المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٣، عدد إضافي ١، ٢٠٠٩ (٢٠٣-٢١٠)
وقائع المؤتمر العلمي الخامس، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل

تأثير الليفاميزول في السمية الحادة للمبيدين الفسفوريين العضويين الدايازينون والدايكلورفوس في أفراخ الدجاج

افراح سالم منصور وغادة عبد المنعم فارس

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

الخلاصة

كان الهدف من الدراسة الحالية دراسة وفحص التداخل السمي بين اليفاميزول والمركبات الفسفورية العضوية (الدايازينون والدايكلورفوس) على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز، فضلاً عن تاثيره في السمية الحادة بهذه المركبات في افراخ الدجاج. ادى حقن الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد قبل ٣٠ دقيقة من تجريع الدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم، او الدايكلورفوس بجرعة ١٢ ملغم/ كغم، عن طريق الفم الى التقليل من علامات التسمم الخاصة بمثبطات خميرة الكولين استراز في افراخ الدجاج، فضلا عن التقليل من شدة التسمم. ولم يؤثر الليفاميزول معنوياً في نشاط خميرة الكولين استراز ChE في بلازما دم الافراخ مقارنة مع مجموعة السيطرة. ولم يود حقنه الى زيادة النسبة المئوية لتثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ والمحدثة بكل من الدايازينون او الدايكلورفوس لوحدهما. وتشير الدراسة الحالية الى ان الليفاميزول قد يعمل عملا مشابها لعمل الناقل العصبي الاستيل كولين، الذي يحفز المستقبلات الكولينية مؤديا لظهورعلامات التسمم المسكرينية او النيكوتينية في افراخ الدجاج والتي لم تكن ناتجة عن تثبيط الليفاميزول لنشاط خميرة الـ ChE. كما اكدت الدراسة بان الليفاميزول لايتداخل مع التاثير التثبيطي للمركبات الفسفورية العضوية (الدايازينون و الدايكلورفوس) على مستوى نشاط خميرة الـ ChE في بلازما دم الافراخ ولايوجد تداخل ضار بين هذه المركبات و الليفاميزول بل على العكس هو يوفر حماية ضد التسمم بهذه المركبات ويقلل من نسبة تثبيطهما لنشاط خميرة الـ ChE.

Effect of levamisole on the acute toxicity of organophosphate pesticides diazinon and dichlorvos in chicks

A. S. Mansur and G. A. Faris

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

Abstract

The purpose of this study was to study and examine the toxic interaction between Levamisole and the organophosphorus compounds (dichlorvos and diazinon) on the level of their activity on ChE and on the severity of toxicity in chciks. The injection of Levamisole at 50mg/Kg, S.C., 1/2 hr, before dosing of dichlorvos at 12 mg/Kg, or diazinon at 10 mg/Kg, oral. Significantly decreased the percentage of toxic manifestation of those compounds as well as reduced the severity of toxicity. Levamisol administration at 50 mg/Kg S.C., 30 minute before diazinon or dichlorvos decreased the percentage % of inhibitory effect the level of plasma ChE in chicks. The result indicated the levamisole may has acetylcholine (Ach) like action and stimulate the cholinergic receptors to produce cholinergic toxic signs, which not related with cholinesterase (ChE) inhibition. The present study also suggest that there is no adverse interaction between Levamisole and organphosphorus compounds (Diazinon and dichlorvos) at level of plasma ChE and on the severity of toxicity of OP compounds. Levamisole protect chicks from OP toxicity and reduced the percentage of inhibition of plasma ChE which caused by these toxic compounds.

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

المقدمة

التترامیزول tetramisole مزيج racemic مكون من مصاوغين و الفعالية المضادة للديدان تكمن في المصاوغ الايسر L-isamer والذي يمثل الليفاميزول Levamisole. ويعد الليفاميزول واحد من مضادات الديدان واسعة الطيف لعلاج الديدان الاسطوانية التي تصيب القناة المعوية في الحيوانات الحلقية و الدواجن (١-٤). فضلا عن استخدامه كمحور مناعي immunomodulatory، إذ يعمل على تحفيز الاستجابة المناعية، لذلك يستخدم كمنشط مناعي عند اعطاء اللقاحات ضد الامراض الفيروسية في الدواجن (٢،٥،٦).

ان علامات التسمم بالليفاميزول الناتجة عن التعرض للجرع العالية منه تشمل علامات مسكرينية Muscarinic signs وعلامات نيكوتينية Nicotinic signs، فضلا عن تلك المرتبطة بالجهاز العصبي المركزي و التي تكون مشابهة لعلامات التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية organophosphorus compounds والنيكوتين Nicotine (٢،٣،٧،٨). وأن آلية التسمم به غير معروفة لحد الان فقد تكون بسبب التأثير التثبيطي لنشاط خميرة الكولين استراز مؤديا الى تجمع الناقل العصبي الاستيل كولين Acetylcholine (Ach) في النهايات العصبية فضلا عن كبح الارتباط العصبي-العضلي وإزالة الاستقطاب Depolarization المستمر (٩). في حين يرى اخرون ان السبب كونه يعمل كشاد كوليني cholinergic agonist يعمل عملا مشابها للنيكوتين و بالتالي يعمل على تحفيز العقد العصبية مؤديا لظهور العلامات الكولينية (١٠،١١). ولتشابه العلامات لكل من الليفاميزول والمركبات الفسفورية العضوية OP والتي تعمل من خلال تثبيطها اللاعكوسي irreversible inhibition لخميرة الكولين استراز، فقد عمل الباحثون على دراسة التداخل بين الليفاميزول وهذه المركبات. فقد اشار (١٢) الى ان اعطاء الدايازينون مع الليفاميزول لم يؤدي الى زيادة السمية. كما اشار (١٠) الى ان الدايكلورفوس لم يقلل من الجرعة المميتة الوسطية لليفاميزول وبالتالي لم يزيد من التاثيرات السمية للدايكلورفوس. ولاحظ (٧) ان حقن الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم بعد ٣٠ دقيقة من حقن الدايكلورفوس بجرعة ١٠ أو ٢٠ ملغم/كغم في الارانب منع حدوث الاختلاجات العصبية convulsion والموت وقد لاحظ (٩،٢٠) ان وجود الليفاميزول مع الدايكلورفوس لم يؤد الى زيادة النسبة المئوية لتثبيط نشاط خميرة الـChE والمحُدثة بالدايكلورفوس لوحده.

ونظرا لاختلاف الاراء حول آلية حدوث التسمم بالليفاميزول في الدراسات السابقة وللتاكد من التاثير الواقي لهذا العقار ضد التاثيرات السمية للمركبات الفسفورية العضوية في افراخ الدجاج، لإمكانية استخدامه بشكل مترافق معها لعلاج الديدان والحشرات في هذه الحيوانات الاقتصادية، فقد اعتمدت دراستنا الحالية على دراسة و فحص التداخل السمي بين الليفاميزول و المركبات الفسفورية العضوية (الدايازينون و الدايكلورفوس) على مستوى نشاط خميرة الكولين استراز فضلا عن تاثيره في السمية الحادة المحدثة بالمركبات الفسفورية العضوية.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه الدراسة افراخ الدجاج المحلي (ثنائي الغرض) من كلا الجنسين والمجهزة من المفاقس المحلية لمدينة الموصل، بعمر (٦-١٠) ايام تراوحت اوزانها بين (٣٥-٤٥) غم، والمغذاة على العلف المركز المجهز من معامل علف الدواجن في الموصل. تم اذابة الليفاميزول (Levemisole HCL)، مسحوق، انتاج شركة Panter، هولندا، بالماء المقطر وكان حجم الجرعة المعطاة لكل فرخ ٥ مل/كغم، من وزن الجسم.

قياس نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ المعاملة بالليفاميزول

قسمت الافراخ الى ثلاث مجاميع منفصلة (١٢) فرخ لكل مجموعة. حقنت الافراخ في المجموعة الاولى والثانية والثالثة بالليفاميزول بجرعة صفر (سيطرة) و ٥٠ و ١٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد وعلى التوالي، سحب الدم بعد ذبح الافراخ من الوريد الوداجي بعد ٣٠ و ٦٠ دقيقة من الحقن في كل مجموعة وجمع في انابيب اختبار زجاجية جافة ونظيفة تحتوي مانع التخثر الهيبارين (٥٠٠ وحدة دولية / مل) المخفف بنسبة ١:١٠ بالمحلول الملحي الفسلجي، فصلت البلازما لاستخدامها لاحقا لفحص نشاط خميرة الكولين استراز فيها بالطريقة الكهرومترية المحورة modified electrometric method (١٣) وهذه الطريقة مكيفة لقياس نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ (١٤،١٥).

وتم اختيار جرع الليفاميزول اعتمادا على تجارب اولية حيث ادت كلتا الجرعتين الى ظهور علامات التسمم على الافراخ وشملت اللعاب والتغوط والاسهال المائي والتدمع وضيق التنفس ونفوش الريش والرجفة في عموم الجسم والترنح والرقود على عظم القص والشلل وهذه العلامات مشابهة لما يحدثه التسمم بمثبطات خميرة الكولين ستراز لذلك تم فحص نشاط الخميرة للوقوف على اسباب ظهور هذه العلامات.

تاثير الليفاميزول في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ المعاملة بالليفاميزول مع الدايازينون او الدايكلورفوس

قسمت الافراخ عشوائيا الى اربع مجاميع منفصلة (٦) افراخ لكل مجموعة. حقنت المجموعة الاولى بالمحلول الفسلجي تحت الجلد وبعد ٣٠ دقيقة جرعة بالماء المقطر، عن طريق الفم. المجموعة الثانية حقنت بالليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم تحت الجلد وبعد ٣٠ دقيقة جرعت بالماء المقطر. كما وحقنت المجموعة الثالثة بالليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد وبعد ٣٠ دقيقة جرعت بالدايكلورفوس بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، عن طريق الفم (الدايكلورنوس

dichlorvos ٥٠٪ بشكل مستحلب، شركة الطارق العامة، العراق). اما المجموعة الرابعة فحقنت بالليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد وبعد ٣٠ دقيقة جرعت بالدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، عن طريق الفم (الديازينون Diazinon ٦٠٪ سائل، شركة سيباجايجي Giba-Geigy، سويسرا).

تم التوصل لجرعة الدايازينون اعتماداً على التجارب الاولية في حين اعتمد في جرعة الدايكلورفوس على (١٤) اذ ادت هذه الجرع الى ظهور علامات التسمم الخاصة بمثبطات خميرة الكولين استراز (٣،٤،١٦) في حين تم اختيار جرعة ٥٠ ملغم/كغم من الليفاميزول لانها تسبب علامات سمية اخف حدة من جرعة ١٠٠ ملغم/كغم على الافراخ. تم جمع عينات الدم من الوريد الوداجي بعد مرور نصف ساعة من تجريع الدايازينون او الدايكلورفوس للحصول على بلازما الدم لقياس نشاط خميرة الكولين استراز بالطريقة الكهرومترية المحورة. وتم حساب النسبة المئوية لتثبيط نشاط خميرة الكولين استراز اعتماداً على المعادلة الاتية:

$$\text{النسبة المئوية لتثبيط نشاط خميرة الكولين استراز} = \frac{\text{نشاط الخميرة لعينة السيطرة} - \text{نشاط الخميرة لليفاميزول مع الدايازينون او الدايكلورفوس}}{\text{نشاط الخميرة لعينة السيطرة}} \times ١٠٠$$

تاثير الليفاميزول في السمية الحادة للمركبات الفسفورية العضوية (الدايازينون او الدايكلوفوس) في افراخ الدجاج

قسمت الافراخ عشوائيا الى اربع مجاميع (١٠) افراخ لكل مجموعة حقنت المجموعة الاولى والثانية بالمحلول الفسلجي، تحت الجلد (السيطرة) في حين حقنت الافراخ في المجموعة الثالثة والرابعة بالليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، تحت الجلد وبعد مرور ٣٠ دقيقة، اعيد حقن الافراخ في المجموعة الاولى والثالثة بالدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم من وزن الجسم، عن طريق الفم، وفي المجموعة الثانية والرابعة بالدايكلورفوس بجرعة ١٢ ملغم/كغم من وزن الجسم، عن طريق الفم.

تم التوصل لجرعة الدايكلورفوس والدايازينون اعتماداً على التجارب الاولية والتي ادت الى ظهور علامات التسمم الخاصة بمثبطات خميرة الكولين استراز (١٦،١٧). تمت مراقبة الافراخ لساعة كاملة وسجلت علامات التسمم بعد (٥ و ١٥ و ٣٠ و ٤٥ و ٦٠) دقيقة من اعطاء الدايكلورفوس أوالدايازينون وحسب اجمالي شدة التسمم في كل مجموعة باعطاء مراتب لنسب ظهور علامات التسمم: نفوش الريش، اللعاب، صعوبة التنفس، الرجفة، التدمع، الشلل، الترنح والاختلاجات العصبية والتغوط ضمن المجموعة الواحدة (٧) ١= ١-٢٥٪، ٢ = ٢٦-٥٠٪، ٣=٥١-٧٥٪، ٤= ٧٦-١٠٠٪. ويمثل المجموع الكلي لهذه المراتب اجمالي شدة التسمم (٣٦). كما سجُل وقت ظهور الرجفة في عموم الجسم وحدوث الموت والنسبة المئوية للموت خلال مدة المراقبة ساعة و ٢٤ ساعة.

النتائج

لم يؤد حقن الليفاميزول بجرعة ٥٠ و ١٠٠ ملغم/كغم، تحت الجلد الى تثبيط معنوي significant لنشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ، اذ كانت نسبة تثبيط نشاط هذه الخميرة في بلازما الدم ١١،١١ و ٢،٢٪ على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد مرور نصف ساعة على حقن الليفاميزول، في حين بلغت نسبة التثبيط ٩،٥٪ وصفر% على التوالي بعد ساعة من الحقن (الجدول ١).

الجدول (١) قياس نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ المعاملة بالليفاميزول.

جرعة الليفاميزول ملغم/كغم، تحت الجلد	الوقت(ساعة) لقياس نشاط خميرة الكولين استراز	البلازما التغير في الباها/٣٠ دقيقة	النسبة المئوية للتثبيط %
السيطرة (ماء مقطر)	٢/١	٠،٠١±٠،٤٥	-----
	١	٠،٠٢±٠،٤٢	-----
٥٠	٢/١	٠،٠٢±٠،٤٠	١١،١١
	١	٠،٠٢±٠،٣٨	٩،٥٢
١٠٠	٢/١	٠،٠٢±٠،٤٤	٢،٢٢
	١	٠،٠١±٠،٤٣	صفر

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

لم يؤد حقن الليفاميزول ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد قبل نصف ساعة من تجريع الافراخ بالدايازينون ١٠ ملغم/كغم، عن طريق الفم أو الدايكلورفوس ٥ ملغم/كغم، عن طريق الفم الى زيادة معنوية في النسبة المئوية لتثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم مقارنة مع المجموعة المعاملة بالدايازينون لوحده (جدول ٢) او الدايكلورفوس لوحده (جدول ٣). بل قلل وجود الليفاميزول من نسبة التثبيط المحدث بالدايازينون بمقدار ١٢،٥٪ (الجدول٢)، وتلك المحدثة بالدايكلورفوس بنسبة ٢،١٪ (الجدول ٣). في حين ادى حقن الدايازينون لوحده الى انخفاض معنوي في تثبيط الخميرة في بلازما الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالليفاميزول لوحده وكانت ٧٠٪ مقارنة مع السيطرة (الجدول ٢)، ومع الدايكلورفوس بنسبة ٧٦،٦٪ مقارنة مع السيطرة (الجدول ٣).

جدول (٢) تاثير الليفاميزول أو الدايازينون لوحدهما أو معاً في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ.

المجاميع المعاملة	بلازما الدم التغيير في الباها / ٣٠ دقيقة	النسبة المئوية للتثبيط %
السيطرة	٠,٠٢±٠,٤٠	-----
الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد	٠,٠٣±٠,٣٧	٧,٥
الدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم، عن طريق الفم	٠,٠١±٠,١٢ * أ	٧٠
الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد + الدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم، عن طريق الفم	٠,٠١±٠,١٧ * أ	٥٧,٥

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٦) افراخ / مجموعة.
* القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال اقل من ٠,٠٥.
أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالليفاميزول عند مستوى احتمال اقل من ٠,٠٥.

ادى تجريع الافراخ بالدايازينون بجرعة ١٠ ملغم/كغم، عن طريق الفم او الدايكلورفوس بجرعة ١٢ مغم/كغم، عن طريق الفم الى ظهور علامات التسمم الخاصة بتثبيط نشاط خميرة الكولين استراز وشملت اللعاب والتغوط والتدمع وضيق النفس والرجفة في عموم الجسم، والرقود على عظم القص ونفوش الريش والشلل والاختلاجات العصبية والموت بنسبة ٨٧,٥٪ في مجموعة الدايازينون و ٧٠٪ في مجموعة الدايكلورفوس خلال ساعة من المراقبة (الجدول ٤ و ٥) ووصلت نسبة الموت بعد ٢٤ ساعة الى ٧٨,٥٪ و ٩٠٪ على التوالي (الجدول ٤ و ٥). وكانت مراتب شدة التسمم في الافراخ المعاملة بالدايازينون لوحده بعد (٥ و ١٥ و ٣٠ و ٤٥ و ٦٠) دقيقة على التجريع (٢ و ٣٠ و ٣١ و ٣٤ و ٣٢) على التوالي (الشكل ١). في حين كانت في المجموعة المعاملة بالدايكلورفوس (٣٦ و ٣٢ و ٣١ و ١٦ و ١٧) على التوالي (الشكل ٢). ادى حقن الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم /كغم، تحت الجلد قبل ٣٠ دقيقة من تجريع الدايازينون او الدايكلورفوس الى انخفاض معنوي في نسب حدوث علامات التسمم (جدول ٣ و ٤) فضلاً عن الانخفاض المعنوي في مراتب شدة التسمم في الافراخ المجرعة بالدايازينون او الدايكلورفوس بعد ٥ و ١٥ و ٣٠ و ٤٥ و ٦٠ دقيقة من التجريع فاصبحت في المجموعة المحقونة بالليفاميزول مع الدايازينون (صفر و ٢ و ١٠ و ١٤ و ١٨) على التوالي (الشكل ١) وفي تلك المحقونة بالليفاميزول مع الدايكلورفوس الى (٢٦ و ١٨ و ٤ و صفر و صفر) على التوالي (الشكل ٢). مقارنة مع المجموعة المعاملة بالدايازينون او الدايكلورفوس لوحده (الشكل ١ و ٢). وتوقفت الهلاكات نهائياً خلال ساعة من تجريع الدايازينون (الجدول ٤) انخفضت نسبة الموت معنوياً في الافراخ المعاملة بالدايكلورفوس بعد ساعة و ٢٤ ساعة من التجريع لتصبح ٤٠,٤٠٪ على التوالي بعد ان كانت ٧٠ و ٩٠٪ على التوالي (الجدول ٥). واطال حقن الليفاميزول بشكل معنوي وقت بدء الرجفة في عموم الجسم كما أخر حدوث الموت في المجموعة المعاملة بالدايازينون او الدايكلورفوس لوحده (الجدول ٣ و٤).

جدول (٣) تاثير الليفاميزول او الدايكلورفوس لوحدهما او معاً في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ.

المجاميع المعاملة	بلازما الدم التغيير في الباها / ٣٠ دقيقة	النسبة المئوية للتثبيط %
السيطرة	٠,٠٥±٠,٤٧	-----
الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد	٠,٠٣±٠,٤٣	٨,٥
الدايكلورفوس بجرعة ٥ ملغم/كغم، عن طريق الفم	٠,٠١±٠,١١ * أ	٧٦,٦
الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد + الدايكلورفوس بجرعة ٥ ملغم/كغم، عن طريق الفم	٠,٠١±٠,١٢ * أ	٧٤,٥

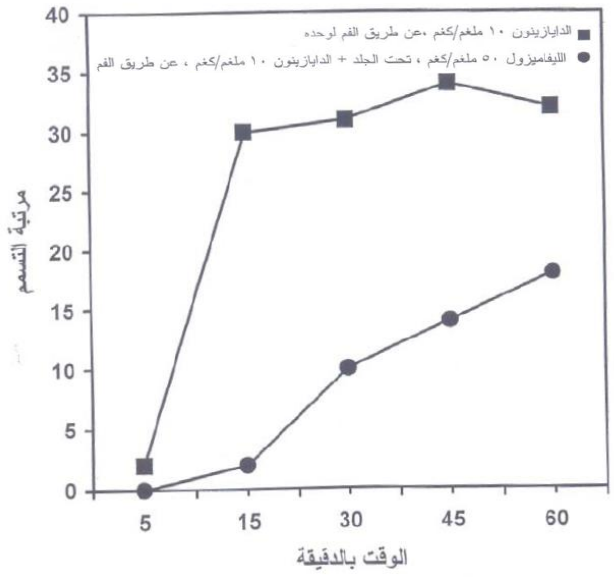
القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لـ (٦) افراخ / مجموعة.
* القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمال اقل من ٠,٠٥.
أ القيمة تختلف معنوياً مقارنة مع المجموعة المعاملة بالليفاميزول عند مستوى احتمال اقل من ٠,٠٥.

الجدول (٤): تاثير الليفاميزول ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد في السمية الحادة للديازينون ١٠ملغم/كغم، عن طريق الفم في افراخ الدجاج.

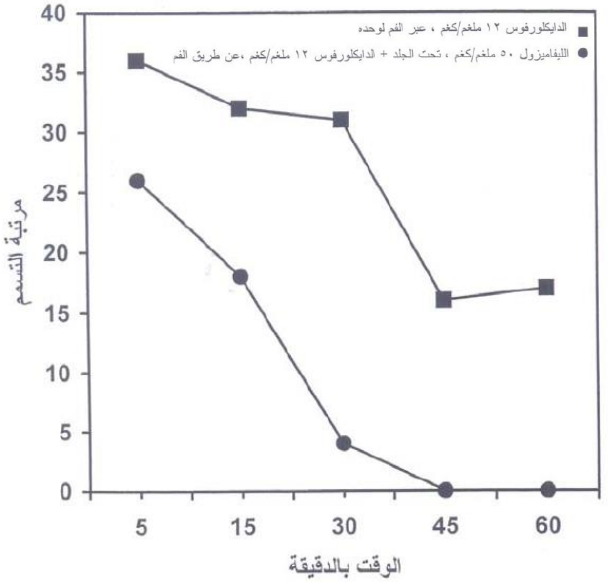
	النسبة المئوية لحدوث علامات التسمم

وقت بدء الرجفة في عموم الجسم (دقيقة)	وقت بدء الموت (دقيقة)	النسبة % للموت/٢٤ ساعة	النسبة % للموت/ ساعة	الاختلاجات العصبية	الشلل	الترنح	ضيق التنفس	الرجفة في عموم الجسم	التدمع	نفوش الريش	التغوط	الالعاب	
المحلول الملحي الفسلجي + الدايازينون ١٠ ملغم/كغم، عبر الفم (السيطرة)													
٢٥,٤٣ ± ١,٩	٣٤,٤ ± ٣ ٣,٨	٨٧,٥	٨٧,٥	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٥٠	٠	+٥
				٥٠	٨٧,٥	٦٢,٥	٨٧,٥	٦٢,٥	٨٧,٥	٨٧,٥	١٠٠	٥٠	+١٥
				١٠٠	١٠٠	٥٠	١٠٠	٨٣,٣	٦٧,٦	١٠٠	٦٦,٦	٦٦,٦	+٣٠
				١٠٠	١٠٠	٦٦,٦ ٧	١٠٠	٦٦,٦٧	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	+٤٥
				١٠٠	١٠٠	٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	+٦٠
ليفاميزول ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد + الدايازينون													
*٤٩,٦ ±٢,٣٢	*٠ ± ٠	*٠	*٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	+٥
				٠	٠	٠	٠	٠	١٢,٥	٠	٢٥	٠	+١٥
				١٢,٥	١٢,٥	١٢,٥	٠	٠	٦٢,٥	٣٧,٥	٣٧,٥	٠	+٣٠
				٢٥	٢٥	١٢,٥	٢٥	٦٢,٥	٥٠	٥٠	٥٠	٢٥	+٤٥
				٣٧,٥	٣٧,٥	١٢,٥	٣٧,٥	٣٧,٥	٥٠	٥٠	٦٢,٥	٥٠	+٦٠

تم حقن الليفاميزول قبل ٣٠ دقيقة من حقن الدايازينون ١٠ ملغم/كغم، عبر الفم. القيم تمثل النسبة المئوية لـ ٨ افراخ / مجموعة.



الشكل ١: يوضح شدة التسمم بالدايازينون في الافراخ المعاملة بالليفاميزول.



الشكل ٢: يوضح شدة التسمم بالدايكلورفوس في الافراخ المعاملة بالليفاميزول.

الجدول (٥): تاثير الليفاميزول بجرعة ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد في السمية الحادة للدايكلورفوس ١٢ملغم/كغم، عن طريق الفم في افراخ الدجاج.

الوقت بعد تجريع الدايكلورفوس (دقيقة)	النسبة المئوية لحدوث علامات التسمم											وقت بدء الموت (دقيقة)	وقت بدء الرجفة في عموم الجسم (دقيقة)
	الالعاب	التغوط	نفوش الريش	التدمع	الرجفة في عموم الجسم	ضيق التنفس	الترنح	الشلل	الاختلاجات العصبية	النسبة % للموت/ ساعة	النسبة % للموت/ ٢٤ ساعة		
المحلول الملحي الفسلجي + الدايكلورفوس ١٢ ملغم/كغم، عبر الفم (السيطرة)													
٥+	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	٨٠	٩٠	٧٠	٩٠	±٧ ٠,٩٨	±٢,٥ ٠,٢٧
١٥+	٦٣,٣	١٠٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠	٦٣,٣	١٠٠	٦٣,٣	٦٣,٣				
٣٠+	٦٣,٣	١٠٠	١٠٠	١٠٠	٦٣,٣	٦٣,٣	١٠٠	٦٣,٣	٦٣,٣				
٤٥+	٦٣,٣	٠	٦٣,٣	٥٠	٣٣,٣	٣٣,٣	٦٣,٣	٣٣,٣	٠				
٦٠+	٣٣,٣	٠	٦٣,٣	٥٠	٣٣,٣	٣٣,٣	٦٣,٣	٦٣,٣	٠				
الليفاميزول ٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد + الدايكلورفوس													
٥+	٦٠	٨٠	٩٠	٤٠	٥٠	٧٠	٨٠	٤٠	٤٠	٤٠*	٤٠	±١٩* ٥,٧٢	*١٠,٣ ±٣,٩٦
١٥+	٤٢,٨ ٦	٥٧,١	٥٧,١	١٢,٥	٢٨,٥٧	٢٨,٥ ٧	١٢,٦ ٨	١٢,٦ ٨	١٢,٦ ٨				
٣٠+	٠	٣٣,٣	٠	٠	٠	٣٣,٣	٠	٠	٠				
٤٥+	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠				
٦٠+	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠	٠				

تم حقن الليفاميزول قبل ٣٠ دقيقة من حقن الدايكلورفوس ١٠ ملغم/كغم، عبر الفم. القيم تمثل النسبة المئوية لـ ١٠ افراخ / مجموعة.
* القيم تختلف معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة (المحلول الفسلجي + الدايكلورفوس ١٢ ملغم/كغم، عبر الفم) عند مستوى احتمالية اقل من ٠,٠٥.

المناقشة

اكدت الدراسة الحالية ان سبب التاثيرات السمية الحادة لليفاميزول والتي لوحظت في افراخ الدجاج تعود لعمل اليفاميزول كشاد كولينيي، أو كونه مماثلا لعمل الناقل العصبي الاستيل كولين. وهذا يتفق مع الدراسات السابقة (٣،١١). التي اكدت ان تاثيراته السمية والمشابه لتلك الملاحظة اثناء التسمم بالمركبات الفسفورية العضوية يرجع لفعله المماثل للاستيل كولين. وقد تم التاكد من هذا الاستنتاج في هذه الدراسة، اذ لم يؤدي الليفاميزول عند حقنه بالجرعة السامة الى تثبيط معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ بالرغم من ترافق حقنه للحيوان بظهور علامات التسمم الحادة الخاصة بتثبيط نشاط هذه الخميرة. وهذا يتفق مع ما توصل اليه (٢٠)، حيث اكد ان حقن الليفاميزول في الارانب لم يحدث أي انخفاض في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم وكريات الدم الحمر للارانب. ولاحظ (٢١) التاثير نفسه عند دراسة تأثير الليفاميزول في نشاط خميرة الكولين استراز في كريات الدم الحمر في الخنازير، اذ لم يحدث أي انخفاض في نشاط الخميرة بوجود الليفاميزول.

ومما عزز نتائج الدراسة الحالية والتي اثبتت ان الليفاميزول لايثبط نشاط خميرة الكولين استراز في جسم الافراخ، هو فحصنا للتداخل السمي بين الليفاميزول والمركبات الفسفورية العضوية (الدايازينون و الدايكلورفوس)، باعتبارها من المركبات الشائعة الاستعمال في مجال الطب البيطري، ففي دراستنا الحالية لم يُحدث وجود الليفاميزول مع هذه المركبات في الفرخ الواحد اي زيادة في تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ و المحُدث بالمركبات الفسفورية العضوية، بل على العكس قلل من النسبة المئوية لتثبيط نشاط هذه الخميرة بالرغم من ان اعطاء المركبات الفسفورية العضوية لوحدها في الافراخ ادى الى انخفاض معنوي في نشاط الخميرة في بلازما دم الافراخ. وهذا يتفق مع ماشار الية (٢٢)، والذي اكد على ان استعمال الليفاميزول و المركبات الفسفورية العضوية معاً بشكل صب فوق الجلد لم يحُدث تغيير في نشاط خميرة الكولين استراز في كريات الدم الحمر في الابقار. كما يتفق مع ما اشار اليه

(١٠)، والذي لم يلاحظ أي تداخل سمي بين الدايكلورفوس و الليفاميزول على مستوى نشاط الخميرة في الخنازير. ويتفق ايضا مع ماذكره (٢٠) والذي اكد ان حقن الليفاميزول بجرعة ٢٥ ملغم/كغم قبل نصف ساعة من حقن الدايكلورفوس في الارانب قلل من النسبة المئوية لتثبيط نشاط الخميرة والمحُدث بالدايكلورفوس لوحده في بلازما الدم بعد ٢ و ٢٤ ساعة. وبالتالي فقد تأكد لنا ان وجود الليفاميزول مع المركبات الفسفورية العضوية لم يؤثر الى زيادة سميتها وذلك لانه لايحدث أي زيادة في تثبيط نشاط خميرة الكولين استراز والمحُدث بهذه المركبات (الدايازينون و الدايكلورفوس). بل على العكس ادى حقنه قبل نصف ساعة من تجريع هذين المركبين الى الوقاية من بعض مظاهر التسمم بهما، فقد قلل من مراتب شدة التسمم وقلل معنويا من ظهور الكثير من علامات التسمم وأخر حدوثها فقد ادى الى انخفاض النسبة المئوية للالعاب و التغوط ونفوش الريش والتدمع والرجفة و ضيق النفس والاختلاجات العصبية. فضلا عن تقليله نسبة حدوث الهلاكات واطال وقت بدء الرجفة والموت، ومنع حدوث الموت كليا عند اعطاءه قبل الدايازينون وهذا يتفق مع (٧) اللذان لاحظ ان حقن الليفاميزول بجرعة ٢٥,٥٠ ملغم/كغم، تحت الجلد بالارانب قبل نصف ساعة من اعطاء الدايكلورفوس بجرعة ٢٠-١٠ ملغم/كغم ادى الى التقليل من نسبة حدوث علامات التسمم بالدايكلورفوس واطال زمن ظهور الرجفة و الموت. و كذلك لاحظ (٢٢) أن اعطاء الليفاميزول مع المركبات الفسفورية العضوية قلل من ظهور علامات التسمم الخاصة بالدايكلورفوس.

وقد ترجع اسباب الوقاية التي يوفرها الليفاميزول من معظم مظاهر التسمم المرافقة لاعطاء المركبات الفسفورية العضوية كونه يعمل عملاً مشابهاً للناقل العصبي الاستيل كولين، وبالتالي يتنافس مع هذه المركبات على المستقبلات المسكرينية والنيكوتينية ويحتلها بشكل وقتي مانعا التاثير السمي لهذه المركبات وهذا يتفق مع ماشار اليه (١٩,٨) اللذان اكدا ان الليفاميزول يعمل كشاد كوليني يحفز المستقبلات المسكرينية و النيكوتينية مؤديا لظهور العلامات السمية المماثلة للمركبات الفسفورية العضوية، فهو يحتل وبشكل مؤقت هذه المستقبلات مانعا التاثير السمي لهذه المركبات والتي تعمل من خلال تثبيطها اللاعكسوي لنشاط خميرة الكولين استراز الكاذبة والحقيقية و المسؤولة عن تحطيم الناقل العصبي الاستيل كولين وبالتالي يؤدي الى تراكم كميات عالية من هذا الناقل في منطقة الالتقاء العصبي – العضلي في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي مؤديا الى تحفيز المستقبلات المسكرنيية و النيكوتينية وظهور علامات التسمم الخاصة بمثبطات خميرة الكولين استراز (٢٣,١١). وهذا ما اكدت عليه الدراسة الحالية فقد ادى اعطاء الدايازينون و الدايكلورفوس الى تثبيط معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ و الذي ترافق بظهور علامات التسمم الخاصة بهذه المركبات. وهذا يتفق مع (١٤) الذي اشار الى ان اعطاء الدايكلورفوس للافراخ أدى الى تثبيط معنوي في نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما دم الافراخ.

المصادر

1. Tripathi KD. Essential of Medical Pharmacology. Jayppe Brother, New Delhi 1985;pp:540.
2. Dalvi RR. Pharmacology and toxicology of levamisole in domestic animal:A review – International J of animal Science 1990, 5:15-19.
3. Coppoc GL. Antiparastics. Purdue Research Foundation USA 1996.
4. Aiello SE. The Merk Veterinary Manual. 8th ed Merck and Co., Inc., White house Station, NJ USA 1998.
5. Giambrone JJ, Klesius PH. Effect of levamisole on the response of broiler to coccidiosis vaccination. Poult Sci 1985;64(6):1083-1089.
6. Rojs OZ, Cerne M, MrZel I, Urleb U, Muraoka, S. Immunostimulatory effects of the muramyl dipeptide analogus LK_{415} in chickens immunized with vaccine stain of injection bursal disease virus. Acta Vet Hung 2000, 48(2):237-248.
7. AL-Dabagh II, Mohammad FK. Reduction of dichlorvos induced toxicosis in rabbits by levamisole. Veterinarsk Archir 1999;69:29-37.
8. Rossoff I. Encylopedia of Clinical Toxicology. 1st ed. The Parthenon Publishing group International Publishers in Med Sci and Technol. Acrc Press Company New York 2002;348-605.
9. ALDabagh II, Mohammad FK. In vitro inhibition rabbits blood cholinesterase by levamisole and dichlorvos. Iraqi J Vet Sci 1998;11:17-22.
10. Hus WH. Toxicity and drug interaction of levamisole. Am J Vet Res 1980, 176:1166-1169.
11. Braund KG. Neurotoxic disorder. International Veterinary Information Service, Phaea NY. www.ivis.org.2003.
12. Ery P. Some pharmacodynamic effects of the nematocide, Methylridine, tetramisole and Pyrantel J Pharm Pharmacol 1970;22:26-36.
13. Mohammad FK, Faris GA-M, AL-Kassim NA. Amodified (electrometric) method for measurement of erythrocyte acetylecholinesterase acitivity in sheep. Vet Hum Toxicol 1997;36:337-339.
14. عباس قاسم سكران. طريقة كهرومترية لقياس نشاط خميرة الكولين استراز في بلازما الدم والانسجة في افراخ الدجاج وتاثيرها بمثبطاتها الدايكلوفوس والكارباريل ٢٠٠٠، اطروحة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
15. Faris GA-M, AL-Dewachi OS, Saiid MOM, Mohammad FK. Determination of plasma cholinesterase activity in cockerels by an electrometric method. Iraqi J Vet Sci 1999;12:255-259.
16. Fikes JD. Organophosphorus and Carbamate Inseticide, Vet Clin North Am:Small Anim 1990;20:353-367.
17. محمد، فؤاد قاسم. علاج التسمم بالمبيدات الفسفورية العضوية. المجلة العراقية للعلوم البيطرية ١٩٩٥؛ ٧١:٨-٧٧.
18. Lewis JA, Wu Ch, Berg H, Levine JH. The genetic of levamisol resistance in the nematode *Caenorhabditis elegas*. Genetics 1980;95:905-928.
19. Robertson SJ, Martin RJ. Levamisole activated single channel current from muscle of the nematode parasite *Ascaris suum*. Br J Pharmacol 1993;108:170-178.
20. الدباغ عماد ابراهيم. سمية الليفاميزول مع الدايكلورفوس في الارانب، ١٩٩٦، اطروحة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق.
21. Hsu WH. Drug interaction of levamisole with pyrante tartrate and dichlorvos in pigs. Am J Vet Res 1981;42:1912-1914.
22. FAD. Levamisole (NADA) 1987;139-877.
23. Rea WJ. Pesticides. Nut Environ Med 1996;6:55-124.