

Dep. of Internal and Preventive Medicine
College of Veterinary Medicine
University of Mosul, Mosul, Iraq.

**THE EFFECT OF ASPIRIN AND HEPARIN AS A
SUPPORTIVE TREATMENT FOR EQUINE BABESIOSIS
TREATED WITH IMIDOCARB DIPROPIONATE**
(With 3 Tables)

By

K.M. ALSAAD and Y.A. MOHAMMAD

(Received at 15/3/2011)

**تأثير الاسبرين والهيبارين كعلاج مساعد لحالات الخيول المصابة بداء الكمثرات
والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبيونيت**

كمال الدين مهلهل السعد ، ياسر انور محمد

قيم في هذه الدراسة تأثير الاسبرين والهيبارين على قيم عوامل تخثر الدم في الخيول المصابة بداء الكمثرات والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبيونيت. تم فحص خمسة عشر حيوانا من الخيول المحلية المصابة سريريا بداء الكمثرات ومن كلا الجنسين تراوحت اعمارها بين (3-5) سنوات بعد تأكيد اصابتها بالفحص السريري والمختبري كما تم فحص خمسة حيوانات من الخيول المحلية السوية سريريا عدت كمجموعة سيطرة. قسمت حيوانات الدراسة عشوائيا الى اربعة مجموعات (بواقع خمسة حيوانات لكل مجموعة). اولها مجموعة السيطرة وتضمنت مجموعة الخيول السوية سريريا الغير معاملة بأي عقار. مجموعة الاميدوكارب وتضمنت مجموعة العلاج بعقار الاميدوكارب داي بروبيونيت وبجرعة 4 مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة تعاد بعد 48 ساعة. ومجموعة الاسبرين وهي مجموعة العلاج بالاميدوكارب داي بروبيونيت وبجرعة 4 مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة تعاد بعد 48 ساعة والاسبرين (DL-lysine acetylsalicylate) بجرعة 10 مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة وتعاد بعد 48 و 72 ساعة. مجموعة الهيبارين وهي مجموعة الحيوانات التي تضمنت العلاج بالاميدوكارب داي بروبيونيت وبجرعة 4 مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة تعاد بعد 48 ساعة والهيبارين (Heparin sodium) بجرعة 100 وحدة دولية/كج. وزن الجسم حقا تحت الجلد في أعلى الكتف وتعاد بعد 48 و 72 ساعة. اخذت العينات من مجاميع الدراسة قبل العلاج وبعده بسبعة ايام واربعة عشر يوما. اتضح من نتائج الدراسة حدوث تزايد معنوي في معدلات العدد الكلي للصفائح الدموية ومعدلات منشاء الليفين

وتناقص معنوي في معدلات حجم الصفائح الدموية ومعدل انتشارها ومعدلات زمن تجلط الدم وزمن سابق الخثرين وزمن حرك الخثرين الجزيئي في مجموعة الهيبارين والاسبيرين خلال الاسبوع الاول والثاني على التوالي بعد العلاج واستمرت حتى نهاية التجربة بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة في حين لم يلاحظ أي تغير في معدلات مجموعة الاميدوكارب داي بروبيونيت واطهرت نتائج التغيرات في المعايير الدموية للخيل المصابة بداء الكمثرات ارتفاع معدلات العدد الكلي لكريات الدم الحمراء وتركيز خضاب الدم وحجم خلايا الدم المرصوصة وبشكل معنوي في جميع مجاميع الدراسة منذ الاسبوع الاول واستمر الارتفاع بشكل معنوي حتى الاسبوع الثاني بعد العلاج بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة. هذا ولم يلاحظ طفيلي الباييزيا منذ الاسبوع الاول بعد العلاج في كل مجاميع الدراسة حيث اصبحت معدلات التطفل الدموي صفر، واستمرت القيم نفسها الى نهاية التجربة، كما انخفضت معدلات العدد الكلي لخلايا الدم البيضاء والخلايا اللمفية وارتفعت اعداد العدلات الى معدلاتها الطبيعية خلال الاسبوع الاول بعد العلاج واستمرت الى نهاية التجربة بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة. استنتج من هذه الدراسة ان الهيبارين كان له الاثر الفاعل والواضح في تخفيض عوامل تخثر الدم مما قد يساعد في الاقلال من حدوث الخثرات الوعائية المنتشرة المصاحبة لداء الكمثرات في الخيل المصابة والتي قد تعد إحدى العوامل المسببة في هلاك الحيوان.

