

جامعة حماة
كلية الطب البيطري

مقرر علم الأدوية

المحاضر الخامسة

مضادات الكوكسيديا

Anticoccideal Drugs

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2020

الكوكسيديا:

تعريف المرض: مرض طفيلي Parastic disease تسببه طفيليات وحيدة الخلية protozoa، هي الأيميرية (Eimeria . Spp) يصيب الأمعاء والأعورين والكبد في العديد من الحيوانات وبشكل خاص الدواجن حيث يصيب كل من الفروج والجاج البياض والرومي والبط والإوز. وأيضاً يصيب الماشية والأغنام والماعز والكلاب، كما أنه يصيب الأرانب (الكوكسيديا الكبدية).

هناك 9 أنواع تصيب الدجاج وتختلف في شدة امراضيتها، أخطرها الأيميرية تنيلا (تتوضع بشكل أساسي في الأعورين) وأيميريا نيكاتركس (في الأمعاء الدقيقة).

- وهناك 7 أنواع تصيب الرومي، و13 نوع في الأوز ونوعان في الحمام.

- وهناك 21 نوعاً مسجلاً من الأيميريا التي تصيب الأبقار لكن هناك اثنين فقط منها يرتبطان بالعدوى الإكلينيكية حقلياً هما: أيميريا بوفيس وأيميريا زورني.

يسبب مرض الكوكسيديا خسائر فادحة في صناعة الدواجن خسائر اقتصادية فادحة ناجمة عن نسبة النفوق العالية في الطيور، وانخفاض الكفاءة الانتاجية وانخفاض نسبة النمو، وضعف الجهاز المناعي.

الأعراض:

يتسبب مرض الكوكسيديا عند الدواجن في حدوث الأعراض الآتية:

- 1- انخفاض في حيوية الطائر مع خمول وضعف في الحركة.
- 2- ويتداخل الرأس مع الجسم مع انتفاش الريش وتحذب رأس الطائر المصاب.
- 3- يضرر العرف والداليتين ويبهت لونهما.

4- اسهال والتهاب الأمعاء وزرق دموي أو اسهال ابيض مائي في بعض الحالات.

5- وهبوط ملحوظ في استهلاك العلف وفي معدل التحويل العلفي.

6- تتراوح نسبة النفوق بين 5-50% وفي الحالات الشديدة قد تصل إلى 100%.

7- تأثير سلبي علي الجهاز الهضمي حيث تؤدي إلى ظهور كل من (Clostridia, e. coli, Salmonella).

الصفات التشريحية :

- شحوب العرف والدالية والعضلات.
- احتقان الأمعاء ونزف دموي في جدارها.
- نلاحظ الصفات التشريحية ظاهرة بشكل خاص في الأعورين حيث يكونان متضخمين وممتلئين بالدم أو بمواد بيضاء متجبنة مع نزف شديد في جدارهما.

تشكل الكوكسيديا خطراً كبيراً لأي مزرعة من مزارع الدواجن التي تعتمد التربية المكثفة، ولكن يمكن السيطرة عليها بشكل فعال من خلال إضافة كميات قليلة من مضادات الكوكسيديا إلى العليقة اليومية.

تعتبر القطعان الصغيرة العمر هي الأكثر تعرضاً للعدوى بالكوكسيديا، ومعظم مضادات الكوكسيديا تم تطويرها للقضاء على المرض في مزارع الفروج.

أما بالنسبة لدورة حياة طفيلي الكوكسيديا فهي تتم على مرحلتين:

- 1- المرحلة الخارجية أو المرحلة الأرضية التي تتم خارج جسم الطائر، حيث تفرز الطيور المصابة كمية كبيرة من الأوسست الغير متحوصل (Non sporulated oocyst) وهذه تكون غير معدية للطائر إلا إذا توفرت لها الظروف المناسبة من الدفء والرطوبة فيتحول الأوسيست من الشكل الغير متحوصل

إلى الشكل المتحوصِل حيث تنقسم النواه إلى أربعة أجزاء تسمى كل منها sporocyst حيث تنقسم كل منها إلى جزئين يسمى كل جزء سبوروزويت sporozoite

إذاً: يعتبر الأوسست المتحوصِل هو الطور الحاضن للطور المعدي الطفيلي ويتميز الأوسيست المتحوصِل بمقاومته للظروف البيئية لعدة شهور وقد تصل إلى سنة، هذا الطور إذا التقطته الطيور يؤدي إلى نقل العدوى لها.

