

بررسی مقایسه‌ای اثرات دو داروی ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی بر روی تابلوی خونی و برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گوسفند

دکتر سعید نظیفی حبیب‌آبادی* دکتر علی رضاخانی* دکتر علی اصغر سرچاهی*

خلاصه:

در این مطالعه تعداد ۱۰ رأس گوسفند در سنین ۲ تا ۴ سال و به وزن ۶۳-۴۰ کیلوگرم انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. قبل از شروع آزمایش در سه نوبت خونگیری به عمل آمد و به‌عنوان شاهد منظور گردید. گوسفندان به دو گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه اول گروه آزمایشی بود که به آنها دارو تزریق می‌شد و گروه دوم کنترل بود که به آنها آب مقطر تزریق می‌گردید. به گروه آزمایشی ابتدا داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی فنیل‌بوتازون (Phenylbutazone) به میزان ۴/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۵ روز تزریق و خونگیری به عمل آمد. خونگیری به مدت ۷ روز پس از آخرین تزریق ادامه یافت و تابلوی خونی، الکترولیت‌ها، پروتئین تام، کلسترول و B.U.N. گوسفندان در این مدت مورد مطالعه قرار گرفت. سپس به گوسفندان دو ماه استراحت داده و بعد داروی ضدالتهاب استروئیدی ایزوفلوپریدون استات (Isoflupredone acetate) به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی و مطابق با الگوی داروی قبلی تزریق و خونگیری انجام گرفت.

نتایج به دست آمده نشان داد که در اثر تزریق فنیل‌بوتازون به گوسفندان مورد مطالعه، تعداد گلبول‌های سفید ۱۲/۵٪ افزایش، هموگلوبین ۱/۴٪ افزایش، MCHC ۰/۴٪ افزایش، کلسترول ۱۰/۵٪ افزایش، ازت اوره خون ۱/۳٪ کاهش، کلسیم ۱/۶٪ کاهش، فسفر ۷/۱٪ کاهش، سدیم ۲٪ کاهش و پتاسیم سرم خون ۲۲/۷٪ کاهش معنی‌دار داشته است ($P < 0/05$). در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات به گوسفندان مورد مطالعه تعداد گلبول‌های سفید ۱۹/۶٪ افزایش، نوتروفیل ۱۷/۹٪ افزایش، مونوسیت ۳۴/۳٪ کاهش، انوزینوفیل ۶۸/۲٪ کاهش، لنفوسیت ۱۴/۳٪ کاهش، کلسترول ۴۵/۶٪ افزایش، پروتئین تام ۴٪ کاهش، ازت اورت خون ۲۲/۹٪ کاهش، کلسیم ۴۵/۸٪ افزایش، فسفر ۱۱/۹٪ افزایش، سدیم ۰/۶٪ افزایش و پتاسیم ۶/۶٪ کاهش معنی‌دار داشته است ($P < 0/05$).

واژه‌های کلیدی: داروی‌های ضدالتهاب، ایزوفلوپریدون استات، فنیل‌بوتازون.

تابلوی خونی، الکترولیت‌های سرم

مقدمه: غیراستروئیدی در گونه‌های مختلف حیوانات،

داروهای ضدالتهاب استروئیدی و پاسخ‌های متفاوتی را بروز می‌دهند. چون در مورد

داروهای ضدالتهاب استروئیدی و

داروهای ضدالتهاب استروئیدی و

هفته قبل از آغاز تحقیق به آنها داروی ضدانگلی خورانده شد و قبل از خونگیری نمونه مدفوع از آنها گرفته شد که از نظر انگلی منفی تشخیص داده شدند. قبل از تزریق دارو در سه نوبت در سه روز متوالی از گوسفندان خونگیری به عمل آمد و مقادیر به دست آمده به عنوان شاهد قبل از تزریق دارو منظور گردید. گوسفندان به طور تصادفی به دو گروه پنج تایی تقسیم شدند. گروه اول، گروه آزمایشی و گروه دوم به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. به گروه آزمایشی ابتدا داروی غیراستروئیدی فنیل بوتازون به میزان ۴/۴ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت عضلانی به مدت ۵ روز تزریق گردید. به گروه شاهد در همین مدت با همان حجمی که به گروه آزمایشی، دارو تزریق می‌گردید، آب مقطر تزریق گردید.

در طی این ۵ روز و یک هفته بعد از آن هر روز از همه گوسفندان خونگیری به عمل آمد و تغییرات پارامترهای خونی اندازه‌گیری و مورد بررسی قرار گرفت. سپس به گوسفندان گروه آزمایشی دو ماه استراحت داده شد تا پارامترهای مورد اندازه‌گیری به حد طبیعی خود بازگردند. مجدداً در سه روز متوالی سه نمونه خون گرفته شد و به عنوان شاهد قبل از تزریق داروی دوم منظور گردید. بعد داروی استروئیدی ایزوفلوپریدون استات با دوز ۱/۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی تزریق و خونگیری به روش گفته شده در مورد فنیل بوتازون انجام گرفت.

جهت اندازه‌گیری پارامترهای خونی هر بار به میزان ۵ میلی لیتر خون با حفظ اصول سترونی از

نحوه اثر این داروها در گوسفند اطلاعات کافی وجود نداشت و با توجه به اینکه این داروها می‌توانند در بسیاری از بیماری‌های التهابی گوسفند به کار برده شوند، بررسی‌های گوناگون در مورد نحوه عمل و اثرات این داروها در بدن و اثرات جانبی آنها ضروری می‌باشد. همچنین با این تحقیق مشخص می‌شود که دام بیماری که به کلینیک ارجاع داده شده اگر قبلاً از این داروها دریافت کرده باشد اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی دام برای تشخیص بیماری با ارزش خواهد بود یا نه؟ با توجه به اینکه تحقیقی به صورت مقایسه‌ای در مورد داروهای ضدالتهاب در گوسفند انجام نگرفته است، انجام چنین مطالعه و تحقیقی ضروری به نظر می‌رسد. هدف از این تحقیق مقایسه اثرات دو گروه داروهای ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی بر روی تابلوی خونی، میزان کلسترول، B.U.N، پروتئین تام خون و بعضی از الکترولیت‌های مهم سرم مثل کلسیم، فسفر، سدیم و پتاسیم می‌باشد.

مواد و روش کار:

تعداد ۱۰ رأس گوسفند نر و ماده (۳ رأس نر و ۷ رأس ماده) در سنین دو تا چهار سال و به وزن ۴۰ تا ۶۳ کیلوگرم از گوسفندان موجود در واحد امور دام دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. داروی استروئیدی مورد استفاده ایزوفلوپریدون استات بود. داروی غیراستروئیدی مورد استفاده فنیل بوتازون بود که دارای خواص ضدالتهابی، ضدتب و ضد درد می‌باشد.

ابتدا همه گوسفندان مورد مطالعه از نظر وضعیت عمومی و بالینی مورد معاینه قرار گرفتند. دو

مقایسه میانگین‌های روزهای مختلف گروه‌های آزمایشی با روزهای مشابه گروه کنترل از آزمون T استفاده گردید.

جهت تعیین درصد تغییرات پارامترهای مورد مطالعه از فرمول زیر استفاده گردید :

$$m = m1 - m2$$

$$\text{درصد تغییرات} = \frac{m \times 100}{m2}$$

$m1 =$ میانگین ۵ رأس گوسفند در طی ۱۲ روز آزمایش

$m2 =$ میانگین گوسفندان در روز شاهد (قبل از تزریق دارو)

نتایج :

نتایج به‌دست آمده از تزریق فنیل‌بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گوسفندان مورد آزمایش در جداول شماره ۱ و ۲ خلاصه شده است. جدول شماره ۱ جدول ۱ - درصد تغییرات پارامترهای اندازه‌گیری شده حاصل از تزریق فنیل‌بوتازون و ایزوفلوپریدون استات در گوسفند

پارامتر هماتولوژیک	ایزوفلوپریدون استات	فنیل بوتازون
تعداد گلبول‌های قرمز	+۵/۷(NS)	+۱/۸(NS)
تعداد گلبول‌های سفید	+۱۹/۶****	+۱۲/۵****
هموگلوبین	+۱(NS)	+۱/۴**
هماتوکریت	-۵/۹(NS)	+۱/۲(NS)
M.C.H.C.	-۱(NS)	+۵/۴****
M.C.H.	-۳/۸(NS)	-۵/۲(NS)
M.C.V.	-۷/۸(NS)	-۵/۲(NS)
نوتروفیل	+۱۷/۹*	+۲/۷(NS)
منوسیت	-۳۴/۳****	+۱۱/۴(NS)
لنفوسیت	-۱۴/۳*	+۸/۵(NS)
انوزینوفیل	-۶۸/۲****	-۱۵/۷(NS)

ورید و داج به‌وسیله سرنگ‌های پلاستیکی یک‌بار مصرف گرفته و در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA جمع‌آوری می‌شد.

جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی هر بار به میزان ۸ میلی‌لیتر خون با حفظ اصول سترونی از ورید و داج به‌وسیله سرنگ‌های پلاستیکی یک‌بار مصرف گرفته می‌شد و در لوله‌های آزمایش سانتریفوژ جهت جداسازی سرم و اندازه‌گیری B.U.N، کلسترول، پروتئین، کلسیم، پتاسیم، سدیم و فسفر جمع‌آوری می‌گردید.

آزمایشات هماتولوژی بلافاصله پس از خون‌گیری انجام می‌شد. شمارش گلبول‌های قرمز، سفید و سنجش میزان هماتوکریت، هموگلوبین و اندیس‌های گلبولی (MCV، MCH، MCHC) با استفاده از روش‌های دستی و نیز دستگاه شمارشگر سلولی الکترونیک هماتولوژی ۹۰۰۰ دامپزشکی بیکر ساخت انگلستان صورت گرفت. شمارش تفریقی گلبول‌های سفید به‌صورت درصد پس از تهیه گسترش خونی و رنگ‌آمیزی با رنگ گیمسا صورت گرفت.

اندازه‌گیری کلسترول سرم به روش کلروفریک، اندازه‌گیری پروتئین تام سرم به روش بیوره، اندازه‌گیری کلسیم سرم به روش کروزل فتالین، اندازه‌گیری B.U.N سرم به روش دی‌استیل منوکسیم، اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم سرم به‌وسیله فلیم فتومتر با دستگاه مدل FLM2S1، ساخت کانادا و اندازه‌گیری فسفر سرم به روش گلدن‌برگ و فرناندز صورت گرفت (۲۶).

به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات به‌دست آمده از روش تجزیه پراش یک‌طرفه و جهت

معنی‌داری به میزان ۱۹/۶ درصد نشان داده است ($p < 0.005$). نوتروفیل‌ها نیز به میزان ۱۷/۹ درصد افزایش پیدا کرده‌اند که معنی‌دار می‌باشد. همچنین مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها، به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده‌اند (جدول ۱). بیشاپ و همکاران (۱۹۶۸) لکوسیتوز را در اثر گلوکوکورتیکوئیدها گزارش کردند که این افزایش لکوسیت‌ها در اثر نوتروفیلی بوده است (۱).

افزایش نوتروفیل‌ها حداقل به دو شکل ایجاد می‌شود:

۱ - تسریع خروج نوتروفیل‌های بالغ از مخازن مغز استخوان

۲ - کاهش خروج نوتروفیل‌ها از خون به منطقه ملتھب

این دو مرحله باعث طولانی شدن طول زندگی نوتروفیل‌ها در خون می‌شود. در پاسخ به تزریق گلوکوکورتیکوئیدها استفاده بافتی از نوتروفیل‌ها نیز کاهش می‌یابد (۱). در مورد علت کاهش ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها می‌توان گفت که گلوکوکورتیکوئیدها سبب تغییر در مهاجرت و توزیع این سلول‌ها در بین بافت‌ها می‌گردند. البته در این مطالعه با توجه به اینکه داروها به مدت ۵ روز متوالی تزریق گردید می‌توان گفت که بر عمل تقسیم سلولی (میتوز) این سلول‌ها نیز تأثیر گذارده است (۱۷).

استلینجر و بوچر (۱۹۸۱) تزریق داخل عضلانی دو نوع گلوکوکورتیکوئید را در گاوهای غیرآبستن انجام داده و تغییرات تابلوی خونی آنها را مورد مطالعه قرار داده است. در این بررسی همه

درصد کاهش یا افزایش پارامترهای هماتولوژیک را در اثر تزریق داروهای فنیل‌بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گوسفند نشان می‌دهد.

درصد کاهش یا افزایش پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون در اثر تزریق دو داروی فنیل‌بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گوسفند در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲ - درصد تغییرات پارامترهای اندازه‌گیری شده حاصل از تزریق فنیل‌بوتازون و ایزوفلوپریدون استات در گوسفند

پارامترهای بیوشیمیایی	فنیل‌بوتازون	ایزوفلوپریدون استات
کلسترول	+۱۰/۵***	+۲۵/۶***
پروتئین تام	+۵/۶(NS)	-۴***
ازت آورده خون	-۱/۳****	-۲۲/۹****
کلسیم	-۱/۶****	+۲۵/۸****
فسفر	-۷/۱***	-۱۱/۹****
سدیم	-۲****	+۵/۶***
پتاسیم	-۲۲/۷****	-۶/۶*

افزایش
کاهش
در سطح $p < 0.005$ معنی‌دار است
در سطح $p < 0.01$ معنی‌دار است
در سطح $p < 0.025$ معنی‌دار است
در سطح $p < 0.05$ معنی‌دار است
در سطح $p > 0.05$ معنی‌دار نیست

بحث:

تحلیل تغییرات ایجاد شده توسط ایزوفلوپریدون استات: نتایج به دست آمده از تزریق ایزوفلوپریدون استات به گوسفندان مورد آزمایش نشان می‌دهد که میزان لکوسیت‌ها در طی ۱۲ روز آزمایش، افزایش

منوسیت و بازوفیل صورت نمی‌گیرد (۱۳). در این مطالعه در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات منوسیتوپنی معنی‌داری ایجاد شده است ($p < 0.005$). این نتایج با اکثر نتایج عنوان شده به‌وسیله دیگران مطابقت می‌کند.

لنفوسیت‌های حیواناتی که با دگزامتازون درمان شده‌اند در محیط آزمایشگاه، به توقف پاسخ‌های میتوزی حساس بوده‌اند یعنی پاسخ میتوزی‌شان متوقف شده است. کورتیکوستروئیدها عمل لنفوسیت‌ها را متوقف می‌کنند اما میزان توقف در گونه‌های مختلف متفاوت است. برای مثال در موش با غلظت کم کورتیکوستروئیدها نه تنها سلول‌های لنفوئیدی پاسخی به تقسیم میتوزی و آنتی‌ژن‌های وارده نمی‌دهند بلکه لنفوسیت‌ها لیز می‌شوند و غدد لنفاوی و تیموس نیز آتروفی می‌گردد. در حالیکه در انسان و خوکچه هندی حتی در دوز بالای این داروها لنفوسیت‌ها نسبت به لیز شدن مقاوم هستند (۱۷). ادلسون و همکاران (۱۹۷۸) معتقدند که ممکن است کاهش لنفوسیت‌های خون در گوسفند در اثر توقف لنفوسیت‌ها در خارج از عروق و در بافت غیرلنفوئیدی باشد (۵).

کاهش معنی‌دار لنفوسیت‌های خون در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات در مطالعه جاری ($p < 0.05$) نیز با این یافته‌ها مطابقت دارد.

با یک تزریق گلوکوکورتیکوئیدها افزایش موقتی در خونسازی به همراه افزایش تعداد گلبول‌های قرمز خون مشاهده گردیده است. تکرار تزریق باعث افزایش طولانی مدت تعداد گلبول‌های قرمز می‌گردد. کانکو (۱۹۸۰) گزارش کرد ACTH نیز از طریق اثر

حیوانات لکوسیتوز را نشان داده‌اند و به‌دنبال تزریق دگزامتازون بیشترین میزان لکوسیتوز مشاهده شده است که متوسط افزایش آن ۱۲۲٪ بیشتر از شروع تزریق بوده است. ۷۰ تا ۹۶ ساعت بعد از آخرین تزریق دگزامتازون میزان گلبول‌های سفید به مقدار اولیه برگشته است. میزان نوتروفیل‌ها ۹۴-۱۱۷ درصد افزایش یافته و بیشترین افزایش را پردنیزولون ایجاد کرده است. لنفوسیت‌ها ۶۷-۳۹ درصد کاهش یافته‌اند که توسط دگزامتازون انجام گرفته است. در اثر مصرف هر دو دارو میزان انوزینوفیل به صفر رسیده است (۲۳).

در مطالعه جاری، گلبول‌های سفید در روز سوم تزریق دارو به حداکثر خود رسیده و سپس به تدریج کم شده و در روز ۱۲ خونگیری با روز شاهد اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. این یافته‌ها تقریباً با بررسی‌های استلینجر مطابقت می‌کند. شاید علت این اختلافات مربوط به اثرات گونه‌ای باشد (۲۳).

به نظر می‌رسد که توقف خروج انوزینوفیل‌ها از مغز استخوان، کاهش انوزینوفیل‌های محیطی و مهاجرت انوزینوفیل‌ها از مغز استخوان به سایر بافت‌ها دلایل اصلی بروز اثرات دگزامتازون مبنی بر کاهش انوزینوفیل‌های خون محیطی می‌باشند (۲۲).

گزارشات متفاوتی در مورد اثر گلوکوکورتیکوئیدها روی میزان منوسیت‌ها وجود دارد. فوسی و همکاران (۱۹۷۶) منوسیتوپنی را گزارش کرده‌اند (۶). کاتزونگ (Katzung) نیز کاهش منوسیت‌ها را گزارش نموده است (۱۴). کانکو (۱۹۸۰) گزارش کرده که تغییر اساسی در میزان

گردید. به دنبال تزریق ایزوفلوپریدون استات کلسیم سرم به میزان ۴۵/۸ درصد افزایش، سدیم به میزان ۰/۶ درصد افزایش، فسفر به میزان ۱۱/۹ درصد کاهش و پتاسیم به میزان ۶/۶ درصد کاهش نشان دادند.

نیف (Neff) و همکاران (۱۹۶۰) گزارش نمودند که با تجویز ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم ایزوفلوپریدون استات به ازا هر گاو به صورت خوراکی کاهش فسفر و پتاسیم و افزایش کلسیم و سدیم به وجود می‌آید، که نتایج گرفته شده در مطالعه جاری با این گزارش مطابقت دارد. نیف افزایش سدیم را به علت افزایش بازجذب آن از لوله‌های کلیوی می‌داند، اما علتی برای افزایش کلسیم ذکر نکرده است. همچنین علت کاهش پتاسیم و فسفر افزایش دفع کلیوی آنها ذکر شده است (۲۱).

گلاد (Glade) (۱۹۸۰) در تزریق روزانه دگزامتازون به مدت ۱۸ روز افزایش ترشح پتاسیم از طریق ادرار را گزارش کرده است (۷). اسکات (Scott) و همکاران (۱۹۷۰) به دنبال یک تزریق دگزامتازون در گوسفند تغییری در میزان سدیم پلاسما مشاهده نکردند اما کاهش پتاسیم پلاسما را معنی‌دار دانسته‌اند ($p < 0.05$) (۲۴).

هوربین (Horrobin) (۱۹۷۱) بیان کرده است که کورتیزول دفع کلیوی کلسیم و فسفر را بالا می‌برد اما با وجود این کلسیم خون در حد طبیعی باقی می‌ماند و علت این امر را برداشتن کلسیم از استخوان‌ها توسط خون ذکر نموده است. وی همچنین احتباس سدیم و افزایش دفع کلیوی پتاسیم که به ترتیب باعث

روی قسمت قشری غده فوق کلیوی چنین افزایشی را نشان می‌دهد. این محقق، پیشنهاد کرد که ممکن است در اثر تغییر متابولیسم بدن و افزایش احتیاج به اکسیژن که توسط استروئیدها ایجاد می‌شود چنین تغییری در اریتروسیت‌ها ایجاد می‌شود و اگر این دلیل افزایش گلبول‌های قرمز باشد ممکن است به علت تأثیر روی اریتروپوئین نیز باشد. نارسایی آدرنوکورتیکال در انسان باعث کم‌خونی می‌شود (۱۳). در مطالعه جاری میزان گلبول‌های قرمز خون و هموگلوبین به طور غیرمعنی‌دار افزایش یافته است ($p > 0.05$) و مقدار هماتوکریت مقداری کاهش یافته که این نیز معنی‌دار نیست. در توجیه علت کاهش P.C.V می‌توان گفت به علت خاصیت مینرالو کورتیکوئیدی ضعیف ایزوفلوپریدون استات در گاو (۱۲)، این امر سبب احتباس نمک و آب در بدن می‌گردد و به دلیل افزایش حجم پلاسما، خون رقیق گشته و در نتیجه تعداد گلبول‌های قرمز در حجم معینی از خون کم شده است. افزایش معنی‌دار سدیم در مطالعه جاری مؤید این دلیل می‌تواند باشد. افزایش گلبول‌های قرمز و هموگلوبین با گزارشاتی که در دسترس قرار دارد مطابقت می‌کند.

در این مطالعه اندیس‌های گلبولی یعنی M.C.V. و M.C.H.، M.C.H.C. تغییر معنی‌داری نشان نداده‌اند و اگرچه مقداری کاهش نشان می‌دهند ولی این کاهش در دامنه تغییرات طبیعی قرار دارد. در این بررسی متعاقب تزریق ایزوفلوپریدون استات افزایش معنی‌داری در میزان سدیم و کلسیم و کاهش معنی‌داری در میزان پتاسیم و فسفر مشاهده

و ذخیره چربی‌ها را افزایش می‌دهند و به فراخوانی چربی از بافت‌های دیگر در حیوانی که دچار فقر غذایی است برای تأمین انرژی کمک می‌کنند و همین نقل و انتقال چربی بدن سبب افزایش اسیدهای چرب آزاد و کلسترول خون می‌شود (۱۲).

در این بررسی در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات، پروتئین تام سرم کاهش معنی‌داری به میزان ۴٪ نشان داد ($p < 0.01$). کورتیکوستروئیدها سبب کاتابولیسم پروتئین‌ها شده و منجر به تعادل منفی نیتروژن و افزایش حذف ادراری نیتروژن و اسید اوریک می‌شوند، آنابولیسم پروتئین‌ها را کاهش می‌دهند و رشد در حیوانات جوان کاهش می‌یابد و ترمیم زخم‌ها خیلی آهسته‌تر می‌شود. به عنوان نتیجه‌ای از افزایش تجزیه ماهیچه‌ها، کورتیکوستروئیدها باعث می‌شوند غلظت اسیدهای آمینه در خون بالا برود و اغلب به از دست رفتن ماهیچه و ضعف می‌انجامد (۸ و ۱۴).

در مطالعه حاضر، در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات کاهش معنی‌داری به میزان ۲۲/۹ درصد در B.U.N ایجاد شده است. با وجود اینکه گلوکوکورتیکوئیدها کاتابولیسم پروتئین‌ها را افزایش می‌دهند به نظر می‌رسد که باید B.U.N افزایش پیدا کند (۱۲). از طرفی گزارش شده است که از وتومی در تعدادی از سگ‌ها که دچار هیپوآدرنوکورتیسم شده بودند مشاهده شده است (۳). بنابراین گزارش‌های ضد و نقیضی در مورد B.U.N وجود دارد و دلیل توجیه‌کننده‌ای برای کاهش معنی‌دار B.U.N در مطالعه جاری نمی‌توان یافت.

هیپرناترمی و هیپوکالمی می‌گردد را نشان داده است و آن را به خواص مینرالو کورتیکوئیدی کم کورتیزول نسبت داده است. مطالعه وی با این بررسی مطابقت دارد، چون ایزوفلوپریدون استات نیز مانند کورتیزول اثر مینرالو کورتیکوئیدی کمی دارد (۱۱). جونز (Jones) (۱۹۸۸) اظهار داشت که بعد از تزریق ایزوفلوپریدون استات هیپرناترمی، هیپوکالمی و هیپرکلسمی ایجاد می‌گردد. به علت اثر مینرالو کورتیکوئیدی ضعیف این دارو، بازجذب سدیم از لوله‌های ابتدایی کلیه افزایش یافته و هیپرناترمی ایجاد می‌شود و به همین دلیل دفع ادراری پتاسیم نیز افزایش می‌یابد و هیپوکالمی ایجاد می‌شود و به دلیل جلوگیری از ساخته شدن پیکر پروتئینی استخوان و تخریب استخوان‌ها با وجود اینکه جذب روده‌ای کلسیم به علت کاهش ویتامین D (کلسی‌تریول) کاهش می‌یابد و دفع کلیوی افزایش پیدا می‌کند، هیپرکلسمی به وجود می‌آید. همچنین به دلیل افزایش دفع کلیوی فسفر هیپوفسفاتمی ایجاد می‌شود (۱۲). تمام مطالب فوق را گودمن و گیلمن (Goodman and Gilman) (۱۹۸۶) نیز تأیید نموده‌اند (۸).

در این بررسی به دنبال تزریق ایزوفلوپریدون استات افزایش معنی‌داری به میزان ۴۵/۶ درصد در غلظت کلسترول سرم مشاهده شد.

ماکسین و بنجامین (Maxine and Benjamin) (۱۹۶۱) به دنبال کورتون‌تراپی، هیپرکلسترولمی مشخصی را ذکر کرده‌اند (۱۹). کولز (Coles) (۱۹۸۶) نیز این مسئله را تأیید نموده است ولی هیچکدام علتی برای آن ذکر نکرده‌اند (۳). گلوکوکورتیکوئیدها تولید

تحلیل تغییرات ایجاد شده توسط فنیل بوتازون :
 متعاقب تزریق فنیل بوتازون افزایش معنی‌داری در میزان گلبول‌های سفید، هموگلوبین و M.C.H.C ایجاد شده است. همچنین در میزان گلبول‌های قرمز، هماتوکریت، درصد نوتروفیل‌ها، درصد منوسیت‌ها و درصد لنفوسیت‌ها افزایش ایجاد شده است که معنی‌دار نمی‌باشد. میزان کاهش M.C.V، M.C.H. و درصد اتوزینوفیل‌ها معنی‌دار نیست. به دنبال تزریق فنیل بوتازون تعداد گلبول‌های سفید به میزان $12/5$ درصد، هموگلوبین به میزان $1/4$ درصد و MCHC به میزان $0/4$ درصد افزایش معنی‌دار داشته‌اند (جدول شماره ۱).

افزایش نوتروفیل و حالت لکوسیتوز در مطالعات وانر و همکاران (۱۹۷۹) گزارش شده است. این گروه علت این مسئله را وجود یک کانون عفونی در دستگاه گوارش به دلیل آسیب‌های ناشی از تجویز فنیل بوتازون دانسته‌اند (۲۸).

لس و هیگینز (۱۹۸۵) کاهش هماتوکریت را متعاقب تجویز فنیل بوتازون مشاهده نموده و علت آن را احتباس آب و نمک می‌دانند. علت این اثر را خواص مشابه آلدوسترون برای این دارو و همچنین تداخل با سنتز پروستاگلاندین‌های کلیوی که اثر ضدادراری آن را تشدید می‌کنند، دانسته‌اند. این محققین همچنین اظهار کردند که فنیل بوتازون ساخته شده PGE2 را مهار کرده و از این طریق آسیب‌هایی در دستگاه گوارش ایجاد می‌کند که منجر به کاهش پروتئین‌های خون می‌شود (۱۶).

کالینز و تایلر (Collins and Tyler) (۱۹۸۵)

اثرات فنیل بوتازون را بر روی ۹ رأس پونی مورد مطالعه قرار دادند. این گروه علائم افسردگی سیستم اعصاب مرکزی، بی‌اشتهایی، از دست دادن وزن، اسهال، تیرگی مخاطات و زخم‌های محوطه دهانی را مشاهده نمودند. میزان پروتئین سرم در طی مطالعه آنها کاهش یافته بود. آتروفی مخاط، نقاط نکروز و زخم در دستگاه گوارش این پونی‌ها وجود داشت. در این مطالعه به ۶ رأس پونی علاوه بر فنیل بوتازون، پروستاگلاندین E2 نیز داده شد. این گروه علائم کمبود پروتئین و آتروفی مخاطی را نشان ندادند. در این مطالعه کاهش لنفوسیت‌ها و نکروز آنها در مرکز بافت‌های لنفاوی مشاهده شد و علت آن را نبودن PGE2 در بافت‌های لنفاوی به دلیل تأثیر فنیل بوتازون دانستند. در این مطالعه کاهش اتوزینوفیل‌ها احتمالاً به دلیل هجوم این سلول‌ها به مخاط روده در پاسخ به آسیب‌های بافتی یا به‌طور ثانویه متعاقب آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها و مهاجرت به کنار عروق مشاهده گردید. این گروه افزایش هماتوکریت را متعاقب تجویز دارو به دلیل دهیدراسیون ناشی از اسهال و کاهش مصرف آن به دلیل افسردگی سیستم اعصاب مرکزی دانستند. به‌علاوه این گروه کاهش نوتروفیل‌های بالغ و افزایش نوتروفیل‌های نابالغ را گزارش کردند و علت آن را ورود نوتروفیل‌ها به محوطه دستگاه گوارش به دلیل آسیب‌های وارده دانستند. در این بررسی انحراف به چپ نیز گزارش شده است (۴).

در این بررسی هماتوکریت و گلبول‌های قرمز نیز به‌طور غیرمعنی‌داری افزایش یافته‌اند. در صورتی

که در اکثر بررسی‌ها، عنوان شده که فنیل بوتازون باعث تضعیف مغز استخوان شده و نتیجتاً باید تعداد گلبول‌های قرمز و در پی آن هماتوکریت نیز کاهش یابد.

در مطالعه جاری افزایش جزئی و غیرمعنی‌دار گلبول‌های قرمز و هماتوکریت می‌تواند به علت دهیدراسیون ناشی از کاهش الکترولیت‌ها باشد. در مطالعه جاری همچنین گلبول‌های سفید به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده‌اند ($p < 0.005$) و نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها نیز افزایش پیدا کرده‌اند ولی این افزایش‌ها معنی‌دار نیست. این افزایش لنفوسیت‌ها همان‌طور که لیز و همکاران (۱۹۸۳) و وانر (Wanner) و همکاران (۱۹۷۹) اعلام کرده‌اند می‌تواند به دلیل وجود یک کانون عفونی در دستگاه گوارش باشد (۲۸ و ۱۵)، ولی این کانون خفیف بوده و هیچگونه علائم کلینیکی را در دام‌ها ایجاد نکرده است.

در این بررسی همچنین اتوزینوفیل‌ها به‌طور غیرمعنی‌داری کاهش یافته‌اند. کالینز و تایلر (۱۹۸۵) علت کاهش اتوزینوفیل‌ها را هجوم این سلول‌ها به مخاط روده در پاسخ به آسیب‌های بافتی و یا به‌طور ثانویه متعاقب آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها و مهاجرت به کنار عروق عنوان کرده است (۴).

در مورد اندیس‌های گلبولی، M.C.V و M.C.H کاهشی را نشان می‌دهند ولی این کاهش‌ها بسیار جزئی و غیرمعنی‌دار می‌باشد و تغییرات آنها در حد تغییرات طبیعی می‌باشد. غلظت هموگلوبین متوسط گلبولی (M.C.H.C) در حد معنی‌داری افزایش

پیدا کرده است که به علت افزایش هموگلوبین می‌باشد ($p < 0.01$). هموگلوبین نیز افزایش معنی‌داری در اثر تزریق فنیل بوتازون پیدا کرده است ولی این افزایش هموگلوبین بدون افزایش معنی‌دار گلبول‌های قرمز می‌باشد و این یکی از نتایج غیرمنتظره در این مطالعه می‌باشد.

متعاقب تزریق فنیل بوتازون افزایش معنی‌داری در میزان کلسترول سرم ایجاد شده است. همچنین در میزان پروتئین تام سرم افزایشی ایجاد شده است که معنی‌دار نمی‌باشد. در اثر تزریق فنیل بوتازون میزان ازت اوره، کلسیم، فسفر، سدیم و پتاسیم سرم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (جدول شماره ۱).

لیز و همکاران (۱۹۸۳) افزایش غلظت خون را به دلیل از دست دادن پروتئین سرم ناشی از اختلالات دستگاه گوارش متعاقب تجویز فنیل بوتازون در اسب گزارش نموده‌اند (۱۵). اسنو و همکاران (۱۹۸۱) دلیل هیپوپروتئینمی را در اسب‌های درمان‌شده با فنیل بوتازون به دلیل از دست رفتن پلاسما از طریق دستگاه گوارش آسیب‌دیده دانستند (۲۵). میزان پروتئین تام سرم در این بررسی افزایش پیدا کرده است ولی این افزایش معنی‌دار نیست ($p > 0.05$). این نتیجه با اکثر بررسی‌ها که نتیجه تجویز فنیل بوتازون را هیپوپروتئینمی می‌دانند کاملاً مغایرت دارد. این محققین علت هیپوپروتئینمی را عمدتاً اختلالات دستگاه گوارش و دفع پلاسمای خون و بالطبع دفع پروتئین سرم می‌دانند ولی در این بررسی بعد از تجویز فنیل بوتازون هیچگونه علائمی از اختلالات دستگاه

بوتازون مشاهده نکردند. افزایش سدیم، پتاسیم و فسفر و کاهش کلسیم هیچکدام معنی‌دار نبوده است (۱۵). در مطالعه جاری غلظت کلسیم، فسفر، سدیم و پتاسیم در اثر تزریق فنیل بوتازون به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است که این نتایج غیرمنتظره می‌باشد.

کاهش پتاسیم با نتایج مارتین (۱۹۷۰) و اسنو و همکاران (۱۹۸۱) مطابقت دارد. کاهش کلسیم نیز با بررسی‌های اسنو و همکاران (۱۹۸۱) مطابقت دارد ولی آنها دلیل کاهش کلسیم را از دست رفتن پروتئین سرم ذکر کرده‌اند که در مطالعه جاری علاوه بر اینکه پروتئین سرم کم نشده است بلکه مقداری نیز افزایش پیدا کرده است و این افزایش با دلیل این محققین مغایرت دارد (۲۵ و ۱۸).

کاهش معنی‌دار سدیم و فسفر در این مطالعه با اکثر بررسی‌ها مغایرت دارد و هیچ دلیل توجیه‌کننده‌ای در حال حاضر برای آن نمی‌توان پیدا کرد. اگر فنیل بوتازون بر روی سلول‌های لوله‌های کلیوی اثر تخریبی داشته باشد ممکن است در بازجذب یون‌ها اختلال ایجاد شده و در ادرار دفع شوند و موجب کاهش الکترولیت‌های سرم گردند.

مقدار کلسترول سرم در این مطالعه به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است ($p < 0.01$). گودمن و گیلمن (۱۹۸۶) ذکر کرده‌اند که سالیسیلات‌ها باعث کاهش لیپوژنز می‌شوند و غلظت اسیدهای چرب آزاد، فسفولیپید و کلسترول را به‌علت افزایش ورود و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در ماهیچه، کبد و سایر بافت‌ها کاهش می‌دهند (۸). این نتایج با نتایج به‌دست آمده در مطالعه جاری مغایرت دارد. موریس

گوارش مثل بی‌اشتهایی، اسهال و زخم‌های دهانی مشاهده نگردید و این می‌تواند علت عدم کاهش پروتئین پلاسما را توجیه نماید. چون اگر هم زخم‌های دستگاه گوارش ایجاد شده به حدی نبوده است که باعث از دست رفتن پلاسمای خون شود، ولی از طرف دیگر در این بررسی میزان سدیم، پتاسیم، کلسیم، فسفر و ازت اوره‌خون به‌طور معنی‌داری کاهش یافته‌اند. از دست رفتن این الکترولیت‌ها مخصوصاً سدیم می‌تواند باعث از دست رفتن آب بدن و نهایتاً دهیدراتاسیون شود. این دهیدراتاسیون می‌تواند افزایش جزئی و غیرمعنی‌دار پروتئین را توجیه نماید. اسنو و همکاران (۱۹۸۱) بعد از تزریق ۱۲ میلی‌گرم فنیل بوتازون به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۸ روز در پونی کاهش مشخصی در میزان کلسیم و کلر خون مشاهده کردند. آنها با تزریق دو میلی‌گرم فنیل بوتازون در روز به مدت ۱۳ روز در اسب نژاد ترابرد اثری بر روی الکترولیت‌ها ندیدند. همچنین با دوز ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز بعد به مدت ۶ روز در پونی، کاهش مشخصی در پتاسیم و کلسیم سرم مشاهده نمودند (۲۵).

براندر (Brunner) و همکاران (۱۹۸۲) هیپرناترمی را به دلیل احتباس سدیم به‌دنبال تزریق فنیل بوتازون گزارش کرده‌اند (۲). فنیل بوتازون با انقباض عروق کلیوی و احتباس سدیم باعث ایجاد هیپرناترمی و ادم مشخص می‌شود که البته ادم در تزریق طولانی مدت مشاهده می‌شود (۱۵). لیز و همکاران (۱۹۸۳)، هیچگونه تغییر معنی‌داری در میزان الکترولیت‌ها به دنبال تزریق دوزهای مختلف فنیل

(Morris) و همکاران (۱۹۸۳) نشان داده‌اند که درمان با فنیل بوتازون به مدت ۵ روز کاهش معنی‌داری در T3 و T4 ایجاد می‌کند (۲۰) و یکی از دلایل افزایش کلسترول سرم هیپوتیروئیدیسم می‌باشد (۳). یک مکانیسم احتمالی برای افزایش ترشح کلسترول سرم در کاهش هورمون تیروئید، آن است که هورمون تیروئید باعث پیدایش تعداد افزایش یافته‌ای از گیرنده‌های لیپوپروتئین با دانسیته پایین بر روی سلول‌های کبدی می‌شود که منجر به گرفته شدن سریع لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین از پلاسما و به دنبال آن ترشح کلسترول موجود در این لیپوپروتئین‌ها توسط کبد می‌گردد. شاید علت افزایش کلسترول تام سرم در بررسی جاری نیز همین دلیل باشد.

تراوب (Traub) و همکاران (۱۹۸۳) فنیل بوتازون را با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۲ تا ۲۴ روز به ۱۵ رأس کره اسب تزریق کردند. در تعداد زیادی از آنها افزایش B.U.N و کاهش پروتئین تام دیده شد (۲۷). بنا به نظر

گانسون (۱۹۸۴) و گانسون و سوما (۱۹۸۳) افزایش غلظت خون ممکن است ایجاد آسیب‌های کلیوی نموده و B.U.N افزایش یابد (۱۰ و ۹). در مطالعه جاری میزان B.U.N سرم به‌طور غیرمنتظره کاهش یافته است و این کاهش معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.005$). مقدار جذب اوره با میزان جریان ادرار از میان توپول‌های کلیه ارتباط معکوس دراد به این معنی که هر چه میزان جریان ادرار از میان توپول‌های کلیه بیشتر باشد مقدار جذب اوره توسط توپول‌های کلیه کاهش می‌یابد (۳). در مطالعه جاری نیز به علت دفع الکترولیت‌های سرم احتمالاً میزان جریان ادرار زیادتر بوده و بنابراین مقدار باز جذب اوره کمتر و باعث دفع اوره شده است. این دلیل ممکن است علت کاهش B.U.N سرم را توجیه نماید وگرنه با توجه به اینکه کاهش B.U.N سرم با اکثر بررسی‌ها مغایرت دارد هیچگونه توجیه قانع‌کننده‌ای برای آن نمی‌توان پیدا کرد.

- The Iowa State University. Press USA.
- 20 - Morris, D.D. and Garcia, M. 1983: Thyroid stimulating hormone: responses test in healthy horses and effect of phenylbutazone on equine thyroid hormones Am. J. Vet. Res. 49: 503-507.
 - 21 - Neff, E. 1960: Effects of high doses of 9- α -fluoroprednisolone acetate I.M. on blood glucose, serum minerals, and milk production on normal dairy cows. J. Dairy Sci. 43: 553.
 - 22 - Ottolenghi, A. and Barnett, H.D. 1974: The effect of drug on the eosinophilic leukocyte population of rat tissue. I. Dexamethasone. J. of Pharmacol. Exp. Therap. 189: 303-310.
 - 23 - Schillinger, D. and Bucher, W. 1981: Influence of corticotrophin and other glucocorticoids on the blood picture of cattle. Tierärztliche Umschau. 35(10) 651-656. Veterinary Bulletin Abstract. 51: 2785.
 - 24 - Scott, D.P. 1970: A clinician's views on the use and misuse of phenylbutazone, Eq. Vet. J. 4: 63-65.
 - 25 - Snow, D.H., Douglas, T.A., Thompson, H., Parkins, J.J. and Holmes, P.M. 1981: Phenylbutazone toxicosis in equidae: A biochemical and Pathophysiological study. Am. J. Vet. Res. 42: 1754-1759.
 - 26 - Tietz, N.W. 1986: Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Comp. Philadelphia.
 - 27 - Traub, J.L., Hallina, A.M., Grant, B.D., Reed, S.M., Garin, P.R. and Pulsen, L.M. 1983: Phenylbutazone toxicosis in the foal. Am. J. Vet. Res. 44: 1410-1418.
 - 28 - Wanner, F., Rollinghoff, W., Gerber, H. and Preisig, R. 1979: A preliminary report: demethylation, hydroxilation and acetylation in the horse. Side effects of repeated phenylbutazone medication. In Third Int. Symp. Equine Med. Control. Eds. T. Tobins. J.W. Black and W.E. Woods. Lexington, Kentucky.

References :

- 1 - Bishop, C.R., Athens, J.W., Boggs, D.R., Wanner, H.R., Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.M. 1968: Leukokinetic studies. XIII. A non steady state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone induced granulocytosis. *J. Clin. Inves.* 47: 249.
- 2 - Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J. 1982: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutic.* 4th ed. Greycat house, London, England.
- 3 - Coles, E.H. 1986: *Veterinary Clinical Pathology.* 4th ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia.
- 4 - Collins, L.G. and Tyler, D.E. 1985: Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: Description of the syndrome and its prevention with synthetic PGE₂. *Am. J. Vet. Res.* 48: 1605-1615.
- 5 - Edelstone, D., Mueller Heubach, E. and Caritis, S.N. 1978: Effect of dexamethasone on leukocyte count in pregnant sheep and fetal lambs. *Amer. J. Obst. Onco.* 131: 677-681.
- 6 - Fauci, A.S., Dale, D.C. and Ballow, J.E. 1976: Glucocorticoid therapy. Mechanism of action and clinical consideration. *Ann. Inter. Med.* 84: 309.
- 7 - Glade, M.J. 1975: Chronic dexamethasone treatment to horse and pony foals. *Dissertation Abstract International.* 41: 6-7.
- 8 - Goodman, L.S. and Gilman, A. 1986: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 5th ed. Macmillan Publishing Co. Inc. New York. USA.
- 9 - Gunson, D.E. 1983: Renal papillary necrosis in horses. *JAVMA.* 182: 263-266.
- 10 - Gunson, D.E. and Soma, L. 1983: Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation. *Vet. Pathol.* 20: 603-610.
- 11 - Horrobin, D.F. 1971: *Essential Biochemistry. Endocrinology and Nutrition.* M.T.P. Com. pp: 86-87.
- 12 - Jones, L.M. 1988: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics,* 6th ed. The Iowa State University Press.
- 13 - Kaneko, J.J. 1980: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* 3rd ed. Academic Press, Inc. New York.
- 14 - Katzung, B.G. 1989: *Basic and Clinical Pharmacology.* 4th ed. Prentice Hau International (U.K) Limited, London.
- 15 - Lees, P., Creed, R.F.S., Gerring, E.E.L., Gould, P.W., Humphreys, D.J., Maitho, T.E., Michell, A.R. and Tayler, J.B. 1983: Biochemical and haematological effects of phenylbutazone in horses. *Eq. Vet. J.* 15: 158-176.
- 16 - Lees, P. and Higgins, A.J. 1985: Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Eq. Vet. J.* 17: 83-96.
- 17 - Magnuson, S., Travis, B.A., McGuive, C., Banks, K.L. and Perryman, E. 1978: In vitro and vivo effects of corticosteroids on peripheral blood lymphocytes from ponies. *Am. J. Vet. Res.* 39: 393-398.
- 18 - Martin, T.J. 1970: *The pharmacologic interactions with laboratory test values,* 596 Burnham thorpe, Etobicoke. Ontario, Canada.
- 19 - Maxine, M. and Benjamin, B.S. 1960: *Outline of Veterinary Clinical Pathology.* 2nd ed. pp: 131-132.

Comparative study on the effects of a steroidal and non-steroidal anti inflammatory drugs on blood picture and biochemical factors of sheep

Nazifi Habibabadi, S.* Rezakhani, A.* Sarchahi, A.A.*

Summary :

In this study, 10 sheep from Shiraz Veterinary School Animal Husbandary Unit were used. Animal's body weight ranged from 40 to 63 Kgs and their age was from 2-4 years old. Before the start of experiment, three blood samples were taken from the jugular vein. These animals were divided into two groups of 5 animals each. Group I was control and group II as experimental one. In experimental group non-steroidal anti inflammatory drug (phenylbutazone) was injected intramuscularly for 5 days (4.4 mg/kg). Blood samples were collected every day for 12 days and blood parameters were determined.

Following 2 months rest, the same experiment was repeated with a steroidal anti-inflammatory drug (isoflupredone acetate). The drug was given (0.1 mg/kg) intramuscularly (IM). All samples were analysed and the results were compared statistically.

In phenylbutazone group WBC increased 12.5%, Hb 1.4%, MCHC 0.4% and cholesterol 10.5%, significantly ($p < 0.05$). In contrast, BUN decreased 1.3%, calcium 1.6%, inorganic phosphate 7.1%, sodium 2% and potassium 22.7%, significantly ($p < 0.05$).

In isoflupredone acetate group W.B.C. increased 19.6%, neutrophil 17.9%, cholesterol 45.6%, calcium 45.8%, inorganic phosphate 11.9% and sodium 0.6%, significantly ($p < 0.05$). In contrast, monocytes decreased 34.3%, eosinophils 68.2%, lymphocytes 14.3%, total protein 4%, BUN 22.9% and potassium 6.6%, significantly ($p < 0.05$).

Key words : Anti inflammatory drugs, Isoflupredone acetate, Phenylbutazone, Blood picture, Serum electrolytes