التأثيرات السمية للبروديفاكوم على الصورة الدموية عند دجاج اللحم

حنين محمود الراشد (*) د. واصف الوسوف (**) أ.د سمير حمود (***)

(الإيداع: 1 آيار 2023، القبول: 3 تموز 2023)

الملخص:

يهدف البحث إلى دراسة تغيرات الصورة الدموية الناجمة عن التسمم بالبروديفاكوم، وتشمل العد الكلي لخلايا الدم الحمر، العد الكلي لخلايا الدم البيض، عدد الصفيحات الدموية، مكداس الدم، وزمن التخثر.

أُجريت التجربة على (48) طائراً من دجاج اللحم بعمر أسبوعين، قُسمت الى أربع مجموعات، تضم كل واحدة منها (12) طائر. أُعطِيَت الطيور باستثناء مجموعة الشاهد جرعة واحدة فقط من البروديفاكوم 0.005% عن طريق الفم بجرعات (2.25 –4.5 –9) ملغ/كغ على الترتيب. وسُجلَت الأعراض الإكلينيكية ونسبة النفوق خلال التجربة. أُختيرت عينة عشوائية مؤلفة من أربعة طيور من كل مجموعة وجُمعت منها عينات الدم بعد 24 ساعة وفي اليومين الخامس والتاسع من إعطاء البروديفاكوم.

النتائج: لوحظت بعض الاضطرابات العصبية لدى الطيور قبل النفوق ونزف في العينين والأذنين وتحت الجلد؛ بدت هذه الأعراض أشد لدى المجموعات التي تناولت الجرعات الاعلى. اظهرت نتائج دراسة المعايير الدموية انخفاضاً معنوياً (P≤0.05) في كل من العدد الكلي لخلايا الدم الحمر والصفيحات الدموية ومكداس الدم، كما أظهرت ارتفاعاً معنوياً (P≤0.05) في العدد الكلي لكريات الدم البيض، وزيادة معنوية(P≤0.05) في زمن التخثر بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم واستمرت هذه التغيرات حتى نهاية التجربة في اليوم التاسع.

نستنتج: أن تعرض الدجاج للبروديفاكوم المستخدم في مكافحة القوارض أظهر العديد من الاثار السمية تجلت على شكل نزوف ظاهرية وتغيرات في معدل مكونات الدم الخلوية والتي ازدادت بازدياد كل من الجرعة والوقت والتي يمكن اعتبارها ضمن الأدلة التشخيصية.

الكلمات المفتاحية: مبيدات القوارض، مضادات تخثر الدم، البروديفاكوم، الصورة الدموية، دجاج اللحم.

(*) طالبة ماجستير اختصاص طب شرعي – قسم التشريح المرضي– كلية الطب البيطري– جامعة حماة.
(**)مدرس– في التشريح المرضي – قسم التشريح المرضي – كلية الطب البيطري – جامعة حماة.
(***) دكتوراه في الطب الشرعي – أستاذ في قسم علم الحياة – كلية العلوم– جامعة البعث.

The Toxic Effects of Brodifacoum on The Blood Profile of Broiler Chickens

Haneen Mahamoud Al Rashid* Dr.Wasef AlWassouf** Pro. Dr. Sameer Hammod***

(Received: 1 May 2023, Accepted: 3 July2023)

Abstract:

This research aims at studying the changes in the blood profile caused by brodifacoum poisoning, including a total count of red blood cells, total count of white blood cells, platelets count, haematocrit and coagulation time. The experiment was conducted on 48 broiler chickens at the age of two weeks, divided into four groups, each of which includes (12) birds. Then the birds were given a single oral dose of brodifacoum 0.005% (2.25-4.5-9) mg/kg respectively except the control group who were not given such doses. Clinical symptoms and mortality were recorded. Blood samples of four birds from each group were collected randomly after 24 hours on the fifth and ninth days of administration

The Results: Some neurological disorders, bleeding in the eyes-the ears and the subcutaneous layers were observed. The birds which had the higher dose showed the most severe symptoms. Changes in the rate of blood cellular components were regarded, significant decrease ($P \le 0.05$) in the total number of red blood cells, platelets, haematocrit, and showed a significant increase ($P \le 0.05$) in the total number of white blood cells, and a significant increase ($P \le 0.05$) in the time of clotting, 24 hours after administration the brodifacoum and continued until the end of the experiment on the ninth day .

We conclude: that the exposure of chickens to brodifacoum that is used in rodent control, showed many toxic effects, the most important of it were manifested in the form of changes in the rate of blood cellular components, which increased with increasing both dose and time, which may be considered diagnostic evidence

Keywords: Rodenticides, Anticoagulant, Brodifacoum, Blood Profile, Broiler Chicken.

Master student – Forensic medicine specialty - Department of Pathology - Faculty of Veterinary Medicine - Hama University.

**Lecturer–Department of Pathology - Faculty of Veterinary Medicine- Hama University .

***Professor - Forensic Medicine - Professor in the Department of Biology -Faculty of Science - Al-Baath University.

1-المقدمة introduction :

تُشكل القوارض مشكلة كبيرة في جميع انحاء العالم لما تسببه من خسائر اقتصادية وصحية لذا فإن مكافحتها يعد أمراً بغاية الأهمية (Buckle & Smith, 2015) ، وأُستخدمت طرائق عديدة للتعامل مع هذه المخاطر والسيطرة على القوارض وأحدها الطريقة الكيميائية؛ إذ أُستخدمت مضادات تخثر الدم بنوعيها الجيل الأول والثاني، و تعد هذه المواد سامة للحيوان والانسان وبما أنها تُستخدم في أماكن تواجد القوارض في المنازل والحقول والمزارع؛ لذلك تكون الكائنات الحية الأخرى عُرضة للتسمم بها سواء تسممات عرضية أولية أو ثانوية.

تؤثر السموم عل صحة الدواجن وتؤدي إلى خسائر اقتصادية في الإنتاج وزيادة التكاليف في العلاج فضلاً عن خطورتها على صحة الإنسان في حال استهلاك لحوم دواجن حاوية على ثمالات من هذه السموم، إذ أن حوادث التسمم تنتشر في قطعان الدواجن بشكل كبير نظراً للتربية المكثفة ولطبيعة تركيب وتخزين أعلاف الدواجن، إضافة إلى أن الدواجن تقبل على كل ما يقدم بغض النظر عن كون هذه المواد ضارة أو غير ذلك (Fulton, 2020).

يثير الاستخدام الواسع لمبيدات القوارض المضادة للتخثر(ARs)- التي تُعد حجر الزاوية في مكافحة القوارض في العالم – تساؤلات حول التعرض لهذه المواد ومخاطر التسمم بها ومدى سلامتها، وتمت دراسة تأثير مبيدات القوارض هذه في العديد من الحيوانات مثل الجرذان والكلاب والسمان، لكن معظم هذه الدراسات كانت على الفئران وكانت تجارب هدفت لتحديد فعالية واستساغة القوارض للطعوم الحاوية على مضادات تخثر (El-Bahrawy & Morsy, 1990).