2- ليبدأ الطور الثاني وهو الطور الداخلي وفيها نوعين من التكاثر: التكاثر اللاجنسي، والتكاثر الجنسي.

فبعد أن تلتقط (تبتلع) الطيور الأوسست المتحوصِل وتحت تأثير الضغط العضلي للقنصة تتحرر السبوروزويتات وتهاجم خلايا جدران الأمعاء ، وتخضع بداية للتكاثر اللاجنسي ثم يليه التكاثر الجنسي حتى تعطي (الأوسست غير المعدي) الذي تطرحه الطيور للوسط الخارجي.

والمدة التي تنقضي بين دخول أول أوسيست متحوصِل (معدي) وخروج الآخر الغير متحوصِل (غير معدي) تستغرق حوالي 5-7 أيام.

مضادات الأكریات:

إن مضادات الأكریات تبدي تأثيرها المضاد للأكریات من خلال تثبيط المرحلة الداخلية (التطور الجنسي للطفيلي أو التطور اللاجنسي أو كليهما)، حيث أن الأدوية تبدي تأثيرها في مراحل مختلفة من دورة حياة الطفيلي.

وهي تقسم إلى عقاقير تثبط نمو خلايا الكوكسيديا، وعقاقير تقتل وتحطم خلايا الكوكسيديا.

ومن أهم الأدوية المضادة للأكریات:

أولاً: مركبات الأينوفور وتسمى أيضاً مجموعة حاملات الأيون (وهي مضادات حيوية متعددة الإيتر): (موننسين، نارسين، سالينومايسين، مادوراميسين، سيمادوراميسين، لاسالوسيد).

هذه المجموعة من مضادات الكوكسيديا هي الأكثر فعالية والأكثر استخداماً، وهي مضادات حيوية استخرجت من فطر الأكتينومايسيز *Actenomyces* وتستخدم عادة كإضافات علفية عند الدواجن.

آلية عمل مركبات الأيونوفور: تأتي من خلال تدخلها بنقل الشوارد الإيجابية Na, K خلال غشاء خلية الكوكسيديا حيث يؤثر ذلك على التفاعلات الخلوية التي تعتمد على التوازن النوعي الشاردي ويسبب اضطراب في وظائف الميتاكوندريا داخل خلية الكوكسيديا.

- وتبدي هذه المركبات تأثيرها ضد البويضات والأقسومات حيث لها تأثير مثبط لتطور الجيل الأول من الأقسومات (المرحلة اللاجنسية) لذلك يجب اعطائها بشكل مستمر ولا ينصح باعطائها

لمعالجة العدوى الظاهرية فقط، وهذه المركبات شديدة السمية عند الخيول.

- ولايجوز مشاركة مركبات هذه المجموعة مع التيامولين لأنها تسبب تقزم شديد وتراجع في النمو، وتسمم يؤدي لفشل عضلة القلب.

- ويجب أن لاتشارك مركبات الأيونوفور مع مضادات الكوكسيديا الأخرى. أضف إلى أن مركبات الأيونوفور تسمح للطيور بتطوير مناعة ضد الأكریات.

- يجب مزج مركبات هذه المجموعة مع العلف بشكل جيد لأن المؤشر العلاجي لها منخفض ومضاعفة الجرعة قد يؤدي إلى حدوث تسمم عند الدواجن.

من الممكن بالجرعات العالية منها أن تؤدي لحدوث سمية قلبية نتيجة التأثير على التوازن الشاردي.

1. المونسين: اسمه التجاري كوبان، وهو فعال ضد معظم أنواع الكوكسيديا، وله تأثير اضافي في تحفيز النمو، خاصة عند الماشية حيث يساعد في تكوين حمض البروبيونيك في الكرش، يستخدم للوقاية من الأكریات عند الدواجن، ولتحفيز وتحسين معدل النمو بجرعة 100-120 غ/طن العلف عند الدواجن، و90-100 غ/طن العلف عند الحبش.

موانع الاستعمال: يجب عدم اعطائه للدجاج البياض لأنه يسبب حدوث مقاومة، ويجب سحبه قبل 7 أيام، وله تأثير سام جداً عند الخيول ويمكن أن يكون مميتاً.

2. لاسالوسيد: اسمه التجاري آفاتيك، واسع السيطرة على الكوكسيديا عند الدجاج، وبجرعة 75-90 غ/طن العلف للوقاية من الأكریات للفروج والحبش.

موانع الاستعمال: يجب عدم استعماله في الأنواع الأخرى من الطيور والحيوانات، ولا يعطى مع المضادات الحيوية، ويجب سحبه قبل 5 أيام من الذبح.

3. الناراسين: اسمه التجاري مونيبيان، يستخدم فقط للوقاية من أنواع الأيميرية المختلفة في الفروج، وهو فعال ضد الكوكسيديا المعوية والأعورية، ويُعطى بشكل مستمر مع العلف، للوقاية من الأكریات، بجرعة 70 غ/طن العلف، وهو سام للخيول.

موانع الاستعمال: يجب عدم إعطائه للدجاج البياض أو الأنواع الأخرى من الطيور أو الحيوانات، ويجب إيقافه قبل 5 أيام من التسويق.

4. سالينومايسن: اسمه التجاري سلانادوكس، يستخدم في حالات تكاثر الكوكسيديا في الفروج فقط، وفعال ضد الكوكسيديا المعوية والأعورية، يستخدم سالينومايسن للوقاية من الأكریات عند الدواجن، ولتحسين معدل النمو عند الخنازير، سام للخيول ، يعطى بجرعة 60 غ/طن العلف عند الفروج، 40 غ/طن العلف عند البياض.

موانع الاستعمال: يجب عدم اعطائه لأي نوع من الحيوانات باستثناء الدجاج، ويجب وقف المعالجة قبل 5 أيام.

5. المادورامايسين: اسمه التجاري سايجرو، وإلى الآن لم تظهر له مقاومة تصالبيه، يُستخدم للوقاية من الأكریات بجرعة 5 غ/طن العلف.

موانع الاستعمال: يجب اعطائه فقط للفروج، لا يُعطى للبياض ويجب وقف المعالجة قبل 5 أيام من الذبح.

6. السيمدرا مايسين: اسمه التجاري أفياكس، يعتبر من أحدث مضادات الكوكسيديا ويقضي على جميع أنواع الأيميرية وليس لهذا المستحضر تأثيرات جانبية على الحيوانات الأخرى كالأبقار والخيول والحبش وأمهات الفروج. يستخدم سيمييدورامايسن للوقاية من الأكریات عند الدجاج بجرعة 20-25 غ/طن.

ويستخدم أيضاً كمحفز للنمو عند الدواجن، فترة السحب: 5 أيام.

ثانياً: مركبات السلفا (سلفا كينو كزالين مع التريميثوبريم، سلفا ديميثوكسيم، سلفا ديميدين، سلفا كلوربيرازين).

إن ظهور مركبات السلفاناميد أعطى صناعة الدواجن الفرصة للسيطرة على الكوكسيديا وفتح المجال أمام التربية المكثفة. ليس هناك أي سلفانوميد له القدرة على السيطرة على الكوكسيديا في المراحل الأولى اللاحسية ولكن مركبات السلفا فعالة جداً ضد الجيل الثاني (الانقسام الجنسي) ،

تستعمل مركبات السلفا بجرعات منخفضة كموقفات للأكریات و بجرعات عالية كقاتلات للأكریات، وتبدي تأثيرها على المرحلة الأولى والثانية من الأقسامات.

تعتبر مركبات السلفا الأولى من بين المركبات الصناعية التي تستخدم بنجاح ضد الكوكسيديا في الفروج والحيوانات الأخرى. عند الفروج تعتبر الكوكسيديا أكثر فعالية ضد الكوكسيديا المعوية من الكوكسيديا الأعورية، ولكن في الجرعات العالية تعالج الأيميريا المعوية والأعورية.

ومركبات السلفا الجهازية تستخدم لعلاج الكوكسييا الكبدية عند الأرانب.

آلية عمل مركبات السلفا:

تعمل مركبات السلفا على منع تشكل حمض الفوليك الضروري لتشكل RNA في خلية الكوكسيديا.

سلفا كينوكزالين + سلفا ديميدين: يستخدم لمعالجة كوكسيديا الأمعاء والأعور في الدواجن والأرانب وعلى الأغلب يباع كمزيج وله تأثير ضد البكتيريا مثل الباستوريلا والعصيات الكولونية. موانع الاستعمال: عند استعماله في الناميات يجب إيقاف المعالجة قبل 28 يوم من التسويق.

لا تعطى مركبات السلفا للدجاج البياض الذي ينتج بيض المائدة. **سلفا كلوزين:** فعال ضد معظم أنواع الكوكسيديا، عند البياض والفروج، جرعة 135-500 غ/طن العلف.

سلفا كينوكزالين والتريميثوبريم: لعلاج الأكریات عند الدواجن بجرعة (125-500) غ/طن العلف، كما يستخدم لمعالجة أنواع البوغات السوية بمركب عند الكلاب والقطط بجرعة (15-30) ملغ/كغ مرتين يومياً لمدة 6 أيام، ومرة واحدة عند الحيوانات التي وزنها أقل من 4 كغ.

سلفا ديميثوكسين: للعلاج والوقاية من الأكریات.

عند الحمام الجرعة 50 ملغ/كغ.

ثالثاً: مجموعة صادرات الثيامين (فيتامين ب1).

أمبروليوم، ديفدرين، أورميثوبريم، بيرميثامين، تعمل هذه المجموعة بشكل تآزري مع مركبات السلفا (سلفا ديميدين، سلفا كينوكزالين) وتعمل أيضاً بشكل مستقل.

من الأمثلة لهذه المجموعة الأمبروليوم: له تأثير ضد إيميريا اسيرفولينا وتنيل ولزيادة طيفه تم مزجه مع السلفا كينوكزالين، يعمل الأمبروليوم على تثبيط اصطناع الثيامين (فيتامين ب1) في خلية الإيميريا وهو فعال عند الفروج والدجاج البياض والرومي والأغنام والماعز والماشية.

الأمبرول: يستعمل لمعالجة مرض الكوكسيديا في الدجاج اللحم والبيض والديوك الرومية كما يمكن استعماله كعلاج لمنع انتشار الكوكسيديا الناتجة عن الإصابة (أسيرفولينا، ماكسيما، الأيميرية نيكاتراكس، وتنيل و برونتي) ويمتاز بسهولة استعماله وسرعة فعاليته وعدم التأثير على إنتاج الدجاج البيض.

- الجرعة مع الماء عند الدواجن للعلاج: 100 غ في 200 لتر ماء لمدة 3 أيام، ثم يستعمل الماء فقط بدون مضادات الكوكسيديا لمدة 3 أيام، ثم تكرر المعالجة 3 أيام أخرى.

- أما الجرعة للوقاية فهي ربع جرعة العلاج: 25 غ في برميل الماء المجهز للشرب يومياً لمدة 2-4 أيام.

- الجرعات مع العلف للعلاج: 125 غ/طن علف لمدة 5-7 أيام. فترة السحب: من البيض بعد 48 ساعة، من اللحم بعد 3 أيام على الأقل.

رابعاً: مجموعة بنزين أسيتونتريل ومن مركباتها (الديكلازوريل والكلازوريل):

الديكلازوريل: يؤثر على مراحل متنوعة من دورة حياة الطفيلي، فتأثيره نوعي وذلك حسب نوع الأكرية، مثلاً تأثيره على الأيميرية ماكسيما موجه ضد البيوض المخصبة، بينما تأثيره على الأيميرية برونتي موجه ضد الأعراس. وهو فعال ضد الكوكسيديا عند الحبش والدجاج والأرانب، يستعمل من أجل العلاج والوقاية من الأكريات عند الحملان والوقاية عند الدواجن، وجرعة 1 ملغ/كغ للحملان وعند الدواجن يستخدم للوقاية بجرعة 200 غ لكل طن من العلف، وللمعالجة 400 غ لكل طن من العلف، فترة السحب 7 أيام قبل الذبح.

موانع الاستعمال: منافس بالمقارنة مع المركبات العلاجية الأخرى ولا توجد موانع للاستعمال.

كلازوريل: للعلاج والوقاية من الأكريات، لا يعطى مع الأدوية التي تسبب فقر دم، الجرعة المستخدمة 2.5 ملغ بالفم عند الحمام.

خامساً: مجموعة الجوانيديين.

منها مركب الروبيندين اسمه التجاري سايكوستات:
يمنع الروبيندين عمليات الفسفرة التأكسدية ويؤثر على نهاية الجيل الأول من الأقسومات وعلى الجيل الثاني من الأقسومات، له فعالية ضد الكوكسيديا التي تصيب الدجاج وأيضاً الكوكسيديا التي توجد في أمعاء الأرانب، يستخدم الروبيندين للوقاية من الأكريات بجرعة 30-36 غ/طن العلف عند الدجاج، وجرعة 50-66 غ/طن العلف عند الأرانب، تظهر له مقاومة دوائية بعد سنة من الاستخدام.

موانع الاستعمال: يجب منع مشاركة الروبيندين مع أي مضاد كوكسيديا آخر، ويجب عدم إعطاؤه للدجاج البياض نظراً لحدوث المقاومة، ويجب سحبه قبل 5 أيام من الذبح لأنه يسبب تغير في طعم اللحم.

سادساً: مجموعة 4-هيدروكسي كينولونات.

مجموعة 4-هيدروكسي كينولونات (غلوبيدول، وغوانولين، ديكوكينيت، ميتيل بنزو غوانيت)
يستخدم ضد التطور المبكر للأيميريا من خلال تثبيط إنتاج الطاقة للميتاكوندريا منذ اليوم الأول في دورة حياة الأيميرية.
كلوبيدول وغوانولين: يمزجان مع بعضهما لعلاج الأيميريا لكن تتطور المقاومة لهما بسرعة.

سابعاً: مجموعة كاربانيليد.

(نيكاربازين) حيث أن نيكاربازين يبدي تأثيره على الجيل الثاني من الأقسومات من خلال تثبيط اصطناع الروابط بين النكليوتيد أمين وتثبيط اصطناع الطاقة.

يستخدم عند الفروج فقط جرعة 125 غ/طن، فترة السحب 4 أيام. يسبب العلف مخاطر على عضلة القلب في الطقس الحار.

ثامناً: مجموعة ثلاثي الأدينون المتناظر:

تولترازوريل: اسمه التجاري باي كوكس، يؤثر على المراحل داخل الخلوية للطفيلي، ويستعمل من أجل علاج الأكریات والبوغات السوية، يتم استخدامه بنجاح مع الماء لمعالجة الكوكسيديا عند الحبش والدجاج والأرانب، ولعلاج البوغات السوية عند الخناييص بجرعة 25 ملغ/كغ بالفم في اليوم الرابع من عمر الخنوص، وبجرعة 7 ملغ/كغ يومياً لمدة يومين. فترة السحب 1-2 يوم.

التحصين باللقاحات ضد الكوكسيديا:

أغلب اللقاحات المستخدمة تحتوي على الكيسة البيضية Live Occysts الحية والمتبوعة.

أهم أنواع اللقاحات المتوفرة كوكسيفاك، كوكسين، نوبي كوكس، باراكوكس، ليفاكوكس.

بعض أنواع اللقاحات معدة للفروج مثل: كوكسيفاك B وفيه 4 عترات فقط للكوكسيديا هي الأيمسريا تينيل، ماكسيما، ميفاتي، أسيرفولينا.

البعض الآخر معد للبيض والأمات مثل كوكسيفاك D: وفيه 8 عترات من الكوكسيديا هي: أسيرفولينا، ميفاتي، ماكسيما، نيكاتركس، هاغاني، باراكوكس، تينيل، برونتي، يُعطى عن طريق الفم مع ماء الشرب، وهناك نوع من الكوكسيفاك المعدل يعطى عن طريق العلف لفراخ اللحم أو الأمهات لإحداث مناعة موضعية. وهناك أنواع من لقاحات الكوكسيديا تعطى عن طريق التقطير بالعين.

أسباب فشل اللقاح:

وجود مضاد كوكسيديا ضمن علف الطيور.

وجود مادة مطهرة أو مضاد حيوي له تأثير على البذيرات

عدم حفظ اللقاح بشكل جيد (2-8) درجة مئوية.

عدم الترطيب الجيد بعد عملية التحصين.

درجة حرارة المار المستخدم يجب أن تكون بين (22-25) درجة مئوية.

عدم حساب الجرعة بشكل جيد.

ويجب إعادة الإصابة مرة أخرى ليحدث تبوغ الأوسست.

ملاحظة: إن المناعة المتشكلة عن مضادات الكوكسيديا هي مناعة موضعية طبيعية في خلايا الأمعاء وليست عبارة عن تشكّل الأضداد في الجسم.

وفي حال تمت زيادة عدد الأوسست المتحصل عن الحد المسموح
يجب اعطاء مضادات الكوكسيديا مثل الأمبرول لمنع حدوث عوى
ومرض.

يجب حرق الكميات المتبقية من اللقاح مع العبوات الفارغة.