003; Braund, 2003; Sahagun *et al.*, 2000; Aldabagh and Mohammad 1999; Aiello, 1998; 1996).

ونظراً لعدم وجود دراسات سابقة تتعلق بالتغيرات التشريحية المرضية لمركب الليفاميزول وتحديد الجرعة السمية لتأثير الليفاميزول في قطعان الطيور في سورية، وبسبب وندرة البحوث العلمية المتعلقة بدراسة التغيرات التشريحية المرضية لاستخدام الليفاميزول، ولا سيما أن هامش الأمان لهذه المركب الدوائي ضيق وأغلب مربو الدواجن في الوقت الحالي يستخدمونه كمحفز للمناعة اعتباراً من الأسبوع الأول للتربية، وبهدف تحسين الاستجابة المناعية عند الطيور عند التلقيح الوقاية من الأمراض المختلفة، يهدف البحث إلى تحديد الجرعة السامة الوسطية (LD₅₀)، ودراسة التغيرات التشريحية المرضية المرافقة للتسمم الحاد بالليفاميزول الذي يمكن أن يحدث نتيجة زيادة الجرعة عند استخدامه بشكل غير مضبوط..

مواد البحث وطرائقه:

تم إجراء البحث خلال عام (2015) على (70) طائراً من طيور دجاج اللحم بعمر أسبوعين من سلالة معروفة (هابرفليكس) خالية من الأمراض، وذلك ضمن مزرعة دجاج تابعة للقطاع الخاص تقع شمال منطقة السلمية، معدة لتربية دجاج اللحم. تم عزل طيور التجربة في جزء من الهنكار، ووضعت الطيور بنسبة 10 طيور/م² بحيث تبقى ضمن ظروف التربية السائدة. واستخدم في التجربة بيور ليفاميزول من شركة أكمافيد (Acma ved). وقسمت التجربة حسب سير العمل إلى مرحلتين: الأولى أجريت على (50) طائراً قُسمت إلى خمس

مجموعات، تم من خلالها تحديد الجرعة السامة الوسطية (LD_{50}) للليفاميزول، أعطيت المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد) ماءً مقطراً فقط والمجموعة الثانية (0.5) غ/كغ من الليفاميزول، والمجموعة الثالثة (1) غ/كغ، والمجموعة الرابعة (1.5) غ/كغ، والمجموعة الخامسة (2) غ/كغ. وقد سجلت حالات النفوق الحاصلة في كل مجموعة خلال 24 ساعة من إعطاء الجرعات، ثم تم حساب الجرعة السامة الوسطية (LD_{50}) وفق القانون: $LD_{50} = DM - (\sum Z.D / n)$ حيث:

LD_{50} : الجرعة السامة الوسطية، DM : أقل جرعة مميتة لكل حيوانات المجموعة، D : الفرق بين جرعتين مجموعتين متتاليتين، Z : متوسط النفوق لمجموعتين متتاليتين، n : عدد طيور كل مجموعة). كما يبين الجدول (1).

الجدول 1. البيانات المتعلقة بحساب الجرعة السامة الوسطية حسب التجربة التي تم إجراؤها

رقم المجموعة	الجرعة بالغرام/كغ وزن حي	عدد طيور المجموعة	عدد النفوق خلال 24 ساعة	الفرق بين جرعات مجموعتين متتاليتين (D)	متوسط النفوق لمجموعتين متتاليتين (Z)	Z.D
1	0	10	0	-	-	-
2	0.5	10	0	0.5	0	0
3	1	10	5	0.5	2.5	1.25
4	1.5	10	9	0.5	7	3.5
5	2	10	10	0.5	9.5	4.75
						$\sum Z.D=9.5$

وتتم في المرحلة الثانية دراسة التغيرات التشريحية المرضية الحاصلة نتيجة التسمم الحاد بالليفاميزول، من خلال إجراء التجربة على (20) طائراً، وقسمت إلى مجموعتين؛ إحداها شاهد قدم لها الماء المقطر فقط، والأخرى أعطيت الجرعة الوسطية $L.D_{50} = 1.05 \approx 1$ غ/كغ للليفاميزول التي تم حسابها في مرحلة العمل الأولى، وبعدها سجلت الأعراض الملاحظة على الطيور، حيث تم جمع النافق منها خلال 24 ساعة من إعطاء الجرعة الوسطية، وسجلت التغيرات التشريحية المرضية العيانية الظاهرة عليها. ثم أخذت عينات نسيجية من الأحياء الداخلية (الكبد، والكلية، والرئة، والدماغ، والعضلات الهيكلية، والأمعاء) مباشرة من الطيور النافقة خلال 24 ساعة، وحفظت بالفورمالين، لدراسة مقاطع تشريح مرضي وفق الطرق المتبعة في مخابر التشريح المرضي. وفحصت مجهرياً، وحفظت صور المقاطع بكاميرا من نوع (Nikon-D3000).

النتائج:

المرحلة الأولى: تم تحديد الجرعة السامة الوسطية ($L.D_{50}$) للليفاميزول وذلك لإجراء عملية التسمم الحاد حيث بلغت هذه الجرعة:

$$L.D_{50} = 2 - (9.5/10) = 1.05 \text{ g} \approx 1 \text{ g/Kg}$$

التغيرات التشريحية المرضية المشاهدة في مجموعة طيور التسمم الحاد بالليفاميزول:

المرحلة الثانية: وهي مرحلة التسمم الحاد، حيث تم تسجيل التغيرات المرضية في مجموعة طيور التسمم الحاد بالليفاميزول عينياً ومجهرياً، حيث لوحظ على طيور مجموعة التجربة أثناء مراقبتها بعد إعطائها الجرعة السامة الوسطية $L.D_{50}$ علامات تشنج، وتقلص عضلي، وارتعاش عصبي، وعلامات ترنح قبل النفوق كما هو واضح في الشكلين (2 و3).



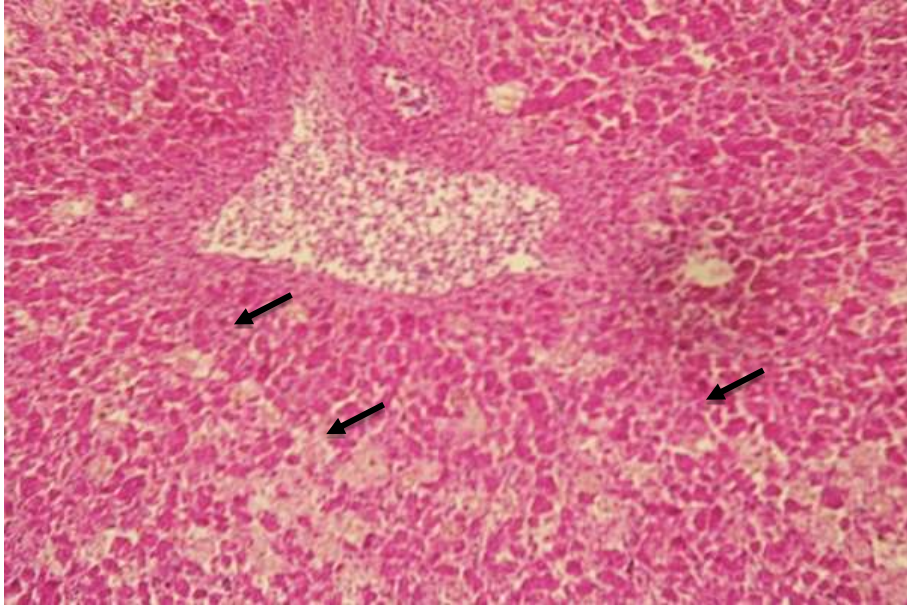
الشكل 2. علامات التشنج والتقلص العضلي على طائر من مجموعة التسمم الحاد بالليفاميزول