تأتي **أهمية البحث** الحالي من الاستخدام الكثيف لهذا النمط من المبيدات، وقلة الدراسات التجريبية المتعلقة بهذا الموضوع، ومدى خطورة هذه المبيدات على الصحة العامة والكائنات الحية وتحديداً دجاج اللحم، وما ينجم عنها من مخاطر جدية بيئية وصحية واقتصادية. أُجريت الدراسة الحالية لتسليط الضوء على بعض جوانب التسمم بالبروديفاكوم، وتحديداً التأثيرات السمية التي يحدثها على مكونات الدم الخلوية عند دجاج اللحم.

2-أهداف البحث Research Aims:

1- دراسة الأعراض الإكلينيكية المشاهدة عند دجاج اللحم نتيجة التسمم بالبروديفاكوم.

2- دراسة مكونات الدم الخلوية الناتجة عن التسمم بالبروديفاكوم، وتشمل العد الكلي لخلايا الدم الحمر، العد الكلي لخلايا الدم البيض، عدد الصفيحات الدموية، مكداس الدم، وقياس زمن التخثر.

الدراسة المرجعية Literature Review:

تعد مبيدات القوارض المضادة لتخثر الدم Anticoagulant rodenticides (AR) من المبيدات الأكثر استخداماً لمكافحة القوارض. أُستخدمت هذه المبيدات منذ أربعينات القرن الماضي، حيث كان الوارفارين أول المركبات المستخدمة، لكن استخدامه فترة طويلة من الزمن، أدى لظهور سلالات مقاومة من القوارض، مما استدعى الحاجة لاستنباط الجيل الثاني من مضادات التخثر الاكثر كفاءة ضد السلالات المقاومة، المسماة مضادات التخثر طويلة المفعول أو الوارفارينات الفائقة (superwarfarins) (SWs) (Lefebvre *et al.*, 2017). وهي مواد منخفضة السمية للإنسان، لكنها أكثر سمية للحيوانات بما في ذلك الحيوانات الأليفة مقارنة بالبشر (Zawadzki & Szpot, 2019).

يحدث التسمم عند الطيور نتيجة لتناول طعم مبيد القوارض مباشرة، او بالنسبة للطيور الجارحة التي تتغذى على القوارض التي ابتلعت الطُعم، او الطيور الاكلة للحشرات الملوثة (Barakes & Smith, 2005)، تكون هذه المركبات أكثر فعالية من الجيل الأول نظراً لطول عمرها النصفي، ما يعني انها تبقى لفترة أطول في الأنسجة (Vandenbroucke *et al.*, 2008) .

يُعد البروديفاكومBrodifacum (BDF) أكثر أنواع السوبروارفارين شيوعاً (Berney *et al.*, 1995). وهو السبب الرئيس للتسمم في الحيوانات الأليفة(Chua & Friedenberg, 1998) .

البروديفاكوم هو مضاد تخثر قوي من مركبات الجيل الثاني. تم تطويره في منتصف السبعينيات للتخلص من الفئران المقاومة للوارفارين في البيئة وتم استخدامه بنجاح في استئصال القوارض (Robertson *et al.*, 1993).

وبالنسبة للحرائكية السمية Toxic kinetics: يدخل البروديفاكوم عبر القناة الهضمية، حيث يتميز بامتصاصية عالية وسريعة(Vanderbrouke *et al.*, 2008). ليصل ذروة تركيزه في البلازما خلال 12 ساعة من الابتلاع (Olmos & López, 2007). وفي دراسة للحرائكية الدوائية و البروديفاكوم في بلازما الارانب الى أقصى تركيز له بعد 24 ساعة من الإعطاء، وتناقص تدريجياً خلال الأيام الأربعة التالية(Hauck, 2017) . يتوزع البروديفاكوم في جميع أنحاء الجسم ويبقى في البلازما لمدة قد تصل الى 180 يوماً، أما الطريق الرئيس لإطراحه بعد تناوله عن طريق الفم فهي البراز والبول فقط (Watt *et al.*, 2005). تم الإبلاغ عن عمر النصف لمرحلة الإطراح للبروديفاكوم ما بين 15 و30 يوماً (Vindenes *et al.*, 2008).

الجرعات السمية: تختلف سمية البروديفاكوم في كل من الثدييات والطيور. وتقدر كميات الطعوم المستخدمة معيارياً بالاعتماد على القاتلة للنصف Median lethal dose (LD50)، إذ تقدر الجرعة القاتلة للنصف عند الدواجن ب 4.5 ملغ /كغ (Worthing, 1991). تحوي معظم طعوم القوارض على تراكيز متفاوتة صغيرة جداً من المادة الفعالية وتتراوح بشكل عام بين0.005 % الى 0.25% (Campbell & Chapman, 2000).

الية تأثير البروديفاكوم: تتماثل آلية عمل جميع مبيدات القوارض المضادة لتخثر الدم(AR) مع الوارفارين (Hadler & Shadbolt, 1975). وهي تمارس تأثيرها عن طريق تثبيط إنزيم الايبوكسيد المختزل لفيتامين ك1 " VKOR "وبالتالي تثبيط إعادة تدوير فيتامين ك كينون(ك1)، وهو عامل مساعد ذو أهمية أساسية يخضع له تغيرات دورية مختلفة بفعل انزيم ايبوكسيد ريدوكتاز لتفعيل عوامل تجلط الدم "الثاني والسابع والتاسع والعاشر "مما يؤدي الى استنفاذ فيتامين ك1 النشط واضعاف تخليق عوامل التجلط سالفة الذكر وتبقى غير وظيفية كونها تعتمد على فيتامين ك، وكذلك البروتينات المضادة للتخثر c و s مما يؤدي الى حدوث نزيف دموي شديد (Oldenburg *et al.*, 2006; Weitz, 2011) ، بالإضافة إلى ذلك، يزيد البروديفاكوم من نفاذية الشعيرات الدموية؛ إذ تبدأ بلازما الدم والدم نفسه بالتسرب من أصغر الأوعية الدموية. يعاني الحيوان المسموم من نزيف داخلي متزايد، مما يؤدي إلى الصدمة وفقدان الوعي والموت في نهاية المطاف (Eckhardt, 2008). بالإضافة لدور البروديفاكوم في منع تخثر الدم عن طريق تثبيط إنزيم اختزال الايبوكسيد لفيتامين ك، فإن البروتينات المعتمدة على فيتامين ك(VKDPs) مهمة ايضاً في وظائف المخ والتوازن. يعمل فيتامين ك في الدماغ من خلال دوره كعامل مساعد للكربوكسيل في إنزيم غاما غلوتاميل سستئين (GGC)، وهو المسؤول عن فيزيولوجيا الخلايا العصبية والخلايا الدبقية وتكوين الميالين (Marangoni *et al.*, 2016). كما يمكن أن يكون للبروديفاكوم اثار سلبية على نمو الدماغ وعلى وظائف الأعضاء بسبب هذه التأثيرات على VKDPs في الدماغ (Eckhardt, 2008).

الدراسات السابقة: أشار(Ðpakauskas *et al.*, 2005) في دراسته لسمية البروديفاكوم عند الفئران والجرذان البيضاء إثر تجريعها عن طريق الفم بجرعات قاتلة للنصف بلغت 0.4ملغ/كغ للفئران، و0.30 ملغ/كغ للجرذان، إلى ظهور الأعراض السمية بعد 24-36 ساعة، على شكل خمول وفقدان شهية، ضعف عام، اضطرابات عصبية، نزف في الأغشية المخاطية

من العينين والأنف والفم، تلون البول والبراز باللون الأحمر، وإقياء مُدمى نتج عنها حدوث نفوق خلال سبعة أيام. كما أظهرت نتائج (Gül *et al.*, 2016) التي أجريت على كبد الفئران التي تعرضت لمبيدات القوارض اضطرابات سلوكية ونزوف خارجية بعد 24 ساعة من التعرض، نتج عنها حدوث وفيات خلال سبعة أيام، مصحوبة بنزيف في العينين والأنف والفم. اما بالنسبة لظهور الأعراض الإكلينيكية في الدجاج فقد بين(Kammerer *et al.*, 1998) أنها استغرقت من 3 إلى 7 أيام بعد تناول السم. وكانت الأعراض الأولية بشكل نزيف داخلي، لذلك غالباً ما تكون الأعراض غامضة، وقد شملت الضعف والخمول ونقص الشهية أو انعدامها. ويمكن أيضاً العثور على الدجاج ميتاً دون ملاحظة أية علامات إكلينيكية. أما الأعراض الإكلينيكية في دراسة (Fisher, 2009) عند الدجاج بعد التعرض للبروديفاكوم على مدى14 يوماً فقد كانت غير واضحة، إذ كانت الشهية طبيعية، ولم تلاحظ علامات تسمم مثل فقر الدم والخمول والنزيف اثناء المراقبة اليومية للدجاج.

أظهرت نتائج الدراسة الدموية (Ware *et al.*, 2015) عند التسمم بالبروديفاكوم للجرذان بعد إعطاء0.4ملغ /كغ من العقار، انخفاضاً كبيراً في الهيماتوكريت خلال نصف ساعة. كما أشارت نتائج (Lee et al., 2014) الى أن التسمم بالبروديفاكوم عادة ما يؤدي الى زيادة زمن البروثرومبين والثرومبوبلاستين الجزئي النشط.

كما وجد(Boermans *et al.*, 1991) في نتائج الفحوص المخبرية لدى ستة خيول تعرضت للبروديفاكوم التجاري بشكل طُعم (تالون) يحوي على البروديفاكوم بجرعة 0.125 ملغ من BDF /كغ من وزن الجسم، زيادة في زمن التخثر بعد 24 ساعة. بالإضافة لانخفاض متوسط الهيماتوكريت، وعدد كريات الدم الحمر، وانخفاض عدد الصفيحات الدموية، وأشار (Robben *et al.*, 1997) إلى ضرورة التحليل الدموي للتشخيص الدقيق للتسمم بمضادات التخثر، إذ يظهر فقر دم، نقص تنسج، انخفاض قيمة الهيماتوكريت، زيادة عدد خلايا الدم البيض مع زيادة في نسبة العدلات، قلة الصفيحات. كما اشارت نتائج (Bailey *et al.*, 2005) في الدجاج المعرض للبروديفاكوم، الى ارتفاع في وقت التخثر ووقت البروثرومبين. اظهرت نتائج (Rattner *et al.*, 2020) في دراسة على طيور العوسق الأمريكية (Falco sparverius) التي تعرضت للبروديفاكوم لمدة 7 أيام، نزيفاً مرتبطاً بالجرعة واضطراب تخثر الدم، على شكل اطالة في زمن البروثرومبين، بعد إنهاء التعرض لمدة 7 أيام عاد وقت تخثر الدم إلى القيم الأساسية في غضون أسبوع.

3-المواد وطرائق البحث Materials and Methods:

أُجريت التجربة على (48) طائر من دجاج اللحم (سلالة الرووس Ross)، بعمر أسبوعين خالية ظاهرياً من الأمراض، وذلك خلال الفترة الممتدة من /1 الى 17 /2022/10/، تم الحصول على الصيصان بعمر (7) أيام. ثم خضعت الطيور للمراقبة ضمن ظروف التربية الحقلية. وُزعت طيور التجربة الى أربع مجموعات، ضمت كل مجموعة (12) طائر. أُعطِيَت المجموعات باستثناء مجموعة الشاهد جرعة واحدة فقط من البروديفاكوم 0.005%، إذ تم تحديد الجرع المعطاة اعتماداً على الجرعة القاتلة للنصف (LD50) عند الدجاج وهي 4.5 ملغ من البروديفاكوم /كغ وزن حي (Worthing, 1991).

أُعطِيَت الجرعات على النحو التالي:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تُعطَ شيئاً

المجموعة الثانية: أُعطِيَت 2.25 ملغ من البروديفاكوم /كغ وزن حي

المجموعة الثالثة: أُعطِيَت 4.5 ملغ من البروديفاكوم /كغ وزن حي

المجموعة الرابعة: أُعطِيَت 9 ملغ من البروديفاكوم /كغ وزن حي

أُعطِيَت المادة عن طريق الفم، إذ قُدمت الجرعات المحددة لكل مجموعة صباحاً بعد فترة صيام لمدة 8 ساعات؛ وذلك لضمان تناول الطيور الجرعة كاملة، ومن ثم قُدم لها العلف اليومي بعد انهاء الطيور الكمية المحددة من البروديفاكوم لكل مجموعة. وضعت الطيور تحت المراقبة طيلة فترة التجربة وسجلت الأعراض المرضية الظاهرة عليها ونسبة النفوق.

جمع عينات الدم: تم اختيار عينة عشوائية مؤلفة من أربعة طيور من كل مجموعة، وجُمعت العينات الدموية منها بعد 24 ساعة وفي اليومين الخامس والتاسع من إعطاء البروديفاكوم، أُخذت عينة الدم من الوريد الجناحي (Wing Vein) بواسطة محقن (قياس 3 مل) بعد تعقيم مكان السحب بالكحول وإزالة الريش المعيق لعملية السحب، ثم جمع الدم في انابيب حاوية على مانع تخثر سترات الصوديوم 3.8%.

تم تعين زمن تخثر الدم مباشرة بعد سحب الدم من الوريد الجناحي للطائر بطريقة الشريحة. وحساب العدد الكلي لخلايا الدم الحمر والعدد الكلي لخلايا الدم البيض يدوياً باستخدام عدادة نيوباور ومحلول التمديد Natt & Herrick حسب طريقة (Natt & Herrick, 1952).

تم قياس حجم خلايا الدم المرصوصة باستخدام أنابيب شعرية خالية من الهيبارين وتثفيلها بسرعة 3000دورة/دقيقة لمدة 5 دقائق بتم القراءة بواسطة مسطرة هاكسلي (Jain، 1986)، تم عد الصفيحات الدموية الكلي من خلال الصورة الدموية في الفيلم الدموي المصبوغ بجيمزا.

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار 24 عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) حيث تم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها، وتم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P \leq 0.05$).

