

# بررسی مقایسه ای اثرات فلونیکسین مگلو مین و کتوپروفن بر روی پارامترهای هماتولوژیک و برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گاو

دکتر سعید نظیفی<sup>۱</sup> دکتر علی رضاخانی<sup>۱</sup> دکتر فاطمه قنبری مهارلو<sup>۲</sup>

## Comparative study on the effects of flunixin meglumine and ketoprofen on haematological and some biochemical parameters of cattle

Nazifi, S.,<sup>1</sup> Rezakhani, A.,<sup>1</sup> Ghanbari Maharloo, F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, University of Shiraz, Shiraz - Iran. <sup>2</sup>Graduated from the School of Veterinary Medicine, University of Shiraz, Shiraz - Iran.

**Objective:** To compare the effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs (flunixin meglumine and ketoprofen) on haematological and some biochemical parameters of cattle.

**Design:** Self controlled experimental study.

**Animals:** Five clinically healthy male cattle with average weight of 150±5kg.

**Procedure:** Blood samples were taken for 3 consecutive days after administration of equal volume of distilled water as for control. Ketoprofen (30 µg/kg BW) was given intramuscularly for 3 days. Blood samples were obtained from the first treatment day until four days after final dosage. All the cattle were given 2 months rest and then blood samples were collected in a similar way as described above, before the second drug was given. Flunixin meglumine (22 µg/kg BW) was injected intravenously for 5 days and blood samples were collected for 7 days starting from the first day of injection.

**Statistical analysis:** The data were analysed statistically by analysis of variance (ANOVA). The differences between the means were statistically estimated by the Duncans test.

**Results:** Results revealed that PCV decreased and the percentage of neutrophils and monocytes increased significantly in flunixin meglumine group ( $p<0.05$ ) when compared with the ketoprofen group which showed no significant changes. In the ketoprofen group, concentration of creatinine increased significantly ( $p<0.05$ ). However, in the flunixin meglumine group, concentrations of albumin, glucose, urea nitrogen, calcium and the activity of AST decreased significantly ( $p<0.05$ ) and concentrations of creatinine and total globulin increased significantly ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** On the basis of the results it is concluded that ketoprofen has less side effects on haematological and biochemical parameters of cattle than flunixin meglumine. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran.* 57, 2: 95-99, 2002.

**Key words:** Flunixin meglumine, Ketoprofen, Haematological and serum biochemical parameters, Cattle.

هدف: مقایسه اثرات دو داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی فلونیکسین مگلو مین و کتوپروفن بر روی پارامترهای هماتولوژیک و برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گاو.

طرح: مطالعه تجربی با استفاده از خود شاهدها.

حیوانات: پنج رأس گاو نر به ظاهر سالم با وزن تقریبی 150±5 کیلوگرم.

روش: پس از اطمینان از سلامتی دامها و پیش از تزریق دارو، در سه نوبت از دامها خونگیری به عمل آمد که در مجموع به عنوان نمونه های شاهد منظور شدند. ابتدا به گاوها داروی کتوپروفن به میزان 30 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی به مدت 3 روز تزریق گردید و تا یک هفته پس از شروع تزریق از گاوها خونگیری به عمل آمد. پس از دو ماه استراحت، مجدداً در سه روز متوالی از گاوها خونگیری به عمل آمد که در مجموع به عنوان نمونه های شاهد منظور شدند. سپس فلونیکسین مگلو مین به میزان 22 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی و به مدت 5 روز تزریق گردید و تا یک هفته بعد هر روز از دامها خونگیری به عمل آمد. در نمونه ها، پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی سرم (پروتئین تام، آلبومین، گلوبولین، گلوکز، ازت اوره، کراتینین، کلسیم، فسفر و AST) به روشهای معمول آزمایشگاهی اندازه گیری شدند.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه آماری نتایج به دست آمده در مورد هر دارو به صورت جداگانه عمل شد. برای تعیین اختلاف معنی دار بین گروه شاهد و روزهای پس از تجویز دارو از آزمون تجزیه واریانس استفاده شد. برای پی بردن به وجود اختلاف آماری معنی دار بین میانگینها از آزمون دانکن در سطح ( $P<0.05$ ) استفاده شد.

نتایج: پس از تزریق کتوپروفن، هماتولوژیک خون، تغییرات معنی داری نشان ندادند ( $P>0.05$ ) در حالی که پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین، میزان هماتوکریت به صورت معنی داری کاهش یافته و درصد نوتروفیل ها و منوسیت ها به صورت معنی داری افزایش یافت ( $P<0.05$ ). در مورد پارامترهای بیوشیمیایی سرم، پس از تزریق کتوپروفن، تنها میزان کراتینین به صورت معنی داری افزایش یافت ( $P<0.05$ ). در حالی که پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین، میزان آلبومین، گلوکز، ازت اوره، کلسیم و فعالیت AST سرم به صورت معنی داری کاهش و میزان کراتینین و گلوبولین تام سرم به صورت معنی داری افزایش یافت ( $P<0.05$ ).

نتیجه گیری: بر پایه این پژوهش، کتوپروفن در مقایسه با فلونیکسین مگلو مین دارای اثرات جانبی کمتری بر روی پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی خون گاو است. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (1381)، دوره 57، شماره 2، 99-95.

واژه های کلیدی: فلونیکسین مگلو مین، کتوپروفن، پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی، سرم، گاو.

هم از راه تأثیر در بافتهای آزرده و هم از راه اعصاب مرکزی موجب تسکین درد می شود. در زمینه آثار ضدالتهابی و فارماکوکینتیک کتوپروفن گزارشهایی وجود دارد (17، 16، 15، 13، 12، 11، 8، 6). فارماکوکینتیک فلونیکسین مگلو مین را بر روی حد آستانه تحریکات مکانیکی در گوسفندان به وسیله Welsh و همکاران در سال 1993 بررسی شده است (19). Nolan و Welsh در سال 1995 آثار فلونیکسین مگلو مین را بر روی حد آستانه تحریکات مکانیکی در گوسفندان سالم مورد بررسی قرار دادند و دوزهای موثر و غیر موثر را در این زمینه تعیین کردند (20). Landoni و Less در سال 1995 اثرات ضدالتهابی فلونیکسین و کتوپروفن را به صورت مقایسه ای در اسب بررسی کردند (11). تصور می شود که گونه های مختلف آثار خونی متفاوتی در اثر تزریق داروهای فلونیکسین مگلو مین و کتوپروفن از خود نشان دهند.

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی داروهایی هستند که از راه متوقف کردن سنتز پروستاگلاندین ها، اثرات ضدالتهاب، ضد درد و ضد تب خود را نشان می دهند. این داروها، اثرات گوناگونی روی سیستمهای مختلف بدن بجا می گذارند و آثار ضدآماسی آنها تنها بخش کوچکی از مجموعه این اثرات را تشکیل می دهند. بنابراین داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی دارای پتانسیل بالایی برای ایجاد اثرات ناخواسته در بدن مصرف کننده هستند (1). از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی جدید می توان از فلونیکسین مگلو مین و کتوپروفن نام برد. کتوپروفن قویترین داروی مسکنی است که

(1) گروه آموزشی علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.

(2) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.



روش ژافه، کلسیم به روش کروموزول فتالین، فسفر به روش گلدن برگ و فرناندز و AST به روش ریتمن فرانکل اصلاح شده انجام شد (۲). برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج به دست آمده در مورد هر دارو به صورت جداگانه عمل شد. برای تعیین اختلاف معنی دار بین گروه شاهد و روزهای پس از تجویز دارو از آزمون تجزیه واریانس (ANOVA) استفاده شد. برای پی بردن به وجود اختلاف آماری معنی دار بین میانگینها، از آزمون دانکن در سطح ( $P < 0.05$ ) استفاده شد. برای پی بردن به درصد تغییر پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی سرم در اثر هر دارو از فرمول زیر استفاده شد:

$$m = m_1 - m_2, \text{ درصد تغییرات} = \frac{m \times 100}{m_2}$$

$m$  = میانگین پارامتر مورد سنجش در مورد ۵ راس گاو در خلال ۷ روز پس از تزریق دارو،  $m_2$  = میانگین پارامتر مورد سنجش در مورد ۵ راس گاو مربوط به شاهد.

### نتایج

نتایج به دست آمده از بررسی اثر داروهای کتوپروفن و فلونیکسین مگلو مین در جدولهای ۱ تا ۵ ارایه شده است.

پس از تزریق کتوپروفن، هیچ یک از پارامترهای هماتولوژیک خون تغییر معنی داری نشان ندادند (جدول ۱).

میزان کراتینین سرم در روزهای قبل و بعد از تزریق کتوپروفن با یکدیگر اختلاف آماری معنی دار نشان داد ( $P < 0.05$ ) (جدول ۲) به طوری که پس از تزریق کتوپروفن میزان آن به صورت معنی داری افزایش یافت (جدول ۵). میزان هماتوکریت، نوتروفیل ها و منوسیت های خون در روزهای قبل و بعد از تزریق فلونیکسین مگلو مین با یکدیگر اختلاف آماری معنی داری دارند ( $P < 0.05$ ) (جدول ۳) به طوری که پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین میزان هماتوکریت به صورت معنی داری کاهش و درصد نوتروفیل ها و منوسیت های خون به صورت معنی داری افزایش یافت (جدول ۵).

میزان آلومین، گلوبولین، گلوکز، ازت اوره، کراتینین، کلسیم و فعالیت AST سرم در روزهای قبل و بعد از تزریق فلونیکسین مگلو مین با یکدیگر اختلاف آماری معنی دار دارند ( $P < 0.05$ ) (جدول ۴) به طوری که پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین میزان آلومین، گلوکز، ازت اوره، کلسیم و فعالیت AST سرم به صورت معنی داری کاهش و میزان کراتینین و گلوبولین سرم به صورت معنی داری افزایش یافت ( $P < 0.05$ ) (جدول ۵).

### بحث

پس از تزریق کتوپروفن، افزایش معنی داری در میزان کراتینین سرم گاو رخ داد که علت آن می تواند کاهش پالایش گلو مری یا پرفیوژن کلیه ها به دلیل تأثیرات سوء دارو بر کلیه ها باشد. در مورد اثرات کتوپروفن بر میزان کراتینین سرم گزارشی به دست نیامد. کتوپروفن، هیچ تغییر معنی داری در پارامترهای هماتولوژیک خون گاو ایجاد نکرد. در این رابطه، Fenwick و Daniel در سال ۱۹۹۶ گزارش کردند که استفاده از کتوپروفن در تلیسه های مبتلا به تب شیر هیچ تأثیری بر تعداد گلبولهای سفید و غلظت فیبرینوژن خون ندارد (۶).

پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین، کاهش معنی داری در میزان هماتوکریت، آلومین، گلوکز، ازت اوره، کلسیم و AST و افزایش معنی داری در تعداد نوتروفیل ها و منوسیت ها و میزان گلوبولین و کراتینین سرم رخ داد. کاهش هماتوکریت احتمالاً ناشی از تغییرات حاصله در حجم پلاسما

در زمینه پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی خون گاو پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین و کتوپروفن گزارش منتشر شده ای به دست نیامد. براین اساس تصمیم گرفته شد تا اثرات مقایسه ای این دو دارو بر روی پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی سرم خون گاو بررسی شود. با این تحقیق مشخص می شود که این داروها چه اثراتی بر روی پارامترهای خونی دارند و اثرات کدام یک بیشتر است. مسلماً تغییرات پارامترهای خونی می توانند ناشی از تغییرات بافتهای گوناگون و نمودی از آثار عمومی دارو باشند. با انجام این پژوهش مشخص خواهد شد که اگر دام بیماری پیش از مراجعه به درمانگاه از این گونه داروها مصرف کرده است، تغییرات پارامترهای خونی ناشی از بیماری دام است یا ناشی از مصرف دارو؟ در واقع این داروها تا چه حد بر پارامترهای خونی مؤثرند.

### مواد و روش کار

تعداد ۵ راس گاو نر با وزن تقریبی  $150 \pm 5$  کیلوگرم برای انجام این پژوهش انتخاب شدند. ابتدا تمام گاوهای مورد مطالعه از نظر بالینی مورد معاینه قرار گرفتند تا از سلامت آنها اطمینان حاصل شود. دوهفته پیش از آغاز پژوهش، داروی ضدانگل آلبندازول به میزان ۱۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن خورانده شد. پیش از خونگیری، آزمایش مدفوع به عمل آمد و هیچگونه آلودگی انگلی در گاوها دیده نشد. پیش از تزریق دارو، در سه روز متوالی از گاوها خونگیری به عمل آمد و مقادیر به دست آمده در مجموع به عنوان شاهد قبل از تزریق دارو منظور شدند. لازم به ذکر است که به گروه شاهد، هم حجم دارو، سرم فیزیولوژی تزریق گردید. ابتدا به گاوها داروی کتوپروفن به میزان ۳۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی به مدت ۳ روز تزریق گردید. تا یک هفته بعد از تزریق، هر روز از گاوها خونگیری به عمل آمد. سپس به گاوهای مورد آزمایش دو ماه استراحت داده شد تا پارامترهای مورد سنجش به حد طبیعی خود باز گردند. پس از دوماه، مجدداً در سه روز متوالی سه نمونه خون گرفته شد که در مجموع به عنوان نمونه شاهد پیش از تزریق فلونیکسین مگلو مین منظور گردید. لازم به ذکر است که به این گروه شاهد نیز، هم حجم دارو، سرم فیزیولوژی تزریق گردید. سپس داروی فلونیکسین مگلو مین به میزان ۲۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل وریدی به مدت ۵ روز تزریق گردید. آنگاه تا یک هفته بعد از تزریق، هر روز از گاوها خونگیری به عمل آمد.

برای اندازه گیری پارامترهای هماتولوژیک، هر بار ۵ میلی لیتر خون و برای سنجش پارامترهای بیوشیمیایی، هر بار ۱۰ میلی لیتر خون از ورید وداج گاوها گرفته می شد. نمونه های خون برای آزمایشهای هماتولوژی در لوله های حاوی EDTA و برای آزمایشهای بیوشیمیایی در لوله های بدون ماده ضدانعقاد ریخته می شدند. پس از لخته شدن خونها و سانتریفیوژ آنها در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه، سرمها جدا شده و به صورت منجمد نگهداری شدند.

شمارش گلبولهای سفید و قرمز به روش هماسیتومتری، سنجش هماتوکریت به روش میکروهماتوکریت، سنجش هموگلوبین به روش سیان مت هموگلوبین و شمارش تفریقی گلبولهای سفید با استفاده از گسترشهای رنگ آمیزی شده با رنگ گیمسا انجام شد (۱۰). سنجش پروتئین تام به روش بیوره، آلومین به روش بروموکروزول گرین، گلوکز به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز، ازت اوره خون به روش دی استیل منوکسیم، کراتینین به



جدول ۱ - میزان \* پارامترهای هماتولوژیک خون گاو پس از تزریق کتوپروفن (n=5).

پارامتر	تعداد گلبولهای قرمز (x10 <sup>۱۰</sup> μl)	هماتوکریت (%)	هموگلوبین (g/dl)	تعداد گلبولهای سفید (x10 <sup>۳</sup> μl)		نوتروفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)		لنفوسیت (x10 <sup>۳</sup> μl)		منوسیت (x10 <sup>۳</sup> μl)		ائوزینوفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)		بازوفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)	
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
گروههای آزمایشی شاهد	۸/۵ ± ۰/۲	۳۲/۸ ± ۰/۶	۱۲/۳ ± ۰/۴	۸/۹ ± ۰/۴	۲۳/۸	۲۳/۸	۲/۳	۷۱/۸	۶/۴	۲/۲	۰/۲	۱/۹	۰/۱	۰/۰	۰/۰
یکروز پس از تزریق دارو	۸/۱ ± ۰/۲	۳۲/۸ ± ۰/۹	۱۲/۱ ± ۰/۶	۸/۷ ± ۱/۱	۲۴/۴	۲۴/۴	۲/۱	۶۸/۰	۵/۹	۶/۶	۰/۵	۱/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
دو روز پس از تزریق دارو	۸/۵ ± ۰/۱	۳۱/۰ ± ۰/۷	۱۱/۴ ± ۰/۶	۹/۶ ± ۱/۱	۲۴/۰	۲۴/۰	۲/۳	۷۰/۲	۶/۷	۳/۸	۰/۳	۱/۶	۰/۱	۰/۰	۰/۰
سه روز پس از تزریق دارو	۸/۰ ± ۰/۷	۳۲/۰ ± ۱/۴	۱۰/۱ ± ۰/۵	۷/۷ ± ۰/۸	۲۲/۶	۲۲/۶	۱/۷	۶۲/۸	۴/۸	۲/۶	۰/۲	۰/۸	۰/۰	۰/۰	۰/۰
چهار روز پس از تزریق دارو	۸/۳ ± ۰/۲	۳۲/۱ ± ۰/۵	۱۱/۵ ± ۰/۴	۸/۴ ± ۱/۲	۲۲/۴	۲۲/۴	۱/۸	۷۲/۳	۶/۰	۳/۶	۰/۳	۱/۱	۰/۰	۰/۰	۰/۰
پنج روز پس از تزریق دارو	۸/۴ ± ۰/۳	۳۲/۲ ± ۱/۰	۱۱/۳ ± ۰/۲	۸/۸ ± ۱/۰	۲۳/۱	۲۳/۱	۲/۰	۶۹/۸	۶/۱	۵/۱	۰/۴	۱/۲	۰/۱	۰/۰	۰/۰
شش روز پس از تزریق دارو	۸/۱ ± ۰/۶	۳۱/۹ ± ۱/۱	۱۱/۲ ± ۰/۶	۹/۰ ± ۱/۳	۲۳/۷	۲۳/۷	۲/۱	۷۱/۱	۶/۴	۳/۴	۰/۳	۱/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
هفت روز پس از تزریق دارو	۸/۵ ± ۰/۳	۳۲/۱ ± ۰/۸	۱۱/۴ ± ۰/۵	۷/۹ ± ۱/۱	۲۴/۰	۲۴/۰	۱/۹	۷۰/۴	۵/۶	۴/۳	۰/۳	۱/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰

\* میانگین ± خطای انحراف معیار (X̄±SEM) در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامتشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی داری هستند (P<0.05).

جدول ۲ - میزان \* پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گاو پس از تزریق کتوپروفن (n=5).

پارامتر	پروتئین (g/dl)	آلبومین (g/dl)	گلوبولین (g/dl)	گلوکز (mg/dl)	ازت اوره (mg/dl)	کراتینین (mg/dl)	کلسیم (mg/dl)	فسفر (mg/dl)	AST (U/L)
گروههای آزمایشی شاهد	۵/۸ ± ۰/۱	۳/۸ ± ۰/۱	۲/۰ ± ۰/۱	۷۲/۹ ± ۵/۶	۸/۳ ± ۰/۶	a ۲/۴ ± ۰/۰	۱۱/۰ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۰/۴	۱۸۱/۰ ± ۱۴/۴
یکروز پس از تزریق دارو	۵/۴ ± ۰/۴	۳/۶ ± ۰/۱	۱/۹ ± ۰/۳	۶۹/۱ ± ۴/۶	۸/۶ ± ۱/۶	c ۱/۹ ± ۰/۱	۱۰/۶ ± ۰/۳	۵/۳ ± ۰/۳	۱۵۷/۸ ± ۵۲/۰
دو روز پس از تزریق دارو	۵/۷ ± ۰/۲	۳/۷ ± ۰/۲	۱/۹ ± ۰/۱	۶۹/۱ ± ۳/۷	۹/۳ ± ۱/۵	b ۳/۶ ± ۰/۲	۱۰/۶ ± ۱/۱	۷/۷ ± ۱/۰	۱۶۴/۸ ± ۳۷/۷
سه روز پس از تزریق دارو	۵/۷ ± ۰/۲	۳/۲ ± ۰/۲	۲/۵ ± ۰/۲	۶۱/۴ ± ۵/۳	۵/۹ ± ۰/۶	b ۴/۰ ± ۰/۱	۹/۷ ± ۰/۲	۶/۴ ± ۰/۳	۱۵۴/۰ ± ۳۸/۱
چهار روز پس از تزریق دارو	۵/۶ ± ۰/۲	۳/۵ ± ۰/۳	۲/۰ ± ۰/۲	۶۸/۲ ± ۳/۷	۷/۴ ± ۱/۲	b ۳/۲ ± ۰/۱	۱۰/۵ ± ۰/۲	۵/۳ ± ۰/۴	۱۶۰/۴ ± ۳۱/۴
پنج روز پس از تزریق دارو	۵/۶ ± ۰/۳	۳/۴ ± ۰/۱	۲/۱ ± ۰/۱	۶۷/۶ ± ۴/۱	۸/۵ ± ۱/۴	b ۳/۰ ± ۰/۲	۱۰/۷ ± ۰/۲	۶/۵ ± ۰/۶	۱۵۹/۳۱ ± ۳۸/۲
شش روز پس از تزریق دارو	۵/۵ ± ۰/۴	۳/۶ ± ۰/۳	۱/۸ ± ۰/۱	۶۴/۸ ± ۵/۱	۶/۹ ± ۰/۹	b ۳/۷ ± ۰/۱	۱۰/۲ ± ۰/۵	۶/۹ ± ۰/۵	۱۷۲/۶ ± ۲۸/۱
هفت روز پس از تزریق دارو	۵/۷ ± ۰/۲	۳/۴ ± ۰/۱	۲/۲ ± ۰/۲	۷۰/۱ ± ۴/۲	۸/۸ ± ۰/۷	b ۳/۳ ± ۰/۲	۱۰/۴ ± ۰/۴	۵/۹ ± ۰/۶	۱۶۹/۸ ± ۴۱/۲۶

\* میانگین ± خطای انحراف معیار (X̄±SEM) در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامتشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی داری هستند (P<0.05).

جدول ۳ - میزان \* پارامترهای هماتولوژیک خون گاو پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین (n=5).

پارامتر	تعداد گلبولهای قرمز (x10 <sup>۱۰</sup> μl)	هماتوکریت (%)	هموگلوبین (g/dl)	تعداد گلبولهای سفید (x10 <sup>۳</sup> μl)		نوتروفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)		لنفوسیت (x10 <sup>۳</sup> μl)		منوسیت (x10 <sup>۳</sup> μl)		ائوزینوفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)		بازوفیل (x10 <sup>۳</sup> μl)	
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
گروههای آزمایشی شاهد	۸/۵ ± ۰/۲	۳۲/۸ ± ۰/۶	۱۲/۳ ± ۰/۴	۸/۹ ± ۰/۴	۲۳/۸	۲۳/۸	۲/۱	۷۱/۸	۶/۴	۲/۳	۰/۲	۱/۹	۰/۱	۰/۰	۰/۰
یکروز پس از تزریق دارو	۸/۱ ± ۰/۶	۳۲/۴ ± ۱/۱	۱۱/۵ ± ۰/۶	۹/۰ ± ۰/۸	۲۹/۶	۲۹/۶	۲/۶	۶۶/۶	۶/۰	۲/۰	۰/۱	۱/۸	۰/۰	۰/۰	۰/۰
دو روز پس از تزریق دارو	۷/۷ ± ۰/۱	۳۱/۶ ± ۱/۱	۱۱/۱ ± ۰/۳	۸/۹ ± ۰/۹	۳۴/۶	۳۴/۶	۳/۰	۷۰/۰	۶/۲	۲/۰	۰/۱	۱/۲	۰/۰	۰/۰	۰/۰
سه روز پس از تزریق دارو	۸/۱ ± ۱/۳	۳۱/۴ ± ۰/۶	۱۱/۱ ± ۰/۷	۸/۸ ± ۰/۴	۲۷/۸	۲۷/۸	۲/۴	۶۴/۴	۵/۶	۶/۲	۰/۱	۱/۲	۰/۰	۰/۰	۰/۰
چهار روز پس از تزریق دارو	۸/۰ ± ۰/۳	۳۰/۶ ± ۰/۹	۱۱/۴ ± ۰/۵	۸/۹ ± ۰/۹	۲۷/۴	۲۷/۴	۲/۴	۶۸/۶	۶/۱	۶/۱	۰/۱	۱/۶	۰/۰	۰/۰	۰/۰
پنج روز پس از تزریق دارو	۸/۱ ± ۰/۸	۳۰/۲ ± ۰/۸	۱۱/۱ ± ۰/۵	۷/۳ ± ۱/۰	۲۵/۸	۲۵/۸	۱/۸	۶۹/۲	۵/۰	۳/۶	۰/۲	۱/۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰
شش روز پس از تزریق دارو	۷/۵ ± ۰/۵	۲۷/۴ ± ۰/۵	۹/۹ ± ۰/۳	۸/۵ ± ۱/۰	۳/۶	۳/۶	۲/۶	۶۷/۴	۵/۷	۳/۶	۰/۳	۰/۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰
هفت روز پس از تزریق دارو	۸/۰ ± ۰/۴	۳۱/۱ ± ۰/۹	۱۱/۱ ± ۰/۴	۸/۹ ± ۰/۹	۲۸/۴	۲۸/۴	۰/۵	۶۸/۲	۶/۸	۲/۴	۰/۱	۱/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰

\* میانگین ± خطای انحراف معیار (X̄±SEM) در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامتشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی داری هستند (P<0.05).



جدول ۴ - میزان \* پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گاو پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین (n=۵).

پارامتر	پروتئین (g/dl)	آلبومین (g/dl)	گلوبولین (g/dl)	گلوکز (mg/dl)	ازت اوره (mg/dl)	کراتینین (mg/dl)	کلسیم (mg/dl)	فسفر (mg/dl)	AST (U/L)
شاهد	۵/۸ ± ۰/۱	۳/۸ ± ۰/۱	۲/۰ ± ۰/۱	۷۲/۹ ± ۵/۶	۸/۳ ± ۰/۶	۲/۴ ± ۰/۰	۱۱/۰ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۰/۴	۱۸۱/۰ ± ۱۴/۴
یکروز پس از تزریق دارو	۵/۱ ± ۰/۲	۳/۲ ± ۰/۲	۱/۹ ± ۰/۳	۵۶/۲ ± ۳/۵	۵/۶ ± ۱/۰	۳/۹ ± ۰/۴	۹/۵ ± ۰/۴	۷/۰ ± ۰/۴	۶۹/۲ ± ۱۱/۹
دو روز پس از تزریق دارو	۵/۹ ± ۰/۲	۳/۳ ± ۰/۱	۲/۴ ± ۰/۱	۵۶/۷ ± ۴/۴	۴/۴ ± ۰/۹	۲/۴ ± ۰/۳	۹/۵ ± ۰/۵	۶/۳ ± ۰/۸	۵۵/۶ ± ۱۲/۹
سه روز پس از تزریق دارو	۵/۵ ± ۰/۲	۳/۳ ± ۰/۲	۲/۲ ± ۰/۱	۶۶/۲ ± ۲/۶	۷/۹ ± ۱/۸	۲/۳ ± ۰/۳	۸/۹ ± ۰/۳	۶/۳ ± ۰/۴	۷۷/۲ ± ۱۳/۸
چهار روز پس از تزریق دارو	۵/۶ ± ۰/۲	۳/۲ ± ۰/۱	۲/۴ ± ۰/۲	۶۶/۷ ± ۱/۴	۳/۸ ± ۰/۳	۲/۱ ± ۰/۳	۸/۸ ± ۰/۳	۷/۲ ± ۰/۷	۴۷/۲ ± ۱۲/۵
پنج روز پس از تزریق دارو	۵/۴ ± ۰/۴	۳/۳ ± ۰/۳	۲/۰ ± ۰/۲	۶۴/۸ ± ۲/۷	۷/۸ ± ۱/۷	۲/۲ ± ۰/۳	۹/۱ ± ۰/۴	۶/۶ ± ۰/۶	۶۴/۵ ± ۲۲/۴
شش روز پس از تزریق دارو	۵/۷ ± ۰/۵	۲/۶ ± ۰/۱	۲/۹ ± ۰/۴	۵۰/۱ ± ۶/۹	۱۰/۵ ± ۳/۳	۲/۰ ± ۰/۱	۱۱/۶ ± ۰/۵	۷/۷ ± ۰/۴	۱۴۰/۴ ± ۶/۸
هفت روز پس از تزریق دارو	۵/۶ ± ۰/۳	۳/۴ ± ۰/۲	۲/۲ ± ۰/۲	۶۳/۱ ± ۳/۱	۷/۲ ± ۱/۲	۲/۲ ± ۰/۲	۱۱/۱ ± ۰/۴	۶/۹ ± ۰/۷	۱۵۲/۷ ± ۱۰/۱

\* میانگین ± خطای انحراف معیار (SEM) در هر ستون میانگینهایی که با حروف لاتین نامتشابه نشان داده شده اند دارای اختلاف آماری معنی داری هستند (P<0/05).

نوتروفیل ها مشاهده کردند و این امر را ناشی از ضایعات و زخمهای ایجاد شده در دستگاه گوارش دانستند (۱۸). Magnusson و Oednsvik در سال ۱۹۹۶ پس از تجویز فلونیکسین مگلو مین در گاو افزایش معنی داری در منوسیت ها و نوتروفیل های خون مشاهده کردند و علت را افزایش آزادسازی این سلولها از مخزن حاشیه عروق خونی دانستند (۱۴).

در این پژوهش کاهش آلبومین پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین، احتمالاً بخاطر زخمهای گوارشی و دفع آلبومین از راه دستگاه گوارش می باشد (۱۸). Elwood و همکاران در سال ۱۹۹۲ پس از تزریق یک میلیگرم در کیلوگرم فلونیکسین مگلو مین در سگ افزایش معنی داری در میزان آلبومین سرم مشاهده کردند (۴). نتایج این پژوهشگران با نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر همخوانی ندارد. افزایش گلوبولین های سرم پس از تجویز فلونیکسین مگلو مین می تواند ناشی از واکنش بدن گاو در مقابل دارو باشد (۳). در پژوهش حاضر کاهش غلظت گلوکز احتمالاً ناشی از کاهش متابولیسم کلی بدن در اثر فلونیکسین مگلو مین می باشد (۳، ۲). برخلاف نتیجه به دست آمده در گاو، Elwood و همکاران در سال ۱۹۹۲ پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین در سگ، افزایش ملایمی در میزان گلوکز سرم مشاهده کردند (۴).

کاهش میزان ازت اوره خون پس از تزریق فلونیکسین مگلو مین در گاو احتمالاً ناشی از اثر دارو بر کبد و کاهش تولید اوره در چرخه اوره است. افزایش کراتینین سرم نیز می تواند ناشی از کاهش پالایش گومرولی و اثر سوء دارو بر کلیه ها باشد (۳) در این رابطه، Elwood و همکاران در سال ۱۹۹۲ پس از تزریق یک میلیگرم در کیلوگرم فلونیکسین مگلو مین در سگ، افزایش معنی داری در میزان کراتینین سرم مشاهده کردند و اظهار داشتند که در مواردی که فشار و حجم خون در سگ پایین است استفاده از این دارو سبب نارسایی حاد کلیوی می شود.

فلونیکسین مگلو مین از عمل پروستاگلاندین ها جلوگیری کرده و با نارسایی در خورسائی کلیه ها و ایسکمی، سبب نارسایی حاد کلیوی می شود. در نتیجه، کراتینین سرم افزایش می یابد (۴). Gunson در سال ۱۹۸۳ در مطالعه ای بر روی ۱۶ رأس اسب، عوارض سمی فلونیکسین مگلو مین را نارسایی کلیوی و نکروز پاپیلاری کلیه ها دانستند (۹). در پژوهش حاضر تصور می شود کاهش میزان کلسیم پس از تجویز

جدول ۵ - درصد تغییرات پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی سرم خون گاوهای مورد آزمایش بعد از تزریق کتوپروفن (n = ۵) و فلونیکسین مگلو مین (n = ۵).

پارامتر	کتوپروفن	فلونیکسین مگلو مین
تعداد گلبولهای قرمز (x10 <sup>6</sup> /μl)	—	—
هماتوکریت (%)	—	۶/۷-
هموگلوبین (g/dl)	—	—
تعداد گلبولهای سفید (x10 <sup>3</sup> /μl)	—	—
نوتروفیل (%)	—	۲/۲۲
لنفوسیت (%)	—	—
منوسیت (%)	—	۳/۱۸
انوزینوفیل (%)	—	—
بازوفیل (%)	—	—
پروتئین (g/dl)	—	—
آلبومین (g/dl)	—	۱۶/۶-
گلوبولین (g/dl)	—	۱۵/۴
گلوکز (mg/dl)	—	۱۷-
ازت اوره (mg/dl)	—	۱۸/۵-
کراتینین (mg/dl)	۳۶	۲/۹
کلسیم (mg/dl)	—	۱۰/۷-
فسفر (mg/dl)	—	—
AST (U/L)	—	۵۲/۱-

خون در اثر دارو می باشد. Ewert و همکاران در سال ۱۹۸۵ پس از تجویز فلونیکسین مگلو مین به میزان ۱/۱ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در اسبچه هایی که قبلاً ۱۲۵ میکروگرم در کیلوگرم اندوتوکسین اشریشیاکلی (E.coli) دریافت کرده بودند، کاهش معنی داری در میزان هماتوکریت مشاهده کردند. این پژوهشگران دلیل کاهش هماتوکریت را عمل مهارتی فلونیکسین مگلو مین در کنترل خروج پلازما از رگهای خونی بیان کردند (۵). Green و همکاران در سال ۱۹۹۷ پس از تجویز ۱۰۰۰ میلی گرم فلونیکسین مگلو مین به گاوهایی که مبتلا به ورم پستان سمی بودند، تغییرات مشخص و معنی داری در میزان هماتوکریت مشاهده نکردند (۷).

در پژوهش حاضر، نوتروفیلی و منوسیتوز حاصله در اثر تزریق فلونیکسین مگلو مین احتمالاً ناشی از مهاجرت گلبول های حاشیه عروق خونی به داخل گردش خون و کاهش مهاجرت بافتی این گلبول ها به وسیله دارو است (۳). Green و Vonderharr در سال ۱۹۹۳ پس از تجویز فلونیکسین مگلو مین در سگ، کمخونی مشخصی همراه با افزایش گلبولهای سفید بویژه



## References

1. Adams, H.R. (1995): Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th ed. Iowa State University Press. U.S.A. PP: 279-443.
2. Burtis, C.A. and Ashwood, E.R. (1994): Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2<sup>nd</sup> ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. PP: 735-888, 1354-1375.
3. Duncan, J.R. Prasse, K. W. and Mahaffey, E.A. (1994): Veterinary Laboratory Medicine. Clinical Pathology. 3<sup>rd</sup> ed. Iowa State University Press. U.S.A. PP: 30-61, 146-211.
4. Elwood, C., Boswood, A., Simpson, K. and Carmichael, S. (1992): Renal failure after flunixin meglumine administration. Vet. Rec. 130: 582-583.
5. Ewert, K.M., Fessler, J.F., Templeton, C.B., Bottoms, G.D., Latshow, H.S. and Johnson, M.A. (1985): Endotoxin – induced hematologic and blood chemical changes in ponies: Effect of flunixin meglumine, dexamethasone and prednisolone. Am. J. Vet. Res. 46: 24-30.
6. Fenwick, D.C. and Daniel, R.C. W. (1996): Evaluation of the effect of ketoprofen on experimentally induced ephemeral fever in dairy heifers. Am. J. Vet. Rec. 74: 37-41.
7. Green, M. J., Green, J. E. and Crips, P.J. (1997): Comparison of fluid and flunixin meglumine therapy in combination and individually in the treatment of toxic mastitis. Vet. Rec. 140: 149-152.
8. Gregoricka, M.J., Sutherland, S.F., Dedrickson, B.J. and Busch, K. R. (1990): Assessment of the intramuscular administration of ketoprofen. Eq. Pract. 12: 15-22.
9. Gunson, D.E. (1983): Renal papillary necrosis in horses. JAVMA. 182: 263-266.
10. Jain, N.C. (1986): Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Lea and Febiger. Philadelphia. PP: 20-36.
11. Landoni, M.F. and Less, P. (1995): Comparison of the anti-inflammatory actions of flunixin meglumine and ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. Eq. Vet. J. 27: 256-274.
12. Longo, F., Autefage, A., Bayle, R., Keister, M. and Gool, F. (1992): Efficacy of a nonsteroidal anti inflammatory, ketogen 10% (ketoprofen) in the treatment of colic horses. J. Eq. Vet. Sci. 12: 311-315.
13. Macallister, C.G., Morgan, S.J., