

**EFFECT OF THREE ANTIBIOTICS ON EXPERIMENTAL
INFECTION OF BROILERS WITH *MYCOPLASMA
GALLISEPTICUM***

A.H. Abed¹, A.A. Alkhayyat¹ and A.N. Al-Shammary², Department of Physiology¹, Department of Microbiology², Veterinary College, University of Baghdad.

SUMMARY

Four groups of 36 days old chicks were infected experimentally with *Mycoplasma gallisepticum* suspension while a control group was injected with nutrient broth and another control group was left uninjected. Three of the infected groups were treated with either Tylosin, Spiramycin or lincomycin.

Parameters of airsacculitis score, and weight gain food conversion were used to evaluate the treatment. Also, the residues of tylosin in blood plasma and muscles and the level of spiramycin in blood plasma was estimated by a microbiological assay.

The results showed significant differences between infected and non-infected groups with all parameters used. Treatment with tylosin and spiramycin improved weight gain and increased food consumption but did not reduce airsacculitis score.

Tylosin level in plasma was 75 µg/ml at termination of treatment and 0.16 µg/ml after 3 days, while measurable level was seen after 7 days. With spiramycin the corresponding levels were 0.43, 0.20, and 0.18 µg/ml respectively. The level of tylosin in muscles was 0.14 µg/gm.

Varley, J. and Jordan, F. T. (1978). The response of chickens to experimental infection with strain *M. gallisepticum* of different virulence and *M. gallinarum*. *Avian Pathology* 7:157-170.

Yoshimura, H. Itch, O., Kondo, K., Yonezawa, S. and Nagura, S. (1978). Residence of macrolides antibiotics in eggs laid by hens given medicated drinking water. *Annual Report of the National Vet. Assay Lab. No. 15, 43-48. Cit. Vet. Bul. 50 (2) P. 130 (1980).*

عبد، عبد الهادي عباس والعبيدي، جواد مجيد (١٩٧٨). استعمال طرد الومضان الممنوع في تشخيص جراثيم المايكوبلازما (اطروحة ماجستير).
موزان، صباح جاسم والشمري، عبد الحبار ناصر (١٩٨٦). دراسة في عزل وتصنيف مايكوبلازما الدواجن في العراق. اطروحة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد.

- Baughn, G. O., Alpaugh, W. C., Linkeheimer, A. and Maplesden, D.C. (1978). Effect of tiamulin in chickens and turkeys infected experimentally with avian mycoplasma. *Avian Diseases* 4:620-626.
- Donev, B., Kamenska, M., and Stoyanov, K. (1979). Pharmacokinetic studies on tylosin phosphate in calf, piglet and chick. *Veterinarnomeditsinski* 16 P. 603. *Cit Vet. Bull.* 50 (7) p. 603, 1980.
- Edward, D. G. and Kanarak, A. D. (1960). Organisms of the pleuropneumonia group of avian origin, their classification into species. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 79, 696-702. *Cit. Vet. Bull.* Vol. 31 No. 3 (1961).
- Grimes, T.M. and Rosenfeld, L. E. (1972). Experimental respiratory disease and air sacculitis in fowls by *Mycoplasma gallisepticum*. *Aust. Vet. J.* 48:113-116.
- Hamdy, A. H. (1970). Efficacy of lincomycin and spectinomycin against avian Mycoplasmas. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1971) 1970 522-530.
- Jordan, F. T. and Knight, D. (1984). The minimum inhibitory concentration of kitasamycin, tylosin and tiamulin for *Mycoplasma gallisepticum* and their protective effect on infected chicks. *Avian Pathology*, 13:151-162.
- Lucas, J. H. and Inglis, J. M. (1970). Treatment of mycoplasmosis in broiler fowls by incorporating spiramycin in drinking water. *Can. Med. Vet.* 39:43-52 *Cit. Vet. Bull.* 40 (10) 767.
- Matzar, N. (1969). Furataldon and tylosin tartarate in the control of experimental induced CRD complex in chicken. *Poultry Science* 48:701-703.