4-النتائج Results:

1-الأعراض الإكلينيكية:

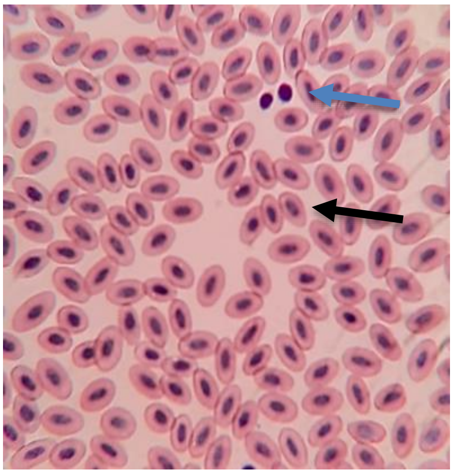
لوحظ على طيور مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من اعطاء البروديفاكوم: خمول، انخفاض في الشهية، اضطرابات عصبية على شكل استلقاء وارتعاشات عضلية (الشكل 1)، وذلك قبل نفوق الطيور، إذ حدث نفوق طائر واحد من المجموعة الرابعة. استمرت الأعراض نفسها حتى اليوم الرابع من الإعطاء، لوحظ إضافة للأعراض السابقة، نزف في العينين، نزف من الأذنين، نزوفات تحت الجلد، وبالأخص تحت الجناح والرقبة والصدر (الشكل 2). أما بالنسبة للنفوق في اليوم الرابع، فقد نفق اثنان من الطيور (من المجموعة الثالثة والرابعة)أما في اليوم الخامس بعد الإعطاء، فقد بلغت الاعراض الإكلينيكية السابقة ذروتها لدى جميع طيور مجموعات التجربة، كما حدث نفوق في اثنان من الطيور (من المجموعة الثالثة والرابعة).استمرت الأعراض الإكلينيكية نفسها لدى طيور مجموعات التجربة منذ اليوم الخامس وحتى اليوم التاسع بعد الإعطاء دون حدوث نفوق، وكانت الأعراض الأشد لدى المجموعة الرابعة التي تناولت أعلى جرعة من البروديفاكوم مقارنة بالمجموعة الثالثة التي كانت الأعراض متوسطة الشدة لدى طيورها، اما المجموعة الثانية التي تناولت أقل جرعة من البروديفاكوم، فقد كانت الأخف من حيث شدة الأعراض مقارنة بالمجموعة الثالثة والرابعة.

الشكل رقم(1): يوضح الاستلقاء والارتعاشات العضلي لدى أحد طيور المجموعة الرابعة

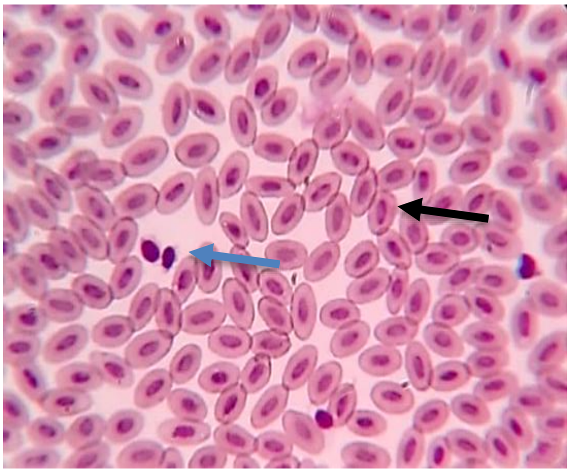
الشكل رقم (2) يوضح النزف في العين، والأذن، وتحت الجناح لدى أحد طيور المجموعة الرابعة

2- تغيرات مكونات الدم الخلوية الناتجة عن التسمم بالبروديفاكوم:

يوضح الشكلان رقم (3) و(4) شكل الخلايا الدموية والصفيحات في المسحات الدموية المصبوغة بجيمزا تحت المجهر، لم يلاحظ تغيرات في شـكل الخلايا لدى مجموعات التجربة مقارنة بعينات الشـاهد إذ تبدو خلايا الدم الحمر الطبيعية كبيرة بيضـوية مسطحة بنواة بيضـوية وسيتوبلازم بلون زهري أو برتقالي شـاحب ولها بنية متجانسـة ونواة ذات لون أرجواني، أما الصـفيحات الدموية فتبدو خلايا كروية إلى بيضـوية قليلاً مع نواة بيضـوية مركزية وسـيتوبلازما صـافية. ويمكن ملاحظة حبيبة صغيرة واضحة واحدة أو أكثر توجد عادة في أقطاب الصفيحات الدموية.



الشكل رقم (3): مسحة دموية لأحدا مجموعات التجربة



الشكل رقم(4): مسحة دموية لعينة شاهد

خلايا الدم الحمر (سهم أزرق)-الصفيحات الدموية(سهم أسود)

2-1- تأثير البروديفاكوم في العدد الكلي لخلايا الدم الحمر:

تشـير النتائج في الجدول رقم (1) الذي يوضـح تأثير البروديفاكوم في العدد الكلي لخلايا الدم الحمر **الى** انخفاض معنوي في متوسـط تعداد خلايا الدم الحمر($P\leq0.05$) لدى المجموعات التي أعطيت البروديفاكوم، إذ كانت نسـبة الانخفاض متفاوتة بين مجموعات التجربة، واستمر متوسط تعداد خلايا الدم الحمر بالانخفاض بين المجموعات في اليومين الخامس

والتاســـع . كما بينت النتائج وجود فروقات معنوية عند المقارنة ما بين متوســـط العدد الكلي لخلايا الدم الحمر في الأزمنة الثلاثة.

الجدول رقم (1): يوضح متوسط $\bar{x}$ قيم العدد الكلي لخلايا الدم الحمر (TRBCs) مقدراً ب(مليون خلية/ملم^3 دم)، والانحراف المعياريSD± لدى مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من الاعطاء، وفي اليومين الخامس و التاسع .

مجموعات التجربة	المعيار المدروس: العدد الكلي لخلايا الدم الحمر (TRBCs)		
	مجالات القيم المرجعية: 2.14–3.5 مليون خلية/ملم^3 دم(Talebi *et al.*, 2005)		
	بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم	في اليوم الخامس من اعطاء البروديفاكوم	في اليوم التاسع (الاخير) من اعطاء البروديفاكوم
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
المجموعة الاولى (الشاهد)	$^{A}2.53^{a}\pm0.05$	$^{A}2.06^{a}\pm 1.37$	$^{A}2.84^{a}\pm 0.04$
المجموعة الثانية	$^{A}2.14^{b} \pm 0.07$	$^{B}2.47^{a}\pm 0.04$	$^{C}2.63^{b}\pm 0.05$
المجموعة الثالثة	$^{A}1.97c\pm0.10$	$^{B}2.28^{a}\pm 0.05$	$^{B}2.43^{c} \pm0.04$
المجموعة الرابعة	$^{A}1.86^{d} \pm0.03$	$^{B}1.92^{a}\pm 0.03$	$^{C}2.20^{d} \pm0.01$

تدل الرموز a,b,c,dعلى وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصـــائية عند مســـتوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضـــمن نفس العمود، حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية عند مســتوى الدلالة (الاحتمالية) ($P\leq0.05$)، أما الرموز A,B,Cفتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين الأزمنة الثلاثة المدروسة باستخدام في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

2–2–تأثير البروديفاكوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض:

تشير النتائج في الجدول رقم (2) الذي يوضح تأثير البروديفاكوم في العدد الكلي لخلايا الدم البيض **الى** ارتفاع معنوي في تعداد خلايا الدم البيض($P\leq0.05$) لدى المجموعات التي أعطيت البروديفاكوم ،واســـتمر متوســـط تعداد خلايا الدم البيضـاابالارتفاع بين المجموعات في اليومين الخامس والتاســع من التجربة،إذ كانت نسـبة الارتفاع متفاوتة بين مجموعات التجربة ،كذلك اظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عند المقارنة ما بين متوسط العدد الكلي لخلايا الدم البيض في الأزمنة الثلاثة.

الجدول رقم (2) يوضح متوسط $\bar{x}$ قيم العدد الكلي لخلايا الدم البيض (TWBCs) مقدراً ب(ألف خلية/ملم3 دم)، والانحراف المعياريSD± لدى مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من الاعطاء، وفي اليومين الخامس و التاسع .

مجموعات التجربة	المعيار المدروس: العدد الكلي للصفيحات الدموية (PLT)		
	مجالات القيم المرجعية: 30-20 ألف صفيحة (Jain, 1993)		
	بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم	في اليوم الخامس من اعطاء البروديفاكوم	في اليوم التاسع (الاخير) من اعطاء البروديفاكوم
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
المجموعة الاولى (الشاهد)	$^{A}27.68^{a}\pm0.62$	^{B} $29.03^{a}\pm0.17$	$^{C}30.28^{a}\pm0.63$
المجموعة الثانية	^{A} $23.49^{b}\pm0.47$	^{B} 22.37 b±0.33	$^{C}18.36^{b}\pm0.34$
المجموعة الثالثة	$^{A}19.70^{c}\pm0.34$	$^{B}18.12$ $^{c}\pm0.26$	$^{C}17.02^{c}\pm0.28$
المجموعة الرابعة	$^{A}13^{d}\pm0.17$	$^{B}11.21^{d}\pm0.21$	$^{B}11.03^{d}\pm0.0.27$

تدل الرموز a,b,c,d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، حيث اعتُبِرَت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) (P≤0.05)،أما الرموز A,B,C فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5% عند المقارنة بين الأزمنة الثلاثة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

2-3-تأثير البروديفاكوم في عدد الصفيحات الدموية:

تشير النتائج في الجدول رقم (3) الذي يوضح تأثير البروديفاكوم في عدد الصفيحات الدموية الى انخفاض معنوي في متوسط تعداد الصفيحات الدموية(P≤0.05) لدى المجموعات التي أعطيت البروديفاكوم ، واستمر متوسط تعداد الصفيحات الدموية بالانخفاض بين المجموعات في اليومين الخامس والتاسع من التجربة،إذ كانت نسبة الانخفاض متفاوتة بين مجموعات التجربة ،كما اشارت النتائج الى وجود فروقات معنوية عند المقارنة ما بين متوسط تعداد الصفيحات الدموية في الأزمنة الثلاثة.

الجدول رقم (3) يوضح متوسط $\bar{x}$ قيم العدد الكلي للصفيحات الدموية (PLT) مقدراً ب(ألف صفيحة/ملم3 دم)، والانحراف المعياريSD± لدى مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من الاعطاء، وفي اليومين الخامس و التاسع .

مجموعات التجربة	المعيار المدروس: العدد الكلي لخلايا الدم البيض (TWBCs)		
	مجالات القيم المرجعية: 30-12 ألف خلية/ملم^3 دم (Jain, 1993)		
	بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم	في اليوم الخامس من اعطاء البروديفاكوم	في اليوم التاسع (الاخير) من اعطاء البروديفاكوم
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
المجموعة الاولى (الشاهد)	^{A} 20.50 ^{a}±0.55	^{B}21.23^{a} ±0.07	^{C} 22.49^{a}±0.03
المجموعة الثانية	^{A}24.41^{b} ±0.32	^{B}23.00 ^{b}±0.10	^{C}25.83^{b}±0.04
المجموعة الثالثة	^{AB}26.05^{c}±0.13	^{A}25.90^{c} ±0.21	^{B}27.77^{c}±0.26
المجموعة الرابعة	^{A}27.43^{d}±0.05	^{B}28.28 ^{d}±0.02	^{C}29.34^{d}±0.95

تدل الرموز a,b,c,d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، حيث اعتُبِرَت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) (P≤0.05)،أما الرموز A,B,C فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % عند المقارنة بين الأزمنة الثلاثة المدروسة باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

4-2- تأثير البروديفاكوم في مكداس الدم (Hematocrit):

تشير النتائج في الجدول رقم (4) الذي يوضح تأثير البروديفاكوم في مكداس الدم الى انخفاض معنوي في متوسط قيم مكداس الدم(P≤0.05) لدى المجموعات التي أعطيت البروديفاكوم ، واستمر متوسط مكداس الدم بالانخفاض لدى مجموعات التجربة في اليومين الخامس و التاسع من التجربة،إذ كانت نسبة الانخفاض متفاوتة بين مجموعات التجربة، كما بينت النتائج وجود فروقات معنوية عند المقارنة ما بين متوسط مكداس الدم في الأزمنة الثلاثة.

الجدول رقم (4) يوضح متوسط $\bar{x}$ قيم مكداس الدم (PCV) مقدراً ب(النسبة المئوية%)، والانحراف المعياريSD± لدى مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من الاعطاء، وفي اليومين الخامس و التاسع .

مجموعات التجربة	المعيار المدروس: مكداس الدم (Hematocrit) (PCV)		
	مجالات القيم المرجعية: 35-22 % (Jain, 1993)		
	بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم	في اليوم الخامس من اعطاء البروديفاكوم	في اليوم التاسع (الاخير) من اعطاء البروديفاكوم
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
المجموعة الاولى (الشاهد)	^{A}27.5^{a}±0.58	^{B}25a±0.82	^{B}26^{a}±0.82
المجموعة الثانية	^{A}26^{a}±0	^{B}18.75^{b}±0.50	^{C}23.67^{b}±0.58
المجموعة الثالثة	^{A} 23.75b±1.89	^{B}14.50^{c}±0.58	^{C} 21c±0
المجموعة الرابعة	^{A} 16^{c}±1.41	^{B}10^{d}±1.16	^{A}18.50^{d}±0.71

تدل الرموز a,b,c,d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P\leq0.05$)،أما الرموز A,B,C فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % عند المقارنة بين الأزمنة الثلاثة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

5-2- تأثير البروديفاكوم في زمن التخثر:

تشير النتائج في الجدول رقم (4) الذي يوضح تأثير البروديفاكوم في زمن التخثر الى ارتفاع معنوي في زمن تخثر الدم (CT)($P\leq0.05$) لدى المجموعات التي أعطيت البروديفاكوم ، واستمر متوسط زمن التخثر بالارتفاع لدى المجموعات في اليوم الخامس و اليوم التاسع من التجربة،إذ كانت نسبة الارتفاع متفاوتة بين مجموعات التجربة ،كما بينت النتائج وجود فروقات المعنوية عند المقارنة ما بين متوسط زمن الخثر في الأزمنة الثلاثة.

الجدول رقم (5) يوضح متوسط x¯ قيم زمن تخثر الدم (CT)مقدراً ب(الدقيقة)، والانحراف المعياريSD± لدى مجموعات التجربة بعد 24 ساعة من الاعطاء، وفي اليومين الخامس و التاسع .

مجموعات التجربة	المعيار المدروس: زمن تخثر الدم (CT)		
	مجالات القيم المرجعية: 15-2 دقيقة (Jain, 1993)		
	بعد 24 ساعة من إعطاء البروديفاكوم	في اليوم الخامس من اعطاء البروديفاكوم	في اليوم التاسع (الاخير) من اعطاء البروديفاكوم
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
المجموعة الاولى (الشاهد)	^{A} $2.17^{a}\pm0.12$	$^{B}3.69^{a}\pm1.02$	^{A} $1.76^{a}\pm0.37$
المجموعة الثانية	^{A} $3.10^{a}\pm0.53$	^{B} $13.60^{b}\pm1.67$	^{C} $8.81^{b}\pm1.03$
المجموعة الثالثة	$^{A}12.55^{b}\pm0.50$	$^{B}21.04$ $^{c}\pm0.84$	$^{A}13.06$ $^{c}\pm0.08$
المجموعة الرابعة	$^{A}22.94^{c}\pm1.07$	^{A} 24.29 $^{d}\pm1.34$	$^{B}14.89$ $^{d}\pm0.58$

تدل الرموز a,b,c,d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5 % في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، حيث اعتُبرَت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P\leq0.05$)،أما الرموز A,B,C فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة5% عند المقارنة بين الأزمنة الثلاثة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

5-المناقشة Discussion:

5-1-الأعراض الإكلينيكية:

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى ظهور الأعراض الإكلينيكية لدى جميع طيور مجموعات التجربة خلال 24 ساعة من اعطاءها البروديفاكوم، قد تعود سرعة ظهور الأعراض الى الامتصاصية العالية والسريعة للبروديفاكوم بعد الابتلاع (Vanderbrouke *et al*., 2008). وجد الباحثين (Đpakauskas *et al*., 2005) و (Gül *et al*., 2016) في دراساتهم لدى الفئران والجرذان نتائج مشابهة فيما يتعلق بسرعة ظهور الأعراض حيث ظهرت خلال 24-36 ساعة. وخالفت نتائجنا هذه نتائج الباحث (Kammerer *et al*., 1998) بالنسبة لتأخر ظهور الأعراض الإكلينيكية عند الدجاج من 3 إلى 7 أيام بعد تناول السم. وهنا يمكن القول إن هذه الاختلافات في سرعة ظهور الأعراض قد تعود الى الاختلافات

في كل من نوع وعمر الحيوان إضـــافة الى كمية الســم المبتلع. كما يمكن تفســير ظهور مثل هذه الأعراض باعتبار البروديفاكوم مادة سامة تؤثر بشكل أساسي على الكبد الذي يلعب دوراً رئيساً في إزالة السموم، وبالتالي يمكننا القول بأن البروديفاكوم يقلل من كفاءة الكبد في القيام بوظائفه مما يؤدي الى حدوث اضطرابات فيزيولوجية في الجسم تسبب الخمول وانخفاض او فقدان الشهية.

كما شملت نتائج دراستنا الاضطرابات العصبية والارتعاشات العضلية لدى طيور مجموعات التجربة الثلاث، والتي تُعزى الى الســمية العصــبية للبروديفاكوم، وتأثيره على امتصــاص فيتامين ك من الاثنى عشـرية والذي يلعب دوراً في تكوين البروثرومبين بالكبد، الذي يعد ضرورياً لعمل الدماغ ويعمل كعامل مساعد للكربوكسيل في انزيم غاما غلوتاميل سستئين (GGC) المســؤول عن فيزيولوجيا الخلايا العصــبية والخلايا الدبقية في المخ وتكوين المايلين بالتالي تأثيره على عملية التوازن (Marangoni *et al.*, 2016).

أما بالنسبة لنتائجنا بدءاً من اليوم الرابع وحتى نهاية التجربة في اليوم التاسع، فقد تجلت بشكل أساسي على هيئة نزوف في العين والأذن وتحت الجلد الجناح والرقبة والصــدر، والتي ازدادت شــدتها وبدت أكثر وضــوحاً مع مرور الوقت وبزباده الجرعة. وقد اختلفت نتائجنا هذه بالنســبة للأعراض الاكلنيكية ما جاءت به نتائج (Fisher, 2009) في دراســته على الدجاج إذ كانت الأعراض غامضة وبدون نزيف واضح. يمكن تفسير النزوف المشاهدة عيانياً من خلال قدرة البروديفاكوم الســريعــة على الارتبــاط بخلايــا الكبــد مســببــاً تخربهــا حيــث يتم تكوين جميع عوامــل التخثر فيهــا (Oldenburg *et al.*, 2006; Weitz, 2011). كما يفســر تأخر ظهور النزف بعد اليوم الثالث؛ باعتبار أن تعطيل عمليــة تخثر الــدم تتم عنــدمــا تنخفض تراكيز عوامــل التخثر الوظيفيــة إلى مــا دون العتبــة الحرجــة (Hadler & Shadbolt ,1975). بشــكل عام تحتاج مضـــادات التخثر من الجيل الثاني لعدة أيام لتحدث تأثيرها على عوامل التخثر التي يتم تصــنيعها وليس تلك المصــنعة مســبقاً. كما يمكن تفســير حدوث النزف بتأثير البروديفاكوم على الشعيرات الدموية حيث يزيد نفاذيتها (Eckhardt, 2008) وبالتالي تبدأ البلازما ومن ثم الدم بالتسرب من الأوعية الدموية محدثاً النزيف الداخلي، وكذلك الأوعية الدموية السطحية، وهذا النزيف الشديد سوف يؤدي لانخفاض حجم الدم في الجسم بشكل كبير؛ بسبب عدم القدرة على تعويض الدم المفقود واضطراب عملية تخثر الدم واعاقتها كل ذلك سوف يؤدي الى الصدمة الدموية الناتجة عن فقدان حجم الدم ومن ثم فقدان الوعي والموت، وهذا يفسر سبب النفوق الذي شوهد لدى طيور التجربة. أما بالنســبة لنفوق طائر واحد بعد 24 ســاعة في المجموعة التي أُعطيت أعلى جرعة من البروديفاكوم يعود ذلك الى الألم الناتج عن الصــدمة العصــبية التي أحدثتها الجرعة العالية من البروديفاكوم. من هنا يمكننا القول إن النفوق يعود لعدة أسباب منها الألم الناتج عن الصدمة العصبية، والصدمة الدموية الناتجة عن انخفاض حجم الدم في الجسم.

5-2-التغيرات الدموية:

أظهرت نتائج الدراســة الحالية تغيرات معنوية($P\leq0.05$) في معدل مكونات الدم الخلوية تمثلت بانخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تعداد خلايا الدم الحمر كما هو موضــح في الجدول رقم (1)؛ يعود ســبب هذا الانخفاض الى الســمية الكبدية للبروديفاكوم وتأثيره على عملية تخليق بروتينات الكبد وعوامل الإرقاء واضــطراب امتصـــاص فيتامين ك وبالتالي ينعكس على تخليق عوامل التخثر(Oldenburg *et al.*, 2006; Weitz, 2011) ، مؤدياً الى بطء عملية تخثر الدم محدثاً النزوف المعممة بالجسم؛ ينتج عنها فقدان كبير لخلايا الدم الحمر ومع استمرار عدم القدرة على تخثر الدم واستمرار النزف؛ يؤدي هذا إلى إنقاص كمِّية الحديد في الجســم بحيث لا يعود نقي العظم قادراً على زيادة إنتاج كريَّات دم حمر جديدة للتعويض عن تلك المفقودة.(Lichtman *et al.*,2011).

كما أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً($P\leq0.05$) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض كما هوموضح في الجدول رقم(2)، يعد هذا الارتفاع مؤشراً على حدوث استجابة مناعية، باعتبار الكريات البيض تمثل خط الدفاع الأول في جسم الكائن الحي (Kohtrula *et al.*,1989). إضــافة لذلك تشــير الدراســات الى الدور الذي تلعبه الكريات البيض في عملية الارقاء من خلال تفاعلها مع الصـــفيحات الدموية وبطانة الاوعية الدموية وعوامل التخثر (McEver, 2001). إذ تطلق كريات الدم البيض المنشـــطـة العديد من الوســـائط مثل cathepsin G وelastase، والتي يمكن أن تنشـــط شـــلال التخثر (Afshar-Kharghan & Thiagarajan, 2006)، بالتالي قد يكون لارتفاع الكريات البيض دوراً مهماً في محاولة الجسم لتنشيط شلال التخثر لإيقاف النزف الناتج عن التسمم بالبروديفاكوم.

إضـافة لذلك أظهرت نتائجنا انخفاضـاً معنوياً($P\leq0.05$) في عدد الصـفيحات الدموية كما هو موضـح في الجدول رقم(3) يعزى ذلك الى ان التعرض للمواد الكيميائية الســامة تؤدي إلى إبطاء او نقص إنتاج الصـــفيحات الدموية أو تســـببه في تدميرها بمعدل أكبر من انتاجها(Grindem, 2011). وهذا ما يحدثه البروديفاكوم نتيجة النزف الحاد مؤدياً الى فقدان الصـفيحات الدموية بشـكل أسـرع من معدل انتاجها في نقي العظم. ومن وظائف الصـفيحات الدموية انها تتكسـر لتفرز الثرومبوكسان في موقع النزف بهدف المساعدة في عملية إيقاف النزف (Kerr, 2008).

كذلك أظهرت نتائجنا انخفاضــاً معنوياً($P\leq0.05$) في قيم مكداس الدم PCV كما هو موضـح في الجدول رقم (4)؛ والذي يعد مؤشراً هاماً على عدم سلامة الارقاء الدموي في الطائر بسبب النزف، هذه القيم المنخفضة تشير الى فقر الدم وترتبط بفقدان الدم الحاد من الأوعية الدموية وهذا ما يتوافق مع ما شـــاهدناه عيانياً. كما يعكس نقص خلايا الدم الحمر، فعندما يُفقَد الدم نتيجة النزفُ المفرِط أو الغزير، يقوم الجســمُ بســحب الماء من النُّسُــج بســرعة نحوَ تيَّار الدَّم في محاولةٍ منه للمحافظة على امتلاء الأوعية الدموية مما يؤدّي إلى تخفيف أو تميه الدم وبالتالي انخفاض مكداس الدم، وهو (النســـبة المئويَّة لحجم خلايا الدَّم الحمر في كامل حجم الدم) (Lichtman *et al.*, 2011). وقد توافقت هذه النتيجة مع (Ware *et al.*, 2015) إذ أظهرت نتائجه انخفاضــاً كبيراً في النسـبة المئوية لمكداس الدم عند الجرذان. لم نلاحظ فرق معنوي بين المجموعة الثانية التي تناولت اقل جرعة والشـــاهد بعد 24 ســـاعة، بالمقابل الجرعات الاعلى ادت لانخفاض واضـح في قيم مكداس الدم حتى بعد 5 ايام لكنها عادت للارتفاع في اليوم التاسـع وهذا قد يشـير الى امكانية الشـفاء تحت الاكلنيكي بســبب التعافي الســريع للكبد إذ يتطلب نقي العظم في الطيور 3-5 ايام كحد أدني لبدء انتاج أعداد متزايدة من خلايا الدم الحمر الجديدة(Grindem, 2011).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة معنوية($P\leq0.05$) في زمن تخثر الدم كما هو موضح في الجدول رقم (5)؛ باعتبار أن المســار الداخلي للتخثر يتطلب عوامل تخثر معتمدة على فيتامين ك فإن التعرض للبروديفاكوم يطيل زمن التخثر بســبب تأثيره على تخليق فيتامين ك في الكبد، إضــافة لما يســببه من نزف مســتمر (King & Tran, 2015). وتوافق ذلك مع نتائج دراســـة كل من (Bailey *et al.*, 2005) عند الدجاج و(Rattner *et al* 2020) عند طيور طيور العوســـق الأمريكية (Falco sparverius). كما توافقت نتائجنا الدموية مع نتائج (Boermans *et al.*, 1991) في دراســته لدى الخيول. حدثت التغيرات السـابقة في قيم مكونات الدم الخلوية بعد 24 سـاعة من إعطاء البروديفاكوم واسـتمرت حتى نهاية التجربة في اليوم التاسع، وقد ازدادت التغيرات بازدياد كل من الجرعة والوقت.

6-الاستنتاجاتConclusions:

1- أدى الاستخدام الواسـع للبروديفاكوم في مكافحة القوارض، وزيادة احتمال وصـولها الى مصـادر غذاء وشـراب الدواجن للبحث عن الاثار السـمية للمبيد الذي أدى لتعطيل تخليق عوامل التخثر في الكبد مما تسـبب بحدوث تغيرات واضـحة في مكونات الدم الخلوية التي تم قياســـها، ظهرت بشـــكل انخفاض في كل من: العدد الكلي لخلايا الدم الحمر

والصفيحات الدموية ومكداس الدم، واطالة في زمن تخثر الدم، كما أحدث البروديفاكوم استجابة مناعية ظهرت بشكل ارتفاع في العدد الكلي لخلايا الدم البيض.

2- تزداد شدة الأعراض الإكلينيكية والتغيرات الدموية بازدياد كل من الجرعة ومرور الوقت.

7-التوصياتRecommendations:

1- الحذر عند مكافحة القوارض باستخدام مضادات التخثر في المزارع والحظائر.

2- دراسة تأثير البروديفاكوم في العد التفريقي لكريات الدم البيض.

3- دراسة التأثيرات السمية المزمنة للبروديفاكوم.

4- دراسة تحليل خضاب الدم.

8-المراجع References:

1. Afshar-Kharghan, V., & Thiagarajan, P. (2006). Leukocyte adhesion and thrombosis. Current opinion in hematology, 13(1), 34-39.
2. Bailey, C. I., Fisher, P., & Eason, C. T. (2005). Assessing anticoagulant resistance in rats and coagulation effects in birds using small-volume blood samples. New Zealand. Department of Conservation. pp. (7).
3. Berny, P. J., Buronfosse, T., & Lorgue, G. (1995). Anticoagulant poisoning in animals: a simple new high-performance thin-layer chromatographic (HPTLC) method for the simultaneous determination of eight anticoagulant rodenticides in liver samples. Journal of analytical toxicology, 19(7), 576-580.
4. Boermans, H. J., Johnstone, I., Black, W. D., & Murphy, M. (1991). Clinical signs laboratory changes and toxicokinetics of brodifacoum in the horse. Canadian journal of veterinary research, 55(1), 21.
5. Brakes, C. R., & Smith, R. H. (2005). Exposure of non-target small mammals to rodenticides: short-term effects, recovery and implications for secondary poisoning. Journal of Applied Ecology, 42(1), 118-128.
6. Buckle, A. P., & Smith, R. H. (2015). 19 Rodent Control: Back to the Future (the Sequel). Rodent Pests and Their Control, 397.
7. Campbell, A., & Chapman, M. (2000). Appendix 3: Normal values for cats and dogs In Handbook of poisoning in dogs and cats (pp. 267–268). Hoboken.
8. Chua, J. D., & Friedenberg, W. R. (1998). Superwarfarin poisoning. Archives of internal medicine, 158(17), 1929-1932.
9. Ðpakauskas, V., Klimienë, I., Ruþauskas, M., & Bandzaitë, V. (2005). Toxicity and effectiveness of indirect anticoagulants bramodiolone and brodifacoum. Biologija, (4), 77-81.

10. Eckhardt, M. (2008). The role and metabolism of sulfatide in the nervous system. Molecular neurobiology, 37(2), 93-103.

11. El-Bahrawy, A. F., & Morsy, T. A. (1990). The effect of some anticoagulants against three commensal rodents under laboratory conditions. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 20(1), 289-295.

12. Fisher, P. M. (2009). Residual concentrations and persistence of the anticoagulant rodenticides brodifacoum and diphacinone in fauna (Doctoral dissertation, Lincoln University).

13. Fulton, R. M. (2020). Toxins and poisons. Diseases of Poultry, 1349-1382.

14. Grindem, C. B. (2011). Schalm's Veterinary Hematology, Editors: Douglas J. Weiss, K. Jane Wardrop. Veterinary Clinical Pathology, 2(40), 270-270.

15. Gül, N., Yiğit, N., Saygılı, F., Demirel, E., & Geniş, C. (2016). Comparison of the effects of difenacoum and brodifacoum on the ultrastructure of rat liver cells. Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 67(3), 204-209.

16. Hadler, M. R.; Shadbolt, R. S. (1975). Novel 4-hydroxycoumarin anticoagulants active against resistant rats. Nature 253: 277-282.

17. Hauck, Z. Z. (2017). Tissue distribution, pharmacokinetics and metabolism of brodifacoum: a superwarfarin (Doctoral dissertation, University of Illinois at Chicago).

18. Jain, N. C. (1986). Schalms Veterinary Hematology Lea & Febiger, U.S.A., 267-282.

19. Jain, N.C. (1993). Essentials of veterinary hematology. Lea & Febiger, Philadelphia. 417.

20. Kammerer, M., Pouliquen, H., Pinault, L., & Loyau, M. (1998). Residues depletion in egg after warfarin ingestion by laying hens. Veterinary and human toxicology, 40(5), 273-275.

21. Kerr, M. G. (2008). Veterinary laboratory medicine: Clinical biochemistry and haematology. John Wiley & Sons.

22. King, N., & Tran, M. H. (2015). Long-acting anticoagulant rodenticide (superwarfarin) poisoning: a review of its historical development, epidemiology, and clinical management. Transfusion medicine reviews, 29(4), 250-258.

23. Kohtrula, H., G. Nakamura and M.A. Zumiyama. (1989). Biochemical basis of carbon tetrachloride induced toxicity. J. Lab. Toxicol., 13, 35-45

24. Lee, H. J., You, M. R., Moon, W. R., Sul, H., Chung, C. H., Park, C. Y., & Park, S. G. (2014). Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum. The Korean journal of internal medicine, 29(4), 498.

25. Lefebvre, S., Fourel, I., Queffélec, S., Vodovar, D., Megarbane, B., Benoit, E., ... & Lattard, V. (2017). Poisoning by anticoagulant rodenticides in humans and animals: causes and consequences. Poisoning—From Specifi c Toxic Agents to Novel Rapid and Simplifi ed Techniques for Analysis. IntechOpen, 11-32.
26. Lichtman, M. A., Kaushansky, K., Kipps, T. J., Prchal, J. T., & Levi, M. M. (2011). Williams Manual of Hematology. McGraw-Hill.
27. Marangoni, M. N., Martynowycz, M. W., Kuzmenko, I., Braun, D., Polak, P. E., Weinberg, G., ... & Feinstein, D. L. (2016). Membrane cholesterol modulates superwarfarin toxicity. Biophysical journal, 110(8), 1777-1788.
28. McEver, R. P. (2001). Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. Thrombosis and haemostasis, 86(09), 746-756.
29. Natt, M. P. and C. A. Herrick (1952). Anew blood diluents for counting the erythrocytes of chicken. Poult.Sci.31:735-738.
30. Oldenburg, J., Bevans, C. G., Müller, C. R., & Watzka, M. (2006). Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1): the key protein of the vitamin K cycle. Antioxidants & redox signaling, 8(3-4), 347-353.
31. Olmos, V., & López, C. M. (2007). Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data. Clinical toxicology, 45(5), 487-489.
32. Rattner, B. A., Volker, S. F., Lankton, J. S., Bean, T. G., Lazarus, R. S., & Horak, K. E. (2020). Brodifacoum toxicity in American kestrels (Falco sparverius) with evidence of increased hazard on subsequent anticoagulant rodenticide exposure. Environmental Toxicology and Chemistry, 39(2), 468-481.
33. Robben, J. H., Mout, H. C., & Kuijpers, E. A. (1997). Anticoagulant rodenticide poisoning in dogs in the Netherlands. Tijdschrift voor diergeneeskunde, 122(17), 466-471.
34. Robertson, H. A., Colbourne, R. M., & Nieuwland, F. (1993). Survival of little spotted kiwi and other forest birds exposed to brodifacoum rat poison on Red Mercury Island. Notornis, 40(4), 253-262.
35. Talebi, A., Asri-Rezaei, S., Rozeh-Chai, R., & Sahraei, R. (2005). Comparative studies on haematological values of broiler strains (Ross, Cobb, Arbor-acres and Arian). International journal of poultry science, 4(8), 573-579.
36. Vandenbroucke, V., Bousquet-Melou, A., De Backer, P., & Croubels, S. (2008). Pharmacokinetics of eight anticoagulant rodenticides in mice after single oral administration. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 31(5), 437-445.

37. Vindenes, V., Karinen, R., Hasvold, I., Bernard, J. P., Mørland, J. G., & Christophersen, A. S. (2008). Bromadiolone poisoning: LC–MS method and pharmacokinetic data. Journal of forensic sciences, 53(4), 993-996.
38. Ware, K. M., Feinstein, D. L., Rubinstein, I., Weinberg, G., Rovin, B. H., Hebert, L., & Brodsky, S. V. (2015). Brodifacoum induces early hemoglobinuria and late hematuria in rats: novel rapid biomarkers of poisoning. American journal of nephrology, 41(4-5), 392-399.
39. Watt, B. E., Proudfoot, A. T., Bradberry, S. M., & Vale, J. A. (2005). Anticoagulant rodenticides. Toxicological reviews, 24(4), 259-269.
40. Weitz, J. I. (2011). Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, New York: McGraw-Hill Medical
41. Worthing, C. R. (1991). The Pesticide Manual A World Compendium 9TH ed. Worthing, CR (Ed.). The Pesticide Manual: A World Compendium, 9th Edition. Xlvii+ 1141p. British Crop Protection Council: Farnham, England, Uk. Illus. Isbn 0-948404-42-6.; 0 (0). 1991. Xlvii+ 1141p., 6.
42. Zawadzki, M., & Szpot, P. (2019). Anticoagulant Rodenticides Poisonings in Humans and Animals–Short Review.