بعض الدراسات الإكلينيكية الحقلية على تأثير عقار السفتيوفيور صوديوم في الابل المصابة طبيعياً بميكروب الاشريكية القولونية

الصديق حسن بوغزيل[1] جمال شمس[1] رافع الكاسح[1] سهام محمد حسن[1]

DOI: https://doi.org/10.54172/mjsc.v27i1.254

الملخص

استهدفت هذه الدراسة استخدام دواء السفتيوفيورصوديوم المضاد الحيوي كعلاج للعدوى الطبيعية بميكروب الاشريكية القولونية في الجمال ، وكذلك تأثيره على مكونات الدم ووظائف الكبد والكلي ، وفي هذه الدراسة تم اختيار عشرون جملا من الجمال التي تم عمل مسح عليها ، وقسمت إلي مجموعتين:

- المجموعة الأولي تحتوي على خمسة جمال سليمة وبصحة جيدة وخاليه من الميكروبات.
- المجموعة الثانية فتم عزل ميكروب الاشريكية القولونية منها وهي تحتوي على خمسة عشر جملاً تعاني من الإسهال الشديد وظهور أعراض الخمول وعدم الارتياح والهزال ، ولقد تم علاج هذه المجموعة بدواء السفتيوفيور تحت الجلد بجرعة 5 مجم/كجم من الوزن لمدة ثلاثة أيام متتالية ولقد تم سحب عينتين من الدم من كل حيوان في هذه المجوعات ، الأولي (الضابطة) ، والمجموعة الثانية (المصابة بالميكروب) قبل العلاج وبعد العلاج بأسبوع.العينة الأولي من الدم أخذت على الـ EDTA المانع للتجلط وذلك لدراسة صورة الدم ، أما العينة الثانية أخذت بدون مانع للتجلط وذلك لفصل المصل لقياس بعض الوظائف البيوكيميائية.

تشير النتائج أن الجمال المصابة بميكروب الاشريكية القولونية حدث بها انخفاض معنوي في عدد كرات الدم الحمراء ، وتركيز الهيموجلوبين وحجم الخلايا المرصوصة وزيادة معنوية في عدد كرات الدم البيضاء والخلايا الحامضية والملتهمة الكبيرة ، مع حدوث زيادة غير معنوية في الخلايا المتعادلة الليمفاوية والقاعدية.

وبدراسة التغيرات البيوكيميائية التي حدثت نتيجة الإصابة بميكروب الاشريكية القولونية فوجدت زيادة معنوية في الفوسفاتيز القاعدي واليوريا والكيرياتينين والجاماجلوتامبل ترانسفيريز وانخفاض معنوي في مستوي الجلوكوز والكالسيوم والفوسفور والصوديوم والبوتاسيوم ، ولقد وجد أن استخدام دواء السفتيوفيورصوديوم بعد أسبوع من العلاج أدي إلي عودة مكونات الدم والمصل إلي مستواها الطبيعي وتم شفاء الجمال المصابة وزوال أعراض ميكروب القولون العصوي تماماً.

[1] قسم علم الأدوية –كلية الطب البيطري– جامعة عمر المختار ، ص.ب 919 البيضاء– ليبيا.

© للمؤلف (المؤلفون)، يخضع هذا المقال لسياسة الوصول المفتوح ويتم توزيعه بموجب شروط ترخيص إسناد المشاع الإبداعي CC BY-NC 4.0

المقدمة

يعتبر السفتيوفيورصوديوم من الجيل الثالث للسيفالوسبورينز وهو مقاوم لإنزيم البيتالاكتاميز وواسع الطيف ، ومن المضادات الحيوية القاتلة للبكتريا ، ويتميز في تركيبه الكيميائي بوجود مجموعة الامينوثيازول ، وهذه المجموعة الكيميائية هي المجموعة الفعالة ذات التأثير القاتل للبكتريا موجبة وسالبة الجرام والتي تقاوم إنزيم البيتالاكتاميز ، ويعتبر السفتيوفيور أقوي مضاد حيوي في مجموعة السيفالوسبورينز وأكثرهم فاعلية وأقوي من الامبسيلين ضد جميع البكتريا المختبرة (Yancey et al. 1990). لقد تم تقييم نشاط السفتيورفيورصوديوم ونواتج أيضه الأولية الديسفيوريويل سفتيوفيور ضد (539) نوع من البكتيريا الممرضة من الاكتيفوباسيللوس والبلورونومونيا والباستيريللا والهيموفيللوس سومنوس ، والسالمونيللا ، والاشريكية القولونية والاستافيلوكوكس والاستربتوكوكس بواسطة (Salmon et al. 1996).ولقد وجدوا أن كلا من السفتيوفيورصوديوم والديسفيوريويل سفتيوفيور كانتا أكثر نشاطاً ضد جميع البكتيريا المختبرة وهما مؤثرات بأقل تركيز مثبط لهذه البكتريا. ولقد وجد أن السفتيوفيورصوديوم الأكثر فاعلية في مجموعة السيفالوسبورينز له استخدامات عديدة لمعظم الإصابات البكترية للأجهزة المختلفة ومنها الأمراض التنفسية والمعدية والمعوية وإصابات الجهاز البولي (Brander et al. 2005).

مواد وطرق البحث

الـــدواء: السفتيوفيورصـــوديوم (شـــركة ايرجـــون-كالامـــازوو-أمريكـــا) الجرعـــة العلاجيـــة المستخدمة 5 مجم/كجم من وزن الجسم في الجمال يحقن تحت الجلد لمدة ثلاثة أيام متتالية في الجمال.

الحيوانات المستخدمة في الجمال، عدد عشرون من الإبل في أعمار مختلفة من 6-10 سنوات و أوزانهم مختلفة من 500 إلي 600 كجم في الوزن ذكور و إناث من مزرعة خاصة بالجبل الأخضر استخدم منهم خمسة بصحة جيدة ، وخمسة عشر جمل مصابين بميكروب الاشريكية القولونية طبيعياً.

تم أخذ عينتين من الدم في كل جمل وذلك لدراسة صورة الدم كاملة وعمل دراسات بيوكيميائية على الدم ، أخذت العينات من الوريد للحيوانات السليمة والحيوانات المريضة قبل العلاج وبعد إيقاف العلاج بأسبوع ، تم تجميع العينة الأولي من الدم في أنابيب تحتوي على الـ EDTA كمانع لتجلط الدم وذلك لدراسة صورة الدم كاملة وذلك تبعاً للطريقة المستخدمة بواسطة (Feldman et al. 2000).

أما العينة الثانية من الدم فتؤخذ في أنابيب بدون مانع للتجلط ثم يتم تدويرها في جهاز الطرد المركزي ثم يتم فصل المصل وذلك لقياس الإنزيمات الخاصة بوظائف الكبد والكلي، فتم قياس البروتين الكلي (Peters 1968)، وقياس نسبة البروتينات المختلفة كل على حدة (Davis 1964)،

ونسبة اليوريا في المصل (Patton and Crouch, 1977)، ونسبة الكيرياتينين (Henry 1974) ونسبة الفوسفاتيز القاعدي (Thomas 1978) وقياس الجاماجلوتاميل ترانسفيريز (Szasz 1976)، والجلوكوز(Trinder 1969) والكالسيوم (Gindler and king, 1972)والفوسفور (Goldenberg 1966) والصوديوم والبوتاسيوم (Oser 1979).

اختبار البكتيريا: لقد تم اخذ مسحات معقمة من الإبل السليمة و الإبل التي تعاني من الإسهال و ذلك للاختبار البكتيري. العينات التي جمعت يتم تحضينها علي وسط تغذية عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة ثم يتم زرعها علي أوساط متخصصة وبعد ذلك يتم التعرف علي البكتيريا المعزولة (Holt et al, 1994).

اختبار الحساسية للمضادات الحيوية: لقد تم اختبار الحساسية خارج الجسم للبكتيريا المعزولة لمضادات البكتريا باستخدام طريقة الاقراص (Cruick Shank, et al, 1975). المضادات الحيوية المستخدمة في هذا الاختبار كانت كالتالي:

السفيتوفيور (30 مجم) و الانروفلوكساسين (10 مجم) و الجنتاميسين (10 مجم) و الاريثرومايسين (15 مجم) و الفلوميكوين (30 مجم) و حمض الناليدكسيك (30 مجم) و الكولستين (10 مجم).

التحليل الإحصائي:لقد تم الحصول علي البيانات ثم تم تحليلها احصائيا تبعا للعالم (Passwin, 1995).

النتائج و المناقشة

نتائج اختبارات عزل البكتيريا أوجدت أن السبب الأساسي لحدوث الإسهال في الجمال المصابة كانت كالاتي جراثيم الاشريكية القولونية بنسبة 83.26% و ميكروب البروتيوس بنسبة7.28 % و مبكروب الكليبسيللا 9.1% و بالتالي فأن السبب الرئيسي لحدوث الإسهال و باعلي نسبة هو ميكروب الاشريكية القولونية الجدول رقم 1.

جدول 1. العزل البكتريولوجي المسبب للإسهال في الجمال الموجودة في مزرعة خاصة بالجبل الأخضر.

عدد الجمال المختبرة	الاشريكية القولونية		البروتيوس		الكليبسيللا	
الإسهال	أ	ب	أ	ب	أ	ب
15	5	%83.26	5	% 7.28	5	%9.1

أ = عدد الحيوانات المعزولة ب = النسبة المئوية للبكتريا المعزولة

لقد اوضحت اختبارات الحساسية بطريقة الاقراص علي البكتريا المعزولة من الابل المصابة بالاسهال ان السفيتوفيور يمثل فاعلية عالية ضد الميكروبات المعزولة جميعها و هو أقوي تأثيرا من باقي المضادات الحيوية المختبرة في الفاعلية الانروفلوكساسين و الجنتاميسين ثم الفلوميكوين ثم الاريثرومايسين ويليهم حمض الناليدكسيك و الكولستين و الذي ليس له تأثير فعال علي الميكروبات المعزولة جدول (2).

جدول 2. اختبار الحساسية لمضادات البكتريا لاختبار السفتيوفور بالمقارنة مع باقي مضادات الميكروبات شائعة الاستخدام.

أقراص المضادات الحيوية	تركيز أقراص المضادات الحيوية	الاشريكية القولونية	البروتيوس	الكليبسيللا
السفيتوفيور	30	++++	+++	++
الانروفلوكساسين	10	+++	++	+
الجنتاميسين	10	+++	++	+
الفلوميكوين	30	++	+	+
و الاريثرومايسين	15	+	++	−
الناليدكسيك	30	+	−	−
الكولستين	10	−	−	−

من النتائج التي حصلنا عليها في دراستنا نجد أن الأسباب البكتيرية الرئيسية التي أدت الي حدوث الأسهال في الابل في مسحات البراز المختبرة كانت كالأتي جراثيم الاشريكية القولونية بنسبة 83.26% من الحالات أما البروتيوس بنسبة7.28 % و مبكروب الكليبسيللا 9.1% و من هذه النتائج قد أكدت أن جراثيم الاشريكية القولونية تمثل أكبر نسبة من الجراثيم المعزولة و المسببة الرئيسية لحدوث الاسهال في الابل. حصل Reynolds et al (1986) علي نفس النتائج و قرروا أن من الاسباب الاساسية لحدوث الالتهابات المعوية و الاسهال في العجول هو جرثومة الاشريكية القولونية ولقد استخدمنا طريقة الانتشار القرصي لاختبار مضادات الميكروبات المختلفة وذلك لتوفيره للوقت و سهولته و تكلفتة القليلة (Greean wood, 1978). باستخدام اختبار الانتشار القرصي تبين أن دواء السفتيوفور ذو فاعلية عالية بالمقارنة بمضادات الميكروبات الأخري المختبرة يتبعه في الفاعلية الانروفلوكساسين و الجنتاميسين الفلوميكوين ثم الاريثرومايسين و النيومايسين وكان

حمض الناليدكسيك أقل فاعلية و الكولستين ليس له أي تـأثير علـي البكتريـا المعزولـة. و كانـت النتـائج مطابقة لما حصل عليه Walts et al., (1993) و الذي أختبر حساسية حوالي 187 عترة من الجرثومة الاشريكية القولونيـة المعزولـة مـن البط. و قـد وجـد البـاحثون ان السـفيتوفيور و الاثروفلوكساسـين مـن اكثر الأدوية فاعلية علي الجرثومة الاشريكية القولونية و بنفس النتائج حصل عليها Keline et al., (1996) and Salman et al. (1996) يعتبر السفتيوفيورصوديوم احدي المضادات الحيوية الحديثة من مجموعة السيفالوسبورينز يعمل عن طريق إعاقة – تكوين الجدار الخلوي للبكتيريا – وذلك بالارتباط بالأماكن النشطة للإنزيمات التي تساعد في عمليات نقـل وتفـاعلات الببتيـدات في الجـدار الخلـوي (Thomson et al. 1984).

لقـد قمنـا بهـذه الدراسـة لتقيـيم دواء السفتيوفيورصـوديوم بجرعـة 5 مجم/كجـم مـن الـوزن ويحقن تحت الجلد لمدة ثلاثة أيام متتالية في الجمال السـليمة والجمـال المعداة والمصابة طبيعياً بميكـروب الاشريكية القولونية وذلك لدراسة تأثير الدواء على صورة الدم وبعض الإنزيمات الخاصة بوظائف الكبد والكلي وبعض المعايير البيوكيميائية الأخرى.

وبدراسـة الأعـراض الإكلينيكيـة علـى الجمـال المصـابة بميكـروب الاشـريكية القولونيـة وجـد أنها في هزال وليس لها قابلية للأكل وإسهال شديد وقلق ، أما المجموعة المعالجة وجد انخفاض في ظهور الأعـراض والعـودة إلي طبيعتهـا وشـفاءها ، ولقـد تم دراسـة النشـاط المضـاد للبكتيريـا لـدواء السـفتيوفيور ومنتجات ايضه في الدم بواسطة .Brown et al (1991 وجد أن الـدواء له تـأثير واسع الطيف ضـد جميـع أنـواع البكتيريـا الموجبـة والسـالبة الجـرام ومنهـا الهوائيـة واللاهوائيـة. ولقـد وجـدوا أيضـا أن النشـاط المضاد للبكتيريا لمنتجات ايض .Brander et al (2005 السفتيوفيورصـوديوم والمادة الأساسية للايض هـي الديسـفيوريل سـفتيوفيور مهمـة جـداً وذلـك لأن الأيـض يحـدث بسـرعة لـدواء السفتيوفيورصـوديوم داخـل الـدم فيستمر التأثير المضاد للبكتريا حتى بعد تكسيره إلي منتجاته. الجدول رقـم (3) يبين أن في الجمال المصابة طبيعياً بميكروب الاشريكية القولونية ينخفض مستوي عـدد كـرات الـدم الحمـراء وتركيـز الهيموجلوبين وكرات الدم المرصوصة انخفاضاً معنوياً بالمقارنة بالجمال السلمية ويشاهد بها انيميا الدم – وزيـادة عـدد كـرات الـدم البيضـاء والخلايـا الحامضـية والملتهمة الكبيرة زيادة معنوية مع حدوث زيادة غير معنويـة في الخلايـا المتعادلـة الليمفاويـة والقاعديـة ، ولكـــن وجـــد أنـــه في الجمـــال المعالجـــة بالسفتيوفيورصـوديوم بعـد أسـبوع مـن العـلاج عـودة جميــع القياســات إلي وضــعها الطبيعــي بالمقارنــة للقياسات قبل العلاج.

جدول3. مقارنة لصورة الدم كاملة في الجمال السليمة والجمال المصابة طبيعياً بميكروب الاشريكية القولونية (بكتيريا القولون *E. coli*) – قبل وبعد العلاج بأسبوع بالسفتيوفيورصوديوم.

العلامات	الجمال السليمة (n=5)	الجمال المصابة (n=15)	
		قبل العلاج	بعد العلاج
RBc_s (10^6/µl)	09.27±0.14	08.24±0.33	09.11±0.30
Hb (µg%)	12.67±0.47	10.93 ±0.47*	11.90±0.89
PCV (%)	33.88±3.30	29.52±1.42 *	32.91±2.60
MCV (Fl)	45.95±3.52	46.23±2.23	44.71±2.15
MCH (Pg)	16.43±0.64	16.34±0.74	16.31±0.83
MCHC (%)	34.83±3.43	34.42±1.64	33.93±2.20
TLC (10^3/ µl)	9.26±0.45	11.77±0.51 **	10.78±0.64
N(10^3/ µl)	04.26±0.17	05.62 ± 0.22 **	05.11±0.11
L (10^3/ µl)	05.14±0.21	07.21±0.28**	06.17±0.32
E (10^3/ µl)	00.14±0.03	00.13±0.03	00.12±0.06
M (10^3/ µl)	00.77±0.06	03.34±0.12**	01.72±0.07
B (10^3/ µl)	00.12±0.03	00.13±0.03	00.12±0.01

*= P≤0.05; ** = P≤0.01

- RBc_s= Red Blood Cells عدد كرات الدم الحمراء
- Hb = Hemoglobin هيموجلوبين
- PCV= Packed Cell Volume الخلايا المرصوصة
- MCV = Mean Corpuscular Volume. متوسط حجم الكريات
- MCH = Mean Corpuscular Hemoglobin. متوسط هيموجلوبين الكريات
- MCHC = Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration. متوسط تركيز هيموجلوبين الكريات
- TLC = Total Leucocytic count. عدد كرات الدم البيضاء الكلي
- N = Neutrophills. الخلايا الملتهمة الكبيرة L = Lymphocytes الخلايا الليمفاوية
- E = Eosinphills. الخلايا الحامضية M = Monocytes. الخلايا وحيدة النواة
- B = Basophills. الخلايا القاعدية

ولقد وجد (Abd El-Latifa and Gamal El-Din 1998) أن العلاج بواسطة السفتيوفيور يؤدي إلي تحسين التأثيرات الضارة لميكروب الباستيريللا ملتوسيدا وبالأخص على قياسات الدم وصورته حيث يتم علاج الانيميا التي يسببها الميكروب.

وفي الجدول (4) وجد أن النتائج تشير إلي ارتفاع وزيادة قيمة اليوريا والكيرياتينين والفوسفاتيز القاعدي والجاماجلوتا ميل تراتسفيريز وانخفاض مستوي البروتين الكلي والفوسفور والكالسيوم والبوتاسيوم والصوديوم معنوياً في الجمال المصابة بميكروب الاشريكية القولونية مقارنة بالجمال السليمة.

جدول 4. قياس مكونات المصل البيوكيمائية في الجمال السليمة والجمال المصابة طبيعياً بميكروب الاشريكية القولونية (بكتيريا القولون *E. coli*) – قبل وبعد العلاج بأسبوع بالسفتيوفيورصوديوم.

العلامات	الجمال السليمة (n=5)	الجمال المصابة (n=15)	
		قبل العلاج	بعد العلاج
البروتين الكلى (gm/dl)	10.12±0.50	09.31±0.60*	09.99±0.71
اليوريا (gm/dl)	42.18±05.70	46.80±08.77**	40.16±06.30
الكريتانين (gm/dl)	04.13±0.14	08.24±0.57 ***	05.16±0.18
الألكالاين فوسفاتيز (U/l)	93.63±06.84	110.43±07.81*	95.16±06.12
جاما جلوتاماين ترانسفيريز (U/l)	63.43±4.81	76.11±09.12*	67.13±02.78
الجلوكوز (mg/dl)	93.84±08.23	66.83±07.13*	90.71±03.16
الكالسيوم (mg/dl)	11.07±0.36	9.87±0.71 *	11.01±0.56
العناصر الغير عضوية (mg/dl)	12.17±0.29	10.37± 0.80 **	11.99±0.72
الصوديوم (mmol/l)	191.27±09.12	167.01±08.38*	190.13±03.42
البوتاسيوم (mmol/l)	08.70±0.50	07.20±0.23**	08.10±0.11

*= P≤0.05; ** = P≤0.01; *** = P≤0.001

وفي نفس الجدول يبين أنه بعد أسبوع من العلاج بدواء السفتيوفيورصوديوم لقد تمت عودة جميع القياسات إلي وضعها الطبيعي بالمقارنة بالقياسات في نفس الجمال المصابة قبل العلاج وفي الجدول (5)والذي يبين قياس البروتينات النوعية كلا على حدة وجد أن النتائج تشير إلي وجود زيادة معنوية في نسبة البيتاجلوبيولين والجلوبيولين الكلي مع انخفاض معنوي في نسبة الالبيومين في الجمال المصابة بميكروب الاشريكية القولونية مقارنة بالجمال السليمة. ولكن هذه القياسات تم عودتها إلي المستوي الطبيعي في الجمال المعالجة بالسفتيوفيور عند أسبوع بعد العلاج. إن الاصابة بميكروب الاشريكية القولونية تؤدي إلي زيادة في مستوي جلوبيولين المصل وانخفاض مستوي البروتين الكلي (Panigraph et al. 1969) ويؤدي إلي ارتفاع في الفوسفاتيز القاعدي ونسبة الجاما جلوتاميل ترانسفيريز (Coles 1986) مع ارتفاع نسبة الكيرياتينين وحمض اليوريك (RossKopf et al. 1982) ولقد وجد Abd El–latif and Gamal El–Din (1998) وجود تحسن في وظائف الكبد والكلي بالعلاج بدواء السفتيوفيورصوديوم وهذا ما يبرهن على عودة جميع قياسات الدم والقياسات البيوكيميائية في مصل الدم إلي مستواها الطبيعي. ومن هنا وبعد هذه الدراسة ننصح باستخدام السفتيوفيورصوديوم كمضاد حيوي قوي في الجمال

المصـابة بميكـروب الاشـريكية القولونيـة حيـث أنـه يشفيها تماماً في خلال أسبوع واحد من العلاج.

جدول5. قياس البروتينات النوعية في الجمال السليمة والجمال المصابة طبيعياً بميكروب الاشريكية القولونية بكتيريا (قبل وبعد العلاج بأسبوع بالسفتيوفيورصوديوم.*E. coli*−)القولون

العلامات	الجمال السليمة (n=5)	الجمال المصابة (n=15)	
		قبل العلاج	بعد العلاج
الألبومين	40.87±04.07	37.79±3.11*	39.34±02.12
α-1 جلبيولين	10.32±0.67	09.99 ±0.54	09.82±01.61
α-2 جلبيولين	08.34±0.10	08.21±0.20	08.22±0.41
β-1 جلبيولين	16.81±0.31	18.19±0.62*	17.13±0.31
β-2 جلبيولين	07.91±0.16	08.81±0.20*	07.91±0.30
γ-1 جلبيولين	23.31±0.91	24.41±0.83	23.11±0.72
γ-2 جلبيولين	14.81±0.37	13.32±0.64	13.92±0.71
الجلبيولين الكلي	65.19±02.17	69.20±02.13 *	66.3±01.12
نسبة الألبومين/الجلبيولين	0.66±0.05	0.56±0.04	0.64±0.06

*= P≤0.05

Some clinical field studies on the effect of ceftiofour sodium in naturally E-Coli-Infected camels.

Alsadek H. Bogzil[1] **Gamal Shams** **Rafi M. El-kaseh** **Seham Malhat**.

Abstract

The present investigation was conducted on twenty camels, fifteen of them were naturally- infected with E-coli microorganisms, the other five were apparently healthy.

They were divided into two groups. The first group (5- camels) were served as a control one (non-infected, non treated). The second group (15- camels) were naturally infected with E-Coli and treated subcutaneously with ceftiofur sodium in a dose 5.0mg /kg.b-wt for three successive days. Two blood samples (one with anticoagulant and the other without anticoagulant) were collected from healthy camels and the naturally E-Coli-infected camels (before treatment and one-week post treatment) for hematological and biochemical determination. E-Coli-infected camels showed significant decrease in erythrocytic counts, Hb conc and PCV. It showed leucopenia, neutrapenia, lumphopenia associated with monocytosis in comparison to the control camels. It also, revealed lowering values of calcium, phosphorus, potassium, sodium, glucose, total serum protein, while GGt, ALP, serum urea and creatinine showed a higher values in comparison to control camels. All parameters and the signs of infected camels were improved towards the normal levels one week after treatment with ceftiofur sodium.

The goal of our investigation was to evaluate the efficacy of ceftiofur sodium in naturally infected camels by determining the hematological and biochemical parameters of healthy and infected animals (pre and post treatment with ceftiofur sodium).

Department of pharmacology Fac. Of Vet . Med., - Omar Al-Mokhtar University – Al-Beida – Libya.

المراجع

Abd El-Latif, Ahlam and Gamal El-Din, Ibtisam (1998): The role of ceftiofur sodium in the control of pasteurella multocida infection, 4th , Scientific Medical Conference 26-28., Egypt.

Brander, G.C.; Pugh,D.M. and Bywater,R.J. (2005): Vet. App.Pharmacology and Therapeutics.8th Ed., London, Bailliere Tindall.

Brown, S.A.; Yancey, R.J. and Steffan, J. (1991): Ceftiofur sodium: antimicrobial activity of parent ceftiofur and metabolites, Acta. Vet. Scand. Supp. 87, 95-97.

Coles, E.H. (1986): Veterinary clinical pathology 4th. Ed. W. B. Saunder Compancy. Philadelphia, London. Hong Kong.

Cruick Shank,J.; Duguid,J.; Marmion, B.and Swain, R. (1975): medical microbiology 12th Ed.W.and Soliving Limited Edinburgh and London, 67-77.

Davis, B.J. (1964): Direct electrophoresis (method and application to human serum protein) Ann. NY. Acad. Sci. 121, 404-427.

Feldman, B.F. Zinkl, J.G. and Jain,N.C. (2000): Schalms Vet. Hematology. 8th Ed., Lippincott Williams, A water Co. Philadelphia, N.Y., London.

Gindler, M.E. and King.J.D. (1972): Rapid colorimetric determination of calcium in fluid, with B. methyl thymol Blue. Am.J. Clin. Path. 58: 376.

Goldenberg, H. (1966): Determination of inorganic phosphorus. Clin. Chem 12: 871.

Green wood, D. (1978): Activity of flumiquine against E.coli in Vitro in comparison with nalidixic acid and oxalinic acid. Ant.Microb. agent Chemoth. (13): 479-483.

Henry, R.J.; Cannon, C.D.; and Wenkelman,W.J. (1974): Clinical chem.. Principles and Techniques 2nd Ed. Harper and Row London.

Holt, J.; krieg, N.; Smeadb, P.; Staley, J. And Williams, S. (1994): Bergeys manual for derminative Bacteriology. 9th Ed. Williams and Wilkins Co.23-26.

Keline, L.K.; Yancey, R.J.; Case, C.A. and Salmon, S.A.(1996): minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial agents bacterial isolated from 1-14 day old broiler chicks.J. of Vet. Diagnostic investigation. 8: 494-495.

Oser, B.L. (1979): Hawks physiology chemistry. 14th Ed. Mc Graw Hill Co. Ltd., London, 48.

Panigraph, B.; Waibel, P.E. and Pomeray, B.S. (1969): Influence of E.Coli septicemia and nutrition on growth and tissue and fluid changes of the chicks. Poult. Sci., 48: 1695-1703.

Passwin, k. (1995): Software packet for statistical analysis (Underwindow U.S.A)

Patton, C.J. and Crouch, J.E. (1977): Enzymatic determination of urea. Anal. Chem. 49: 464-469.

Peters, T. (1968): Colorimetric method for determination of total serum proteins. Clin.Chem. 14: 1147.

Reynolds, D.J., Morgan, J.H. and Jones, P.W.(1986): Microbiology of calf diarrhaea in southern Britian. Vet.Rec., 119: 34-39.

RossKopf, W.J.; VanDewater, D. (1982): Hematological and blood

chemistry values for common Avian Species. V.M.S.C. 77: 1233.
Salmon, S.A; Watts,J.L. and Yancey, R.J. (1996): In Vitro activity of ceftiofur and its primary metabolites desfuroyl-ceftiofur, against organisms of veterinary practice.J.Vet. Diag. Invest, 8 (3): 332-336.
Szasz, G. (1976): A colorimetric method for determination of γ. GT. Activity Clin.Chem. 22; 20561.
Thomas, L. (1978): alkaline phosphatase determination. Labor Diag. I.S. 64;Die Med. Ver lag., Maburg.
Thomson, T.D.; Quay,J.F. and Webber, J.A. (1984): Cephalosporin group of antibacterial drugs. J. of Am. Vet. Med. Assoc., 185, 1109-1114.
Trinder, P. (1969): Enzymatic colorimetric methods for determination of Glucose. Ann. Clin. Biochem. 6: 24.
Walts, J.L; Salmon, S.A.; Yancey, R.J., Nersessian, B. and Kounev, Z.V. (1993): minimum inhibitory concentrations of bacteria isolated from septicemia and air sacculitis in ducks. J.Vet. Diag n .Invest., 5(4): 625-628.
Yancey, R.J. Evans, R.A. Dalkratzer, D. and Carmer, S.G. (1990): Efficacy of ceftiofur for treatment of experimentally induced collibacillosis in neonatal swine. Am. J. of Vet. Res. 51(3): 349–353.