ويمكن تفسير تفوق المجاميع المذكورة على المجموعة المعصابة بالتأثير الحاصل في الحد من شدة الإصابة التي تنهك الجسم اما بالنسبة للمجموعة غير المعصابة فيمكن ان يكون المسبب خاصة المضادات الحيوية فيها انها محفزة للنمو بقضائها على الجراثيم التي تنافس الحيوان في غذائه عند الامتناع من الامعاء وتؤثر على صحته العامة وخاصة في الاصابات السريرية .

اظهرت نتائج الروز الحيوي للتايلوسين (Microbiological assay) في بلازما الدم بانه يتراوح بين (٤٠-١٩٠) مكغم لكل مل من البلازما وبعد ثلاثة ايام من ايقاف العلاج لتركيز يتراوح بين ٤٢٠ و ٧٢٠ مكغم لكل مل في ستة نماذج من الاثني عشر نموذجا التي تم فحصها حيث لم يظهر ان تركيز واضح للتايلوسين حسب الطريقة المتبعة , اما بعد ٧ ايام فقد لوحظ تركيز (٠١٠ مكغم لكل مل) في نموذج واحد من اثني عشر نموذجا ملحوظا وتقارب نتائجننا تلك التي وجدها (Donev et al., 1979) والتقرير الفني لشركة Pharmachim .

بينت النتائج ايضا ان تركيز التايلوسين في العفلات عند ايقاف العلاج كان ١٤٠ مكغم لكل غرام وقد اشار التقرير الخاص بالشركة المذكورة اعلاه الى تراكيز اعلى من التي وجدت في بحثنا .

اما بالنسبة للسابيراماسين فقد اظهر التحليل بانه يتواجد في بلازما الدم بتراكيز معدلاتها ٢٠٠ و ٢٠٠ و ١٨٠ مكغم لكل غرام عند ايقاف العلاج وبعد ثلاثة ايام وسبعة ايام منه على التوالي وهذا يتفق مع تعليمات الشركة المنتجة بعدم ذبح الحيوانات المعالجة به الا بعد اربعة عشر يوما من ايقاف العلاج وكذلك مع نتائج (Yoshimura et al., 1978) حول استمرار وجود السابيراماسين بصورة ملحوظة بعد ثلاثة عشر يوما من ايقاف العلاج في البيوف.

REFERENCES

- Barnes, L. E., Oae, E. E. and Gossett, P.O. (1960).
Treatment of experimental PPD infections in young
chickens with tylosin, a new antibiotic. Poultry
Sci. 39:1376-1381.

وفي الكيس الهوائي الصدري الخلفي (Jordan and Knight, 1984).

سببت الإصابة بالميكوبلازما كالسيتكم التهاب في الاكياس الهوائية تدرج من العتامة البسيطة الى وجود مواد متجينة فيها وكان هناك اختلاف معنوي بين مجموعة الاصابة غير المعالجة (IC) وبين مجموعتي السيطرة (NIC و BC) ولم يجد العلاج باي من المضادات الثلاثة في احداث فرق معنوي في منسب علامات التهاب الاكياس الهوائية بين مجموعة الاصابة غير المعالجة (IC) ومجاميع العلاج.

وقد جذب بعض الباحثين ان حدة التهاب الاكياس الهوائية قد تعالج ببعض المضادات المايكروبية كالفيورالتدون (Matzer, 1969) والسيبراميسين (Lucus and Inglis, 1970) واللينكوسبتين (Hamdy, 1970) والتامبولين (Baughn et al., 1978).

اظهرت النتائج ان المجاميع المصابة بالـ MG سواء المعالجة او غير المعالجة قد انخفضت فيها نسبة التحويل الفذائي بحورة واضحة عن ما هو عليه في مجموعة السيطرة غير المصابة (NIC) وكذلك الامر بالنسبة للزيادة الوزنية ماعدا في حالة العلاج بالتايلوسين حيث كان معدل الوزن المكتسب فيها اعلى من كل المجاميع وبمقارنتها بمجموعة السيطرة وذلك انها استهلكت من العلف كمية تفوق ما استهلكته المجاميع الاخرى حيث امتازت اغلب المجاميع التي اصيبت وقدم اليها العلاج بانها تفوق مجموعة السيطرة غير المعالجة في استهلاك العلف ولكنها تعجز عن مجاراة مجموعة السيطرة غير المصابة في تحويل العلف الى وزن.

وقد وجد عدد من الباحثين نتائج مشابهة بالنسبة للنيومايسين (Barnes et al., 1960) واللينكومايسين والتايلوسين (Hamdy, 1970) كما وجد (Jordan and Knight, 1984) بان كل من الكيتاسامايسين والتايلوسين والتامبولين لا يختلفون في تأثيرهم على الوزن المكتسب.

لقد بينت نتائج بحثنا بأن معدل استهلاك العلف كان اكثر في المجموعة المعالجة بالتايلوسين ويقل عنه بقليل ما استهلك في مجموعة السيبراميسين واقله في المجموعة المعالجة باللينكومايسين ولكن في جميع المجاميع اعلاه كانت اعلى مما هو عليه في مجاميع السيطرة المصابة منها وغير المصابة.

جدول رقم (٤)

تراكيز التايلوسين في العضلات (ملغم لكل غرام)
عند إيقاف العلاج

رقم الطير	مجموعة السيطرة	مجموعة العلاج
١	٠.٠٠	٠.١١
٢	٠.٠٠	٠.٠٩
٣	٠.٠٠	٠.١٠
٤	٠.٠٠	٠.١١
٥		٠.١٢
٦		٠.١٣
٧		٠.٣٥
٨		٠.١٢
٩		٠.١٢
١٠		٠.١١
١١		٠.١١
١٢		٠.٠٠
\bar{X}	٠.٠٠	٠.١٤
SE	٠.٠٠	٠.٠٢

جدول رقم (٣)

تراكيز التايلوسين والسبايرومايسين في البلازما (مايكروغرام لكل مل)
 حال ايقاف العلاج وبعد ٣ و ٧ ايام من ايقاف العلاج

تسلسل النماذج	السيطرة	حال ايقاف العلاج	بعد ٣ ايام من ايقاف العلاج	بعد ٧ ايام من ايقاف العلاج
١	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٦	٠.٥٤
٢	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢١	٠.٥٤
٣	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٧	٠.٥٠
٤	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٧	٠.٤٢
٥	٠.٠٠	٠.٠١	٠.٢٣	٠.٦٨
٦	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.١٠	٠.٩٢
٧	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٠١	٠.٥٤
٨	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٥	٠.٧٢
٩	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٣	٠.٢٢
١٠	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.١٠
١١	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٢
١٢	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٥	٠.٧٢
\bar{X}	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٢٠	٠.١٧
SE	٠.٠٠	٠.٠٠	٠.٠٧	٠.٠٣

وللمبايراماسين (٠٧٩) للنيكومايسين.

متبقيات التايلوسين والمبايراماسين في بلازما الدم والعضلات

_____:

كان معدل تركيز التايلوسين في بلازما الدم حال ايقاف العلاج وبعد ثلاثة ايام وسبعة ايام منه ٠٧٦ و ٠٧٣. وصفر ملغم لكل مل على التوالي في حين كانت النتائج المعاكسة بالنسبة للمبايراماسين هي (٠١١ و ٠٢٠ و ٠٠٣. ملغم لكل منها على التوالي (جدول رقم ٣). وقد كان معدل تركيز المتبقي من التايلوسين في العضلات حال ايقاف العلاج هو ٠١٤. مكغم لكل من العضلات علما بان نسبة الاسترجاع للطريقة المستعملة كانت ٤٩ر٥٨ فقط (جدول رقم ٤).

اعادة عزل المايكوبلازما كاليسيتكم (MG)

_____:

تم اعادة عزل المايكوبلازما كاليسيتكم من الاكياس الهوائية والرغامي لفراريج مجموعة السيطرة التي لم تعالج باي مضاد حيوي وقد تم تشخيص العزلة بواسطة استعمال فحص التآلق المناعي (fluorescent antibody test) ضد المستعد العنقري للمايكوبلازما كاليسيتكم.

المناقشة

تمت اصابة افراخ التجربة بمايكوبلازما كاليسيتكم (عرة S6) وذلك بحقن ٠١ مل من العرق المغذي الذي يحتوي ما مقداره 10^8 من (CFU) الوحدات المولدة للمستعمرات الجرثومية في الكيس الهوائي البطني وقد كانت الاصابة ناجحة من خلال ظهور العلامات السريرية كالسعال والخرخرة التنفسية (Respiratory rates) بعد ثلاثة ايام من الاصابة وحدوث التهاب الاكياس الهوائية الذي ابتدأ بشكل عتمة في الاكياس الهوائية السليمة اضافة لتطور مع الزمن لبحوي مواد متجينة احيانا علما ان عمر افراخ التجربة كان ٣٦ يوما. وقد استخدمت طرق عديدة لاحداث الاصابة التجريبية كالحقن في الرغامي (Grimes and Rosenfeld, 1972) وفي اجنة السيوف (Varley & Jordan, 1978)

جدول رقم (٢)
الاستهلاك اليومي للملح وزيادة الوزن ونسبة التحول الغذائي

المجموعة	المعدل اليومي	نسبته الى معدل الزيادة	نسبته الى النسبة	نسبت
	لاستهلاك الملح	مجموعه في الوزن	مجموعه التحول	المشوية الى
	مجموعه	مجموعه	مجموعه	مجموعه
	SE + م	السيطرة	السيطرة	السيطرة
NIC	١٤٢٢١١	١٠٠	٨٧٥٥	٢٤٢٢
BC	١٤٦٤١٣	١٠٢	٨٨٠٥	٢٣٤٤
IC	١٣٩٢١٠	٠٩٧	٧٠١٩	٢٨٥٠
Tylosin	١٧٦٨٤١٥	١٣٤	٩٢٨١	٢٩١٢
Spiramycin	١٧٢٥١٨	١٢١	٨٢٤٥	٢٦٥٥
Lincomycin	١٤٨٨٤١٢	١٠٤	٧٢١٩	٢٧٢٢

جدول رقم (١)

معدل (\bar{X}) نسب علامات التهاب الاكياس الوراثة بين المجموع
التي عولجت بالمضادات الحيوية ومجموع السيطرة

مع الخطأ القياسي (SE).

المجموعة	قبل العلاج والإصابة	حالة ابيضاح العلاج	بعد ٣ ايام من ابيضاح العلاج	بعد ٧ ايام من ابيضاح العلاج
	\bar{X} SE	\bar{X} SE	\bar{X} SE	\bar{X} SE
IC	٠.٢٨ ٠.٠٥	٦.٠٠ ٠.٤١	٧.٠٠ ٠.٤١	٦.٧٥ ٠.٢٣
NIc	٠.٠٥ ٠.٠٥	١.٢٥ ٠.٢٥	١.٠٠ ٠.٤١	٠.٥٥ ٠.٢٩
BC	٠.٧٥ ٠.٤٨	٢.٠٠ ٠.٠٥	١.٥٥ ٠.٢٩	١.٧٥ ٠.٢٥
Tylosin	١.٢٥ ٠.٢٥	٤.٠٠ ٠.٧١	٦.٥٥ ٠.٨٧	٧.٠٠ ٠.٤١
Spiramycin	٠.٧٥ ٠.٢٥	٤.٢٥ ٠.٢٥	٤.٥٥ ٠.٢٩	٧.٠٠ ٠.٤١
Lincocmycin	١.٠٥ ٠.٤١	٥.٧٥ ٠.٢٥	٦.٥٥ ٠.٥٥	٧.٠٠ ٠.٤١

أخذت مسحات من الرغامى والاكياس الهوائية لغرض عزل المسبب المرضي حيث استخدم فحص التآلق المناعي غير المباشر لتشخيص المايكوبلازما باستعمال مستخد المعقترن ضد المايكوبلازما كالمستعمل والذي سبق وان حضر في دراسة عبد والسبيدي (١٩٧٨).

النتائج

تأثير الاصابة على عتامة الاكياس الهوائية

_____:

اظهرت النتائج (جدول رقم ١) باعتماد منسب علامات التهاب الاكياس الهوائية في تقييم شدة الاصابة فروقا ملحوظة احصاها بين مجموعة الاصابة (IC) حيث كان معيارها (٦٠) ومجموعتي السيطرة (BC, NIC) حيث كان معياريهما ٢٥ و ٢٠ على التوالي.

لم يؤثر العلاج باي من المضادات في التقليل من العتامة لحين ايقاف العلاج وبعد ثلاثة ايام منه وتطورت العتامة لتقارب المجموعة غير المعالجة بعد سبعة ايام من ايقاف العلاج.

تأثير الاصابة على زيادة الوزن واستهلاك العلف والتحويل الغذائي

_____:

بين جدول رقم (٢) ان استهلاك العلف اليومي او الكلي لم يتأثر بالاصابة او العلاج في حين اظهرت النسب الى مجموعة السيطرة فروقا معنوية في زيادة الوزن بين مجموعة الاصابة (٨٠) ومجموعتي السيطرة (١٠٠، ١٠١) وقد ساعد العلاج بالتابلوسين والسبايراميسين في التغلب على الاصابة بالنسبة لزيادة الوزن ولم يؤثر اللينكومايسين في هذا المجال (١٠٦، ١٠٤، ٨٣) على استوالي وبالنسبة للتحويل الغذائي فان الاصابة قد اثرت على قيمة التحويل الغذائي بين مجموعتي السيطرة (٩٧، ١٠٠) بالمقارنة مع مجموعة الاصابة (٨١) بينما لم يؤثر العلاج باي من المضادات الثلاثة في رفع نسبة التحويل الغذائي بالمجاميع المعالجة (٨٥) للتابلوسين (٧٩).

المواد وطرائق العمل

تصميم التجربة

تم استعمال افراخ من نوع لكهرون جلبت من مفقس المرادية حيث قسمت الافراخ بالتساوي الى 4 مجاميع (16 فرخا لكل مجموعة) حقنت المجاميع الاربعة الاخيرة بمالح المايكوبلازما كاليسبتكم عشرة (S6) بمقدار اره مل من المرق المغذي الحاروي على المايكوبلازما بتركيز (10⁸) وحده مكونة للمستعمرات (CFU) لكل 1 مل في الكيس الهوائي البطني، اما المجموعة الاولى فتركبت بدون حقن (مجموعة NIC) وحقنت المجموعة الثانية بالمرق المغذي وبفص الطريقة (مجموعة BC). تمت المعالجة حال الاصابة بالتاليوسين (المجموعة الرابعة T). جهز العقار من شركة Elanco تحت اسم تجاري Tylan ذو فعالية 100% وعولجت المجموعة الخامسة بالسبايراميسين (مجموعة S) والذي جهز من شركة May & Baker تحت اسم تجاري Rovamycin ويبلغ تركيز المادة الفعالية فيه 60% وقد عولجت المجموعة الثالثة باللينكوميسين (مجموعة L) من انتاج شركة Upjone كمطول ذو تركيز 300 ملغم لكل مل من العادة الفعالة). استمر العلاج عن طريق ماء الشرب لمدة ثلاثة ايام وبالجرعة العلاجية لكل منها.

معايير التجربة

تم قياس وزن الافراخ قبل الاصابة وكل 5 ايام بعد الاصابة وشبنت كمية العلف المستهلك يوميا لكل مجموعة. تفتن التصحية باربعة افراخ من كل مجموعة قبل الاصابة وبعدها حال ايقاف العلاج وبعد ثلاثة ايام وسبعة ايام من ايقاف العلاج حيث قدرت عمامة الاكياس الهوائية باعطائها نقاط تحديد من 1-10 وحسب الطريقة التي وصفت من قبل (Hamdy 1970) كما اخذت نماذج من الدم بالنسبة الى المجموعتين T و S ومن الدم والعضلات بالنسبة الى مجموعة T لفرض تقدير متبقيات المضاد الحيوي فيها حيث اعتمدت الطريقة المايكوبولوجية المستخدمة من قبل شركة Lilly.

٢٥. مكغم/مل وبعد ثلاثة ايام من ايقاف العلاج ١٦. مكغم/مل وبعد سبعة ايام لم يكن هنالك تركيز مقاس، اما بالنسبة للسابيراميسين فكانت التراكيز ٤٢.٠، ٢٠.٠ و ١٨.٠ مكغم/مل للمواعيد اعلاه وقد كان مستوى التابلوسين في العضلات ١٤.٠ مكغم لكل غرام عند ايقاف العلاج.