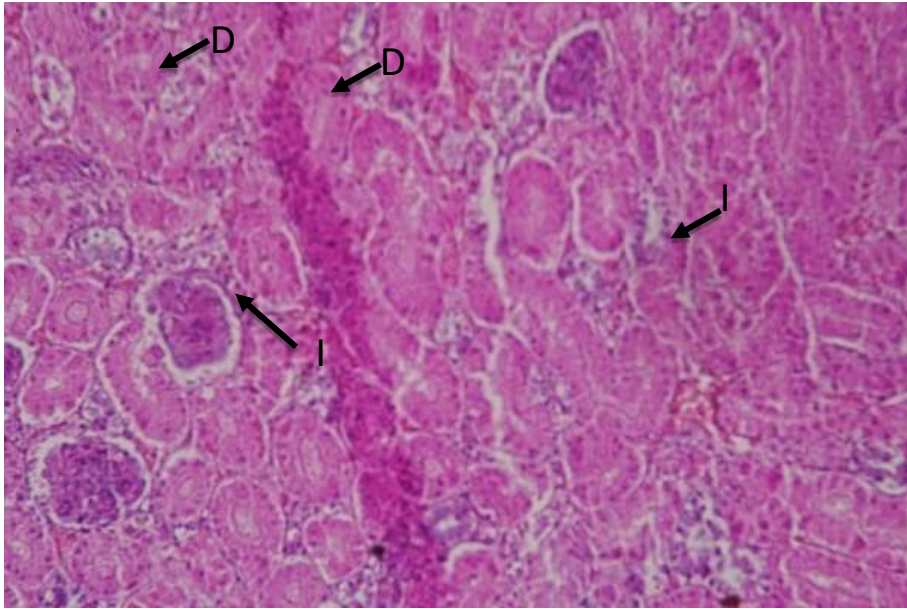
الشكل 3. علامات التشنج والتقلص العضلي على طائر في حالة التسمم الحاد بالليفاميزول

التغيرات التشريحية المرضية المشاهدة في مجموعة طيور التسمم الحاد بالليفاميزول:

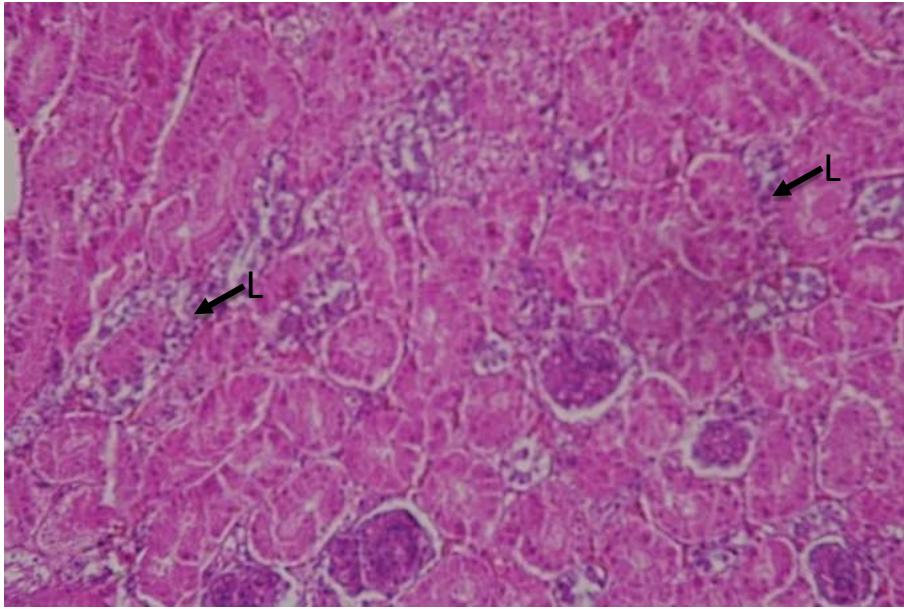
من خلال إجراء الصفة التشريحية على الطيور النامية ودراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والمجهريّة للأعضاء المختلفة لمجموعة طيور التسمم الحاد التي أعطيت الجرعة 1 غ/كغ (1 = L.D.50 غ/كغ). بينت النتائج ظهور التغيرات المرضية في نسيجي الكبد والكلية، في حين لم يلاحظ أية تغيرات مرضية هامة على بقية أنسجة الأعضاء الأخرى، حيث لوحظ عياناً أثناء التشريح فقدان اللون الطبيعي للكبد في بعض المناطق، وبدا بلون باهت. أما مجهرياً فقد ظهرت في معظم المقاطع النسيجية لكبد الطيور النافقة بؤر نخر تخثري متعددة، ومنتشرة وبدرجات مختلفة تتراوح ما بين التكتس الفجوي الحاد للخلايا الكبدية، حتى مرحلة النخر التخثري البؤري. وكذلك لوحظ وجود رشح التهابي مع زيادة في عدد الخلايا اللمفاوية ضمن النسيج الكبدي (الشكل 4).



الشكل 4. نسيج كبد دجاج اللحم بعد التسمم الحاد بالليفاميزول، تظهر عليه بؤر نخرية (سهم) مختلفة الأحجام (مقطع من كبد، H&E X200) التغيرات التشريحية المرضية في الكلى: من خلال الفحص العياني للكلى لوحظ انتباها قليلاً مع شحوب لونها، وعند فحصها مجهرياً فقد ظهرت بؤر منتشرة على شكل تنكس شديد ونخر في النبيبات الكلوية (الشكل 5) في مناطق مختلفة، علاوةً على ذلك ارتشاح الخلايا للمفاوية إلى النسيج الكلوي (الشكل 6).



الشكل 5. بؤر تنكس (D) ومناطق نخر مختلفة (I) في النبيبات الكلوية في مقطع كلية طائر بعد التسمم الحاد بالليفاميزول (مقطع في كلية، H&E X200)



الشكل 6. نسيج كلية طائر بعد التسمم الحاد بالليفاميزول، يظهر عليه رشح التهابي بالخلايا اللمفاوية (L) (مقطع من كلية، H&E X200) المناقشة:

تعد هذه النتائج الأولى في الجمهورية العربية السورية والتي تهتم بدراسة التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لإعطاء مركب الليفاميزول (المعروف علمياً بتأثيره في المناعة) خلال فترة زمنية محددة، بعد تحديد الجرعة السامة الوسطية . إلا أن تأثيراته السمية التي قد تحدث بشكل حاد أو مزمن لم تدرس بشكلٍ كافٍ. إنَّ تحديد الجرعة الوسطية والكشف عن التغيرات المرضية المرافقة للتسمم الحاد بمركب الليفاميزول، له أهمية تطبيقية في إرشاد الأطباء والفنيين البيطريين لوضع تشخيص حقيقي ومخبري سليم، الأمر الذي سيساهم في تطوير تربية الدواجن في سورية. ولم توضح الدراسات العلمية آلية التسمم الخاصة بمركب الليفاميزول بشكل دقيق حيث تشير معظم الدراسات أن تأثيره السمي قد يكون ناجماً عن تأثير المثبط لفعالية أنزيم الكولين استيراز، حيث يؤدي إلى علامات تسمم موسكرينية ونيكوتينية من خلال الناقل العصبي أستيل كولين (Shirley, 2009). يعد الدجاج من أكثر الطيور المستأنسة مقاومة للتسمم بمركب الليفاميزول، حيث حدّدت دراسة (Giambone and Klesius, 1985) أن الدجاج يتحمل جرعة مقدارها ($LD_{50}=2.75$ غ/كغ) كحد أعلى من وزن الجسم عند الإعطاء عن طريق الفم، وهي أكبر من قيمة الجرعة الوسطية التي توصلنا إليها في هذه النتائج وهي ($LD_{50}=1$ غ/كغ). قد يكون هذه الاختلاف ناجماً عن اختلاف السلالة المستخدمة في كلا الدراستين وهي سلالات محلية (في دراستنا استخدمت سلالة هابرليكس، والدراسة الأخرى استخدمت سلالة روص) واختلاف ظروف التجربة، كما يمكن أن يعود هذا الاختلاف لإعطاء الليفاميزول للوقاية من الديدان المعدية والمعوية أو لتحفيز المناعة. ولم يكن الهدف الرئيسي تحديد الجرعة السامة الوسطية للليفاميزول (Giambone and Klesius, 1985). وكانت التغيرات التشريحية المشاهدة في مجاميع طيور التجربة أثناء التسمم الحاد بالليفاميزول (أثناء مراقبة طيور التجربة وبعد إعطائها الجرعة السامة الوسطية LD_{50}) بأعراض التشنج والتقلص العضلي، وأعراض عصبية، تمثلت بعلامات الترنح قبل النفوق بوقت قصير كما تبين الأشكال. وقد لوحظ تغيرات تشريحية مرضية في كل من الكبد والكلية، مع عدم تسجيل أية تغيرات عيانية ومجهريّة في باقي أنسجة الجسم الأخرى. ويعزى ذلك إلى أن الليفاميزول يستقلب بصورة رئيسية في الكبد والكلية بعملية الأكسدة (Oxidation)، (Engelmann and Whit and Boyd. 1973; Gatterdam et al, 1966.

Rechardson, 1986; Larvijsen *et al.*, 1993) وكانت دراستنا مماثلة لدراسة أخرى (Jan, 1981) من حيث التغيرات التشريحية المرضية المرافقة للتسمم الحاد بمركب الليفاميزول في نسيج الكبد، حيث ظهرت بشكل بؤر نخرية مبعثرة، مع وجود رشح التهابي بالخلايا اللمفاوية في بعض مناطق النخر. أما في نسيج الكلية فقد لوحظ بعد إعطاء الجرعة الوسطية (LD₅₀) وجود بؤر نخرية في النبيبات الكلوية إضافة إلى زيادة الرشح اللمفاوي. ويعتقد أن سبب الأذية الكلوية يعود إلى أن 48% من الليفاميزول يطرح عن طريق الكلية (Gatterdam *et al.*, 1966) وهذا ما أشارت إليه دراسة سابقة (Jan, 1981).

الاستنتاجات:

نستنتج من خلال هذه الدراسة أنه تم تحديد الجرعة الوسطية في ظروف التربية المحلية في منطقة السلمية بنحو (LD₅₀=1g/kg) لليفاميزول، كما تم تسجيل التغيرات التشريحية المرافقة للتسمم الحاد بمركب الليفاميزول عند دجاج اللحم، حيث بين الفحص المجهرى في مرحلة التسمم الحاد وجود تغيرات في نسيجي الكبد والكلية بشكل بؤر نخرية منتشرة ومتعددة، بالإضافة لرشح التهابي بالخلايا اللمفاوية، بينما لم تظهر أي تغيرات في أنسجة الأعضاء الأخرى المفحوصة.

التوصيات:

توصي الدراسة بضرورة التعامل وبحذر شديد مع مركب الليفاميزول سواء في حالات المعالجة ضد الطفيليات الداخلية أو بهدف التحفيز المناعي، مع الأخذ بالحسبان الجرعة السامة الوسطية (LD₅₀) وفق ما توصلت إليه هذه الدراسة.

المراجع:

الدباغ، عماد إبراهيم (1996) سمية الليفاميزول مع الديكلورفوس في الارانب. أطروحة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق.

Adams, R. (1995). Veterinary applied pharmacology and therapeutic. 7th Edition, USA.

Brander, G.C.; D.M. Pugh; Robin J. Bywater; and W.L. Jenkins (1991). Veterinary applied pharmacology and therapeutic ,5th Edition, Britain.

Aceve, J.; D. Erligi; and R. Martinez-Marnon (1970). The mechanism of the paralyzing action of tetramisol on Ascaris somatic. Br. J. pharmacol. 38: 602-607.

Aiello, S.E. (1998). The merck veterinary manual. 8th ed Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, N. J. USA.

AL – Dabagh, I. I. and F. K . Mohammad (1999). Reduction of dichlorvos induced toxicosis in rabbits by levamisole. Veterinarski. Archiv., 69:29-37

Braund K.G. (2003.). Neurotoxic disorders. International Veterinary Information Service, phaea Ny. www.Ivis.org.

Brunner, C.J. and C.C. Muscoplat (1980). Immunomodulatory effects of levamisole. 15(176):59-62.

Coppoc, G.L. (1996). Antiparasitics. Purdue Research Foundation. USA.

Donald, C. (2001). Veterinary Drug Hand Book. 4thed., Black Well Publishing Company, Iowa State Press. St. Paul Minnesota. Pp. 476-480.

Dorn, H.; and M. Federmann (1976). Citarin- LSpot on a new form of administration of an established anthelmintic [levamisole]. Veterinary Medical Review. 1:5-17.

Dalvi, R. R. (1990). Pharmacology and toxicology of levamisole in domestic animal : A Review- International J. of Animal Science. 5:15-19.

- Eyre, P. (1970). Some pharmacodynamic effects of the nematocides: Methyridine, tetramisole and pyrantel. *J. Pharm. Pharmacol.*, 22: 26-36.
- Eyre, J.A.; S. Miller; M. Gibson; J.V. Physiol; M.S.O. Sullivan; and J.V. Ramesh (1989). Presence of neorophyological signs of spastity with normal conduction. In the Fastest Fibren of the Corticospinal Pathway in Babies Developing Cerebal Palsy.P. 414:9.
- Gatterdamm, P.E.; D.A. Champagne; J.E. Boyd; and R. Hall (1966). Tetramisol: Preliminary studies of the absorpation, metabolism, and excretion in rats of CL 105,276 (Janssen R-8299), a potent anthelmintice agent. Unpublished report on progect No. FAO by Janssen Pharmaceutica, B-2340 Beerse, Belgium.
- Guerrero, J. (1980). Parasite host interactions relative to Levamisole. *J. A.V. M. A.* 176:1163-1165
- Giambrone, J.J.; and P.H. Klesius (1985). Effect of levamisole on the response of broiler to coccidiosis vaccination. *Poult Sci.*, 64(6):1083-1089
- Hsu, W.H. (1980). Toxicity and drug interaction of levamisole. *Am. J. Vet. Res.*, 176:1166-1169
- Hoekstra, R.; A. Visser; L.J. Wiley, A.S. Weiss; N.C. Sangster; and M.H. Roos (1997). Characterization of an acetylcholine receptor gene of *Haemonchus contortus* in relation to levamisole resistance. *Mol. Biochem. parasitol.* 84:179-187
- Irmak, H., T. Buzgan; M.K. Karahocagil; O. Evirgen; H. Akdeniz; and A.P. Demir. (2003). The effect of levamisole combined with the classical treatment chronic brucellosis. *Tohoku. J. Exp. Med. Dec.*, 201(4):221. 228
- Janssen, P.A.J. (1976). The levamisole story. *Progress in Drug Research.* 20:347-383.
- Lewis J.A.; W.U. Ch; H. Berg; and J.H. Levine (1980). The genetic of levamisol resistance in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Genetics.* 95:905-928
- Marten, R.J.; A.P. Ropertson; H. Bjorn; and N.C. Sangstar (1997). Heterogeneous Levamisol resceptor: a single-channel study of nicotinic acetylcholine receptor from *Oseophagostomum dentatum*. *Eur. I. Pharmacol.* 322:249-257.
- Reinemeyer, G.R.; and C.H. Courteny (2001). Antinematodal drug In: Richard, H. Adams. *Veterinary Pharmacology Therapeutics 8th ed*, Black Well Publishing Company. Iowa State Press. 947-978.
- Robertson, S.J.; and R.J. Martin (1993). Levamisole activated single channel current from muscle of the nematode parasite *Ascaris suum*. *Br. J. Pharmacol.* 108:170-178.
- Richmond, J.E.; and E.M. Jorgensen (1999). One GABA and two acetylcholine receptors function at the *C. elegans* neuromuscular junction. *Nature Neuroscience.* 2: 791-797.
- Roberson, E.L. (1982). Chemotherapy of parasitic diseases In: Booth, N.H. and McDonald, L.E. (eds). *Veterinary pharmacology and Therapeutics.* 5th ed., Iowa State, University Press, Ames, Iowa. Pp. 819-8.
- Renoux, G. (1980). The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs.* 20:89-99.
- Sharma, P.V. (1970). *Charck Samhita Delhi, Chowkhamba Orientalia, India.*
- Sahagun, A.M; J.J. Garcia; M. Sierra; N. Fernandez; M.J. Diez; and M.T. Teran (2000). Subcutaneous bioavailability of levamisole in goats. *J. Vet. Pharm. Ther.*; 23:189- 192.
- Shirley, D. (2009). The persistence of presentism. *Teachers College Record.* 111(11): 2505-2534.
- Symoens, J.; and M. Rosenthal (1977). Levamisole in the modulation of the immune response: the current experimental and clinical state. *Journal of the Reticuloendothelial Society.* 21: 175-220.

- Thienpont, D.; O.F.J. Vanparjis, A.H.M. Raeymaekers; J. Vandenberk; P.J.A. Demoen; F.T.N. Allewijn; R.P.H. Marsboom; C.J.E. Niemegeers; K.H.L. Schellekens and P.A.J. Janssen (1966). Tetramisole (R8299), anew, potent broad spectrum anthelmintic. *Nature*. 209:1084-1086.
- Tripathi, K.D. (1985). *Essentials of medical pharmacology*. Jaypee Brother, New Delhi. Pp.540.
- Van Belle, H.; P.A. Janssen (1979). Alpha-Ketoaldehydes, specific catalysts for thiol formation from levamisole. 28(8).
- White, R.G.; and J.F. Boyd (1973). The effect of measles on the thymus and other lymphoid tissues. *Clin Exp Immunol.*, 343–357

Anatomical Changes Associated with Severe Toxicity of Levamisole in Broiler

Mai Al Maghout^{*(1)} Wade Shadid⁽¹⁾ and Samer Hamud⁽¹⁾

(1). Department of Pathology. Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Hama, Syria.

(*Corresponding author: Vet. Mai Al Maghout. E-Mail: aya.kanawaty87@gmail.com).

Received: 10/12/2017

Accepted: 21/02/2018

Abstract

The research was carried out on 70 birds of two-week-old broiler, using a well-known strain (Habre flex), which is disease-free strain, at a poultry farm near Salamieh province in 2105. The research was divided into two main stages: the first stage was divided into five groups, using 50 birds, which were treated with five doses of levamisole (0, 0.5, 1, 1.5 and 2) g/kg respectively, to determine (LD₅₀). The second stage used 20 birds, which were divided to two groups (10 birds for each). The first group was considered as control (water only), while the second group was given the LD₅₀ of levamisole that was calculated in the first stage. Different tissues samples of the birds were taken and preserved in neutral formalin, and then a tissue slices were prepared and dyed with hematoxylin and Eosin. The LD₅₀ levamisole value was determined according to local conditions of breeding in Salamieh by (LD₅₀=1g/kg) of the bird's weight. Before the death of the birds because of LD₅₀ of levamisole, it was noticed some symptoms such as convulsions and dyspnea which they were not seen in the control. These symptoms were as a result of levamisole effect on cholinergic recipients. The histological study also showed that during severe toxicity of levamisole, it was noticed a microscopic changes in liver and kidney. The changes were in the form of necrosis foci and infiltration of inflammatory cells in cellular destruction sites. But the other examined tissues showed no changes. Because of that, it is necessary to use levamisole with extreme care, whether in the treatment of parasites or for immunity motivation, taking into consideration the toxic dose as showed by the study.

Keyword: Anatomical Changes, Levamisole, Broiler.