SUMMARY

The effect of aspirin and heparin on clotting factors indices in equine infected with babesiosis and treated with imidocarb dipropionate have been evaluated. Fifteen clinically diseased horses (3-5 years old) and from both sexes were used in this study. Infection with *Babesia* spp confirmed by clinical and laboratory diagnosis. Five clinically healthy horses were served as control. Horses were divided randomly into four groups. Of these control group were included clinically healthy horses. Imidocarb group which was treated with imidocarb dipropionate at a dose rate of 4 mg/kg BW injected intramuscular and repeated after 48h. and Aspirin group which was treated with imidocarb dipropionate at dose rate of 4mg/kgBW injected intramuscular and repeated after 48 h, and aspirin at dose rate of 10mg/kg BW by intramuscular injection repeated after 48 and 72h. Heparin group were treated with imidocarb dipropionate at dose rate of 4mg/kgBW intramuscular repeated after 48h and heparin at dose rate of 100 I.U./kgBW S.C repeated after 48 and 72h, Samples

were taken in 7th and 14th days after treatments. Results indicated significant increase in total platelets count and fibrinogen with significant decrease in platelets volume, platelets distribution width, clotting time, prothrombin time and activated partial thromboplastin time in heparin and aspirin group during the first and second week after treatment respectively and lasted to the end of experiment. With respect to hemogram there was a significant increase in TRBs, HB and PCV in all groups during the first week after treatment. Moreover parasitemia were significantly decreased to zero at the first week after treatment. Results also indicated significant decrease in total leukocytes count and lymphocytes with significant increase in neutrophils during the first week after treatment. It have been concluded that heparin can degrade clotting factors indices in equine affected with babesiosis and might protected them from disseminating intravascular coagulopathy.

Key words: Aspirin, Heparin, equine babesiosis, Imidocarb dipropionate.

INTRODUCTION

المقدمة

داء الكمثریات في الخیول مرض خمجي غير سار Non-contagious شديد الضراوة على الحيوان المصاب من خلال شدة وتنوع العلامات السريرية التي يسببها، كما أنه منتشر في جميع أنحاء العالم وبخاصة في المناطق التي يتواجد فيها القراد الصلب والذي يعد الوسيط الناقل الرئيسي له، ويعد من الأمراض المتوطنة في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية من العالم ، حيث سجلت حالات متكررة في الخيول في الهند واستراليا ووسط وجنوب أمريكا وأفريقيا وفي مناطق الشرق الأوسط. (Radostits *et al.*, 2007) ، كما ينتشر المرض في جميع أنحاء العراق (Alsaad, 2009; Alsaad *et al.*, 2010) .

أشار العديد من الباحثين الى تأثير داء الكمثریات على عوامل تخثر الدم في الخيول المصابة كتناقص أعداد الصفائح الدموية ومستوى منشئ الليفين وتزايد زمن تجلط الدم مما قد يؤدي إلى حدوث الخثرات وبخاصة الخثرات الوعائية المنتشرة وحدوث الانزفة الداخلية وهذا ما قد يؤثر سلبا على الحيوان المصاب مؤديا إلى هلاكه في غالب الأحيان (Darien, 1993; Alsaad and AL-Mola, 2006; Alsaad, 2009)

يعد الاميدوكارب داي بروبيونيت ذا أهمية واسعة في علاج داء الكمثریات لما لاحظته الباحثون من تأثيراته الفاعلة على معظم انواع جنس البابينزيا وهو كاربونليد داي هيدروكلوريد Carbonilide dihydrochloride وقد أعطي هذا العقار أهمية كبيرة في

هيدروكلوريد Carbonilide dihydrochloride وقد أعطي هذا العقار أهمية كبيرة في الآونة الأخيرة حيث أشار (Alsaad and AL-Mola 2006)، (زنكنة ، ١٩٨٢) إلى استخدامة وبجرعة 4 مج/كج من وزن الجسم بالعضل وتكرارها بعد 48 ساعة وسجل التأثير بشكل جيد على أنواع البابيزيا المخمجة للخيول وبنوعيتها مع اختفاء تام للعلامات السريرية المصاحبة للمرض.

الاسبرين مادة بيضاء اللون عديمة الرائحة تكون على نحو بلورات أبرية الشكل أو على شكل مسحوق وعندما تتعرض للرطوبة تتحول إلى حامض الساليسيليك Salicylic acid ، وحامض الخليك Acetic acid، وتعطي رائحة حامضية ، ولها قابلية عالية للذوبان في الدهون ، إن الاسبرين قليل الذوبان في الماء وحر الذوبان في الكحول والكلوروفورم ووالايثر ، وكذلك في بعض المحاليل المائية القاعدية مثل الهيدروكسيد Hydroxide والكاربونات Carbonate (David, 2000). يؤثر الاسبرين في الصفائح الدموية إذ يعمل على تثبيطها موضعياً ، ومن المعروف ان الصفائح الدموية تتكون من كولاجين Collagen ، وخرين Thrombin ، وثرومبوكسان Thromboxan (TXA2) ، وادينوسين داي فوسفات (ADP) وحببيات الفا Alpha granules التي تنتج فعالية الصفائح الدموية (Ojanen et al., 2003) ، وان هذه الفعالية تحرر الكالسيوم من الحبيبات الكثيفة Dense granules إلى السيترولازم ، وان هذا الكالسيوم المتحرر سوف يؤدي إلى تقلص في الصفائح الدموية ومن ثم يحرر السيروتونين Serotonin ، الادينوسين داي فوسفات والأحماض الدهنية مثل حامض الاركانونيك Arachidonic acid والذي يتحول بعد ذلك إلى الثرومبوكسان (TXA2) بواسطة خميرة الثرومبوكسان وهذه الخميرة تكون غير عكسية التثبيط بواسطة الجرعة من الاسبرين لذلك يسبب تقلص الأوعية الدموية ، ويمنع تجمع الصفائح الدموية Platelet aggregation (Dumont et al., 1999). يُستخدم الاسبرين في علاج الآلام والتهاب المفاصل في الطب البيطري، ولاسيما في الكلاب في المقام الأول، على الرغم من أنه لا يوصى به غالباً لهذا الغرض، وتُعطى الخيول أيضاً الاسبرين لتخفيف الآلام، على الرغم من أنه غير شائع استخدامه نظراً لقصر مدة فعاليته بوصفه مسكناً، كما أن للخيول معدة حساسة إلى حد ما للأثار الجانبية للأسبرين، ومع ذلك، فقد أظهر إيجابية في استخدامه بوصفه مضاداً للتخثر (Judson and Barton, 1981) ، غالباً في حالات التهاب الصفائح الحساسة Laminitis.