المقدمة

يعتبر مرض التهاب الاكياس الهوائية وتطوره الى المرض التنفسي المزمن من الامراض المهمة التي تطف عاثقا امام تطور صناعة الدواجن وتنجم الخسارة الاقتصادية في هذا المرض من النقصان الحاصل في انتاج البيض واللحم وانخفاض كفاءة التحويل الغذائي للدواجن المعصابة بالافة والى التقليل من القيمة الغذائية للحومها حيث يتم اطلاق قسم من الطيور المعصابة بعد فحصها في المحزرة نتيجة التهاب الاحشاء الداخلية واصابة الاكياس الهوائية بالاضافة الى الكلفة العالية للعلاجات المستعملة للسيطرة على هذا المرض.

وقد تمت تسمية وتصنيف العامل المسبب على انه مايكوبلازما كاليسبتكم

Mycoplasma gallisepticum من قبل Edward and Kanarek (1960).

وفي قطرنا تم مؤخرا عزل نفس العامل من حقول الدواجن الاهلية قرب بغداد من قبل موزان والشعري (١٩٨٥). تقود الاصابة الى المزيد من التعقيدات بواسطة الاشريشيا القولونية ومسببات مرضية اخرى.

استخدمت علاجات متعددة للحد من خطورة هذا المرض وفي ظروف واجواء قطرنا وطبيعة الجراثيم التي تسبب المرض لم يجر اي تقويم لمعرفة انجح هذه العلاجات لذا فقد صممت هذه الدراسة لغرض القاء الضوء على ثلاثة من المضادات الحيوية الشائعة الاستعمال على الاصابة التجريبية بمايكوبلازما كاليسبتكم وهي التابلوسين والسابيراميسين واللتكوميسين لمعرفة مدى التأثير على معايير التهاب الاكياس الهوائية ومعدل استهلاك العلف ومعدل الوزن المكتسب ونسبة التحويل الغذائي، كذلك استهدفت الدراسة معرفة متبقيات التابلوسين والسابيراميسين في الدم والعضلات.

تأثير ثلاثة مضادات حيوية على شدة الإصابة التجريبية

بالميكوبلازما كالسيتكم في فروج اللحم

عبد الكريم محمد عبد^١، علي عزيز الخياط^١ و عبد الحبار ناصر الشمري^٢، فرع
الفسلجة^٣، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد، فرع الاحياء المجهرية^٤، كلية
الطب البيطري، جامعة بغداد.

الخلاصة

خضعت مجاميع من الافراخ بعمر ٢٦ يوماً تجريبياً بجرثومة التهاب الاكياس
الهوائية وذلك بحقنها بحالق المايكوبلازما كالسيتكم في الكيس الهوائي
المبطني، بينما حقنت مجموعة السيطرة بالمرق المغذى وتركت مجموعة واحدة
بدون حقن.

عولجت احدى المجاميع المعصابة بالتايلوسين والثانية بالسبايراميسين
والثالثة باللنكوماميسين وقد استخدمت المعايير التالية لتقويم العلاج على
شدة الإصابة ١- منسب علامات التهاب الاكياس الهوائية ٢- الوزن المكتسب
٣- وزن العلف المستهلك ٤- العلامات السريرية كما تم تقدير متبقيات
التايلوسين في الدم والعطلات ومتبقيات السبايراميسين في الدم.

اظهرت النتائج فروقا معنوية بين المجاميع المعصابة وغير المعصابة من
حيث الاعراض السريرية وعلامات التهاب الاكياس الهوائية ومعايير زيادة الوزن
واستهلاك العلف والتحويل الغذائي.

ساعد العلاج بالتايلوسين والسبايراميسين على اكتساب الوزن وزيادة
استهلاك العلف الا ان العلاج وبائي من المضادات الحيوية الثلاثة لم يؤثر على
التحويل الغذائي ولم يساعد في التقليل من منسب علامات التهاب الاكياس
الهوائية. كان معدل مستوى تركيز التايلوسين في البلازما عند ايقاف العلاج