الهيبارين هو أحد أنواع الكلوكونز امينو كلايكان Glycosaminoglycan، يستعمل بشكل واسع لمنع تخثر الدم سواء بحفنه للإنسان أو بوضعه في الآلات الطبية والمختبرية، ويستخرج من الأغشية المخاطية للحيوانات آكلة الاعشاب ويتكون في جسم الإنسان بشكل طبيعي في خلايا الدم البيضاء (العدلات) وفي الخلايا البدينة Mast cells والهيبارين مادة مضادة للتخثر وهو من مكونات الدم الأساسية ولكنه يوجد بتركيز لا يكفي لمنع تخثر الدم ، ويتولد الهيبارين من خلايا الكبد فهو موجود بتركيز عال في الكبد كما أنه موجود أيضاً في الخلايا الرئوية وقد أمكن فصله وعزله بشكل ملح متبلور من

مستخلص الكبد والرئة ويتميز عن غيره بكونه لا يتداخل معه أي اختبار من اختبارات التحليل الكيميائي ، والهيبارين عبارة عن ميكوتين عديد حمض الكبريتيك Mucocitin Polysulphouric – Acid وهو من السكريات المتعددة ويمكن الحصول عليه تجاريا في الوقت الحاضر من أملاح الصوديوم Sodium heparin أو ملح البوتاسيوم Potassium heparin أو ملح الليثيوم Lithium heparin. يعمل الهيبارين كمضاد للخرثرين Antithrombin حيث يمنع نقل أو تحويل سابق الخثرين Prothrombin إلى الخثرين Thrombin وهكذا يمنع تكوين الليفين Fibrin من منشيء الليفين (Linhardt and Gunay, 1999) Fibrinogen.

اشار Moore and Hinchcliff (2008) الى استخدام الهيبارين في الخيول لعلاج الخثر الوعائية المنتشرة والناجمة عن مسببات العرج المختلفة والتهاب الصفائح الحساسة وخرثرات الوريد الوداجي في الخيول فضلا عن استخدامه في العمليات الجراحية للبطن لمنع التصاق الانسجة. الهيبارين هو متعدد السكريات كبريتي Sulfated polysaccharide، يتراوح وزنه الجزيئي بين 3000-30000 دالتون ويعمل بشكل اساسي كمانع للتخثر وذلك بواسطة تثبيط الخثرين مع تنشيط وتفعيل العامل X (Factor X) من خلال الالية المسماة الالية التابعة المضادة للخثرين Anti thrombin dependent mechanism حيث يرتبط الهيبارين بهذه الالية من خلال ارتباطه بالخميرة خماسية السكريد pentasaccharide مكونا المعقد المسمى هيبارين- مضاد الخثرين Heparin-antithrombin complex، ويتكون هذا المعقد يحول الهيبارين مضاد الخثرين بطيء الفعالية الى سابق خثرين فعال ومؤثر وبذلك يمنع تحويل سابق الخثرين الى خثرين، فضلا عن ذلك يقوم الهيبارين بمنع تكوين الليفين كما يمنع تنشيط الصفائح الدموية بواسطة الخثرين والعوامل V و VIII (Hirsh et al., 2001; Baglin et al., 2006).

يهدف البحث الى دراسة تأثير الاسبرين والهيبارين على اختلاف عوامل تخثر الدم في الخيول المصابة بداء الكثرثريات والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبيونيت والذي قد يعد كعلاج مساعد لمنع حدوث الخثرات الوعائية المنتشرة Disseminating intravascular coagulopathy.

MATERIALS and MATHODS

المواد وطرائق العمل

فحص خمسة عشر حيوانا من الخيول المحلية المصابة سريريا بداء الكثرثريات ومن كلا الجنسين تراوحت اعمارها بين 3-5 سنوات بعد تأكيد اصابتها بالفحص السريري والمختبري كما تم فحص خمسة حيوانات من الخيول المحلية السوية سريريا عدت كمجموعة سيطرة. قسمت حيوانات الدراسة عشوائيا الى اربعة مجموعات (بواقع

خمسة حيوانات لكل مجموعة). منها مجموعة السيطرة وتضمنت مجموعة الخببول السوية سريريا الغير معاملة بأي عقار، ثم مجموعة الاميدوكارب وتضمنت مجموعة العلاج بعقار الاميدوكارب داي بروبيونيت وجرعة ٤ مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة (الاميدوكارب داي بروبيونيت ١٢% Saudi pharmaceutical industries/السعودية) تعاد بعد ٤٨ ساعة. مجموعة الاسبرين وهي مجموعة العلاج بالاميدوكارب داي بروبيونيت وجرعة ٤ مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة تعاد بعد ٤٨ ساعة والاسبرين Sanofi Winthrop, DL-lysine acetylsalicylate /فرنسا، بجرعة ١٠ مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة وتعاد بعد ٤٨ و ٧٢ ساعة. ثم مجموعة الهيبارين وتضمنت مجموعة العلاج بالاميدوكارب داي بروبيونيت وجرعة ٤ مج/كج. وزن الجسم حقا في عضل منطقة الرقبة تعاد بعد ٤٨ ساعة والهيبارين Panpharma /Heparin sodium بجرعة ١٠٠ وحدة دولية/كج. وزن الجسم حقا تحت الجلد في أعلى الكتف وتعاد بعد ٤٨ و ٧٢ ساعة.

الفحوصات المختبرية

شملت الدراسة اخذ عينات دم من الوريد الوداجي للحيوانات، بواقع ١٠ مللتر، قسمت عينة الدم الى ٢,٥ مللتر مزجت مع مانع تخثر نوع EDTA لغرض اجراء الفحوصات الدموية الخاصة بالصورة الدموية باستخدام جهاز عد خلايا الدم الرقمي (Automatic Full Digital cell Counter, Beckman,USA) وشملت، العد الكلي لكريات الدم الحمراء TRBs، تركيز خضاب الدم HB، حجم خلايا الدم المرصوصة PCV، العد الكلي لخلايا الدم البيضاء TLC كما تم العد التفريقي لخلايا الدم البيضاء DLC (باستخدام مسحات دموية مصبوغة بصيغة الكمزا). و ٢,٥ مللتر من الدم مزجت مع مانع تخثر نوع Trisodium citrate لغرض فصل بلازما الدم واستخدامها لقياس معاملات تخثر الدم وشملت، زمن سابق الخثرين، زمن حرك الخثرين الجزئي، ومستوى منشئ الليفين باستخدام (عدة قياس جاهزة Kits شركة Biolabo/فرنسا) وتم قياس زمن التجلط باستخدام انابيب شعرية (Bush,1975)، كما تم حساب النسبة المؤية للتطفل الدموية وذلك باستخدام مسحات دموية مصبوغة بصيغة الكمزا (Coles, 1986). اخذت العينات من مجاميع الدراسة قبل العلاج وبعده بسبعة ايام واربعة عشر يوما. تم تحليل النتائج احصائيا بالاعتماد على طريقة Two way analysis of variance باستخدام البرنامج الاحصائي SPSS (Leech et al., 2007).

RESULTS

النتائج

أوضح من نتائج الدراسة تزايد معدلات العدد الكلي للصفائح الدموية ومعدلات منسجىء الليفيين وبشكل معنوي في مجموعة الهيبارين في الاسبوع الاول بعد العلاج واستمرت حتى الاسبوع الثاني بعد العلاج بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة، في حين ازدادت المعدلات نفسها في الاسبوع الثاني فقط بعد العلاج في مجموعة الاسبرين. كما تناقصت معدلات حجم الصفائح الدموية ومعدل انتشارها ومعدلات زمن تجلط الدم وزمن سابق الخثرين وزمن حرك الخثرين الجزيئي في مجموعة الهيبارين منذ الاسبوع الاول بعد العلاج واستمرت حتى نهاية التجربة بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة، في حين تناقصت القيم نفسها في الاسبوع الثاني فقط في مجموعة الاسبرين. وظهرت جميع الاختلافات بشكل معنوي تحت مستوى احتمال $P < 0.05$ جدول ١. في حين لم يلاحظ أي تغير في معدلات مجموعة الاميدوكارب داي بروبيونيت.

كما اظهرت نتائج التغيرات في المعايير الدموية للخيل المصابة بداء الكمثرات ارتفاع معدلات العدد الكلي لكريات الدم الحمراء وتركيز خضاب الدم وحجم خلايا الدم المرصوفة وبشكل معنوي في كل مجاميع الدراسة في الاسبوع الاول واستمر الارتفاع بشكل معنوي حتى الاسبوع الثاني بعد العلاج بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة، في حين تناقصت معدلات النسبة المئوية للتطفل الدموي الى الصفر منذ الاسبوع الاول بعد العلاج وفي كل مجاميع الدراسة واستمرت لحين انتهاء التجربة جدول ٢.

كما انخفضت معدلات العدد الكلي لخلايا الدم البيضاء والخلايا اللمفية وارتفعت اعداد العدلات الى معدلاتها الطبيعية وبشكل معنوي اثناء الاسبوع الاول بعد العلاج في كل مجاميع الدراسة واستمرت حتى نهاية التجربة بالمقارنة مع معدلاتها قبل العلاج ومعدلات مجموعة السيطرة وكانت جميع الاختلافات معنوية تحت مستوى احتمال $P < 0.05$ جدول ٣.

جدول ١ : تأثير الاسبرين والهيبارين على عوامل تخثر الدم للخيل المصابة بداء الكثرينات والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبونيت قبل العلاج وبعده

بعد العلاج								قبل العلاج				المعايير
اربعة عشر يوم				سبعة ايام								
الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	
٢٠,١١±٥٩٤ a	٢٠,١٣±٥٩١ a	٣١,٢٦±٣٤٥ b	١٧,٤١±٥٧١ A	٨,٣٦±٥٨٠ a	٦٠,٢٦±٤٠١ b	٢٥,٢٢±٣٤١ b	١٨,٤١±٥٨٧ a	٣٠,٥٢±٣٨٠ b	١٢,٣٣±٢٩٨ b	٢٠,٢٣±٣٣٣ b	١٧,١٢±٥٦٧ a	العدد الكلي للصفائح الدموية / 10^3 / ملتر
٠,٨٤±١٠,١٤ a	١,٦١±١١,٢ a	١,١٤±١٤,٢ b	٠,٧٢±١٠ A	٢,٤١±١١,٦٢ a	١,٨٨±١٤,٦ b	٢,١٣±١٤,٨ b	٠,٧١±١٠,٢ a	١,١٦±١٥,٦ b	٢,٦١±١٤,٣ b	١,٢١±١٥,٢ b	٠,٦١±٩,٦ a	معدل حجم الصفائح / قسوتلتر
١,٢١±١٥,٧ a	١,٤٣±١٧,١١ a	٢,٤٤±٢٠ b	١,٥١±١٧,٢ A	٢,١١±١٥,٨ a	١,٦٨±٢٣,٤١ b	٢,٦١±٢٣,٥ b	١,٣٢±١٧,٣ a	٢,٤١±٢٤,٢ b	١,٤٥±٢٢,٤ b	٢,٤١±٢٣,٢ b	١,٨١±١٦,٦ a	معدل انتشار الصفائح %
٠,٦١±٣,٣ a	٠,٨١±٣,١ a	١,٨١±٤,٨ b	٠,٢٢±٣,٥ A	١,٤١±٣,٧ a	٢,١٤±٤,٩ b	١,٢٢±٥,٤ b	٠,٤١±٣,٥ a	١,٢٤±٥,١ b	١,١١±٥,٦ b	١,٢٣±٥,٣ b	٠,٥١±٣,٤ a	زمن التجلط / دقيقة
٢,٢٤±١٣,١١ a	١,٦٨±١٨,١٦ a	٤,٣٧±٢٨,٤٤ b	١,٦١±١٠,٧ A	٤,٣١±١٥,٢١ a	٣,٨١±٢٧,٣ b	٢,٤١±٢٩,٨ b	١,٤٣±١٠,٨ a	٤,٥٢±٣٠,٤ b	٣,٨١±٢٨,٦ b	٢,٩٢±٣٠,٦ b	١,٣١±١١,٢ a	زمن سابق للتخثرين / ثانية
٦,٧٢±٥٤,٦ a	٧,٨١±٥٨,٣ a	٨,٩٤±٦٨,٢ b	٥,٣١±٤٨,٢ A	٤,٥٢±٥٨,٤ a	٨,٩٣±٦٨,٦ b	١٠,٢٣±٧٠,٤ b	٦,٢١±٤٨,٨ a	٩,٨١±٧٠,٣ b	٩,٢٢±٧٠,٩ b	٨,٤٢±٧٢,٦ b	٤,٧١±٥٠,٤ a	زمن حرك الخثرين الجزئي / ثانية
٣٨,٧٢±٤٢٨ a	٢٠,٤١±٣٩٧ a	٤٠,٦٢±٢٤٨ b	١٨,٢٣±٣٧١ A	٤٠,٦٢±٤١٥ a	٧٧,١٤±٣٠٠ b	٧٠,٨١±٢٤٦ b	١٢,٢٢±٣٧٦ a	٥١,٦١±٣٠١ b	٧٠,٥١±٢٤٨ b	٦٦,٣١±٢٤٠ b	٢٢,٢٢±٣٦٦,٥ a	مشا الفين / مليلتر

- القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي
- المتوسطات التي بينها حرف مشترك (أفصيا) لا تختلف معنويا
- الاختلاف المعنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ($P < 0.05$)

جدول ٢: تأثير الاسبرين والهيبارين على المعايير الدموية للخيل المصابة بداء الكمزريات والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبونيت قبل العلاج وبعده

المعايير	بعد العلاج								قبل العلاج			
	اربعة عشر يوم				سبعة ايام				سيطرة	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة
	الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة				
العدد الكلي لكريات الدم الحمراء $\times 10^6$ /ملتر	١,٦٥ \pm ١٠,٩ a	٢,١١ \pm ١١,٤ a	٢,٣٢ \pm ١٠,٢ a	١,٢٢ \pm ١١ a	٢,١١ \pm ٨,٦ a	١,٦٨ \pm ٩,٢ a	١,٦٤ \pm ٨,٩٢ a	١,٣٥ \pm ١١,٢ a	٢,١١ \pm ٤,٣٣ b	١,٦٦ \pm ٤,٨١ b	١,٧٥ \pm ٤,٩٢ b	١,٣٣ \pm ١٠,٨ a
تركيز خضاب الدم / 100 ملتر	٠,٨٦ \pm ١١,٢ a	١,٤٦ \pm ١١,٢ a	٢,٣٤ \pm ١٠,٥ a	١,٥٢ \pm ١٢ a	٢,١١ \pm ٩,٩ a	١,٢١ \pm ٩,٤ a	٠,٢١ \pm ١٠,٢ a	١,٣٢ \pm ١١,٨ a	١,٢٤ \pm ٧,٣ b	٢,١١ \pm ٧,٩ b	١,٦٢ \pm ٧,٥ b	١,٦١ \pm ١٢,٢٣ a
حجم خلايا الدم المرصوة %	٢,٤٨ \pm ٣١ a	١,٦٤ \pm ٣٢ a	٢,٤١ \pm ٣٢ a	٢,٧١ \pm ٣١,٥ a	٠,٩٧ \pm ٣١ a	١,٢٢ \pm ٣٢ a	٢,٣١ \pm ٣١ a	١,١٢ \pm ٣٢ a	١,٤٦ \pm ٢٦ b	٢,١١ \pm ٢٣ b	٢,٧١ \pm ٢٥ b	٢,٦١ \pm ٣٢,٢ a
النسبة المئوية للتفاضل الدموي %	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	٠,٠٠ a	١,٢٥ \pm ١٦,٤ b	٠,٨٨ \pm ١٨,٤ b	١,٢١ \pm ١٦,٢ b	٠,٠٠ a

- القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي
- المتوسطات التي بينها حرف مشترك (فقياً) لا تختلف معنوياً
- الاختلاف المعنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ($P < 0.05$)

جدول ٣: تأثير الاسبرين والهيبارين على العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيض للخيول المصابة بداء الكثرينات والمعاملة بالاميدوكارب داي بروبونيت قبل العلاج وبعده

المعايير	بعد العلاج				قبل العلاج							
	اربعة عشر يوم		سبعة ايام		الاسبرين		الهيبارين					
	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الهيبارين	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الاسبرين	الاميدوكارب	سيطرة	الهيبارين	
العدد الكلي لخلايا الدم البيض $\times 10^3$ /ملتر	٢,١٤±٩,٨٨ a	١,١٩±١٠,٦ a	١,٢٥±١٠,٥ a	١,٢٨±١٠,٤٢ a	١,٢٢±١٠,١٦ a	٢,٤٣±٩,٨٧ a	١,٤٥±١٠,٣ a	١,١±١٠,١٢ a	٣,٢٨±١٤,٤ b	٢,١١±١٤,٨ b	١,٦٢±١٥,٢ b	١,٢٢±١٠,٢٢ a
العدلات %	١,٢٥±٤٦,٣ a	٢,١٣±٤٤,٨ a	١,٢٨±٤٤,٦ a	١,٣٣±٤٥,٦ a	١,٦٦±٤٥,٦ a	٢,١١±٤٥,٢ a	١,٣٤±٤٤,٨ a	١,٢±٤٥,٤ a	٢,١١±٣٧,٤ b	١,٤±٣٩,٤ b	١,٢±٣٨,٢ b	١,٥٥±٤٥,٢ a
الخلايا المفيضة %	٢,١١±٤٨,٤ a	١,٦±٤٧,٤ a	١,٤±٤٨,٤ a	٣,١±٤٧,٤ a	٢,١٣±٤٧,٣ a	١,٤±٤٧,٣ a	١,٢±٤٨,٢ a	٢,٣±٤٧ a	١,٢٥±٥٥,٦ b	١,٦±٥٤,٤ b	١,٣٣±٥٥,٢ b	٣,١٢±٤٧,٢ a
وحيدة النواة %	١,٤٣±٣,٢١ a	١,١٢±٣,٦ a	٠,٩٨±٣,٢ a	١,٤±٣,١٢ a	١,٢±٣,٢ a	٠,٨١±٣,٦ a	٠,٨٦±٣,١٣ a	١,٢±٣ a	١,٤±٤,١٧ b	١,٢١±٣,٢١ b	٠,٨١±٣,١١ b	١,٤١±٣,١١ a
الحمضات %	١,٦١±٣,٤ a	١,٤٤±٣,٢ a	١,٢٤±٣,٣ a	١,٦±٣ a	١,٣٣±٣,٤ a	١,٤±٣,٢ a	١,٣١±٣,٢ a	١,٣٣±٣,٢ a	١,٢٣±٣,٢١ b	١,١١±٣,١ b	١,٢١±٣ b	١,٥٢±٣,٣ a
لحميات %	٠,٧±١,٣ a	٠,٨±١,٣ a	٠,٧±١,٢ a	٠,٤±١,٢ a	١,١±١,٢ a	٠,٧±١,٣ a	٠,٦١±١,٤ a	٠,٢±١,٢ a	٠,٧±١,٢ b	٠,٨±١,١ b	٠,٧٨±١,٢ b	٠,٦±١,٢ a

- القيم تمثل المعدل \pm الخطأ القياسي
- المتوسطات التي بينها حرف مشترك (أفصيا) لا تختلف معنويا
- الاختلاف المعنوي عن مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ($P < 0.05$)

DISCUSSION

المناقشة

يعد داء الكمثرات في الخيول من الامراض شديدة الضراوة على الحيوان المصاب من خلال تنوع العلامات السريرية المصاحبة له فضلا عن احداثه فقر الدم الانحلالي بسبب تحلل اوتكسر كريات الدم الحمراء من خلال التكاثر الطفيلي داخل هذه الكريات او من خلال اليات اخرى كتثبيط افراز بعض العوامل ذات نشاط وعائي فاعل مثل الكاينين والكاليكارين (Radostitis *et al.*, 2007)، وازداد العديد من الباحثين الى تأثير داء الكمثرات على عوامل تخثر الدم في الخيول المصابة من خلال تأثيره السلبي على اعداد الصفائح الدموية مؤديا الى تناقصها ومؤثرا على مستويات منسفيء الليفين والذي قد يساعد على ترسب الليفين وتزايد زمن تجلط الدم، مما قد يؤدي الى حدوث الخثرات وبخاصة الخثرات الوعائية المنتشرة وحدث الانزفة الداخلية وهذا ما قد يؤثر سلبا على الحيوان المصاب مؤديا في غالب الاحيان الى هلاكه (Alsaad and AL-Mola, 2006; Alsaad, 2009; Alsaad *et al.*, 2010).

اشار (Bruning, 1996 and زنكنة، ١٩٨٢) الى استخدام عقار الاميدوكارب داي بروبيونيت في علاج داء الكمثرات في الخيول بوصفه العلاج الامثل والمؤثر على كلا نوعي الطفيلي المسبب في الخيول، وهذا ما لوحظ خلال الدراسة حيث اختفى الطفيل المسبب من المسحات الدموية وبشكل سريع وهذا يؤكد دور الاميدوكارب الفعال من خلال احداثه تغيرات في مكونات الطفيل الداخلية كتحلل الغلاف المحيط بنسوة الخلية الطفيلية ومن ثم إحداث فجوات في سايتوبلازم الطفيل وبالتالي حدوث تركيز للكروماتين مسببا تحطم الطفيل بشكل كامل. كما اثبت ان الاميدوكارب يحطم ويمنع دخول الانويسيتول Inositol الى داخل كريات الدم الحمراء مسببا هلاك الطفيل بسبب الجوع (Mchardy *et al.*, 1986).

ان ملاحظة الانزفة الحبرية Petechial hemorrhages في الانسجة المخاطية وبخاصة المبطنة للعين في الخيول المصابة بداء الكمثرات قد تعكس حدوث النزح النزفي Hemorrhagic diathesis والانزفة الداخلية والتي تحدث نتيجة لتحول أو تغير في ميزان عوامل تخثر الدم وهذا يؤكد اختلالها Coagulation abnormality مما قد يسمح بتكوين او تحلل الليفين Fibrin داخل الوعاء الدموي واستهلاك عوامل تخثر الدم الطبيعية مع تكون خثرات دموية في اماكن متفرقة في الاوعية الدموية مؤدية بذلك لحدوث الاحتشاءات الدموية (النوي) Infarctions في اماكن متفرقة من انسجة الجسم (Bruning, 1996).

بينت نتائج الدراسة ان للهيبارين وبجرعة ١٠٠ وحدة دولية/كج من وزن الجسم دور فاعل ومؤثر في تقليل حدة عوامل تخثر الدم في الخيول المصابة بداء الكمثرات بالمقارنة مع استخدام الاسبرين، حيث يبرز الهيبارين من خلال عمله على تثبيط الخثرين Thrombin مع تنشيط وتفعيل العامل X (Factor X) من خلال الالية المسماة الالية التابعة المضادة للخثرين حيث يرتبط الهيبارين بهذه الالية من خلال

ارتباطة بالخميرة خماسية السكريد Pentasaccharide مكونا المعقد المسمى هيبارين- مضاد الخثرين Heparin-antithrombin complex ويتكوين هذا المعقد يحول الهيبارين مضاد الخثرين بطيء الفعالية الى سابق خثرين فعال ومؤثر وبذلك يمنع تحويل سابق الخثرين الى خثرين، فضلا عن ذلك يقوم الهيبارين بمنع تكوين الليفيين كما يمنع تنشيط وتجمع الصفائح الدموية بواسطة الخثرين والعوامل V و VIII. (Hirsh *et al.*, 2001 and Baglin *et al.*, 2006) وهكذا يبرز دور الهيبارين كمانع تخثر سريع الفعالية ومباشر في الحالات الحادة والتي تستوجب عمل سريع وانسي (Choay *et al.*, 1983). اما دور الاسبرين في منع تكوين الخثرات فيبرز من خلال عمله كمثبط لخميرة السايكلوواوسيجينييز Cyclooxygenase(COX) في كلا نوعيها Cox-1 و Cox-2 وهذا بدوره يقلل من تكوين البروستاجلاندين Prostaglandin و الثرمبوكسان Thromboxan وهكذا تمنع الخثرات من التكون من خلال منع تجمع الصفائح الدموية والتصاقها ببعضها فقط مما يستوجب وقت اكثر لذا قد يكون فعالا بشكل اكثر في الحالات المزمنة طويلة الامد (Hawkey, 1999) ، فضلا عن ذلك فقد اشار (Judson and Barton, 1981) الى ان اعطاء الاسبرين عن طريق الفم وبجرعة ٢٠ مج/كج من وزن الجسم ولمرة واحدة للخيل ادى الى زيادة زمن تجلط الدم مع تناقص تلاحق الصفائح الدموية Platelet stickiness و لوحظ حدوث اختلاف طفيف في معدلات زمن سابق الخثرين وزمن حرك الخثرين الجزيئي.

REFERENCES

- Alsaad, K.M. and AL-Mola, G.M. (2006):* Clinical and pathological study of equine babesiosis in drought horses in Mosul. Iraqi. J. Vet. Sci. 20(1): 89-101.
- Alsaad, K.M.; Alsaad, E.A. and Al-Derawie, H.A. (2010):* Clinical and Diagnostic Study of Equine Babesiosis In Drought Horses In Some Areas of Basrah Province. Res. J. Anim. Sci.4(1)16-22.
- Alssad, K.M. (2009):* Acute Babesiosis in foals. J. Anim. Vet. Adv. 8(12) 2585-2589.
- Baglin, T.; Barrowcliffe, T.W.; Cohen, A. and Greaves, M. (2006):* Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br. J. hematology. 133: 19-21.
- Bruning, A. (1996):* Equine piroplasmiasis: an update on diagnosis, treatment and prevention. Br. Vet. J. 152: 139-151.
- Bush, B.M. (1975):* Veterinary Laboratory Manual. 1st ed., the Gresham Press, London. pp: 113-167.

- Choay, J.; Petitou, M. and Lormeau, JC. (1983):* Structure-activity relationship in heparin: A synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116: 492-494.
- Coles, E.H. (1986):* *Veterinary Clinical Pathology*. 4th ed., W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto. pp: 44: 56-68.
- Darien, BJ. (1993):* Hemostasis - a clinical review. *Equine Vet. Educ.* 5: 33-36.
- David, E. (2000):* Risk of aspirin may outweigh benefits in primary prevention in men with high blood pressure .*B.M.J.*320: 13-17.
- Dumont, A.; Flahault, A.; Beafils, M.; Verdy, E. and Uzan, S. (1999):* Effect of aspirin in pregnant woman is dependent on increase in bleeding time. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 180: 135-140.
- Hawkey, C. (1999):* COX-2 inhibitors.*Lancet.* 353: 307-388.
- Hirsh, J.; Anand, S.S.; Halperin, J.L. and Fuster, V. (2001):* Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994
- Judson, D.G. and Barton, M. (1981):* Effect of aspirin on haemostasis in the horse. *Res. Vet. Sci.* 30: 241-242.
- Leech, N.L.; Barrett, K.C. and Morgan, G.A. (2007):* SPSS for intermediate statistics: use and interpretation. 1st ed, Lawrence Erlbaum Asso. USA. pp: 20-51.
- Linhardt, R.J. and Gunay, NS. (1999):* Production and Chemical Processing of Low Molecular Weight Heparins. *Sem. Thromb. Hem.* 3: 5-16.
- Mchardy, N.; Woollon, R.M.; Clamoitt, R.B.; James, J.A. and Crawlwy, R.J. (1986):* Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* in sheep. *Res. Vet. Sci.* 41: 14-20.
- Moore, B.R. and Hinchcliff, K.W. (2008):* Heparin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Use in Horses. *J. Vet. Inte. Med.* 8 (1) 26-35.
- Ojanen, R.; Kaukinen, L.; Seppala, E.; Kaukinen, S. and Vapattalo, H. (2003):* Single dose of acetylsalicylic acid prevent thromboxane release after ischemia. *54(5):* 986-989.
- Radostitis, OM.; Gay, CC.; Blood, DC. and Hinchliff, KW. (2007):* *Veterinary Medicine. A text book of the diseases of cattle, sheep, goats and horses.* 10th ed, WB Saunders Co. pp: 1261-1265.

زنكنة، إحسان قادر محمد (1982): دراسة وبائية وعلاج داء الكمثرات في الخيول العربية في منطقة بغداد. رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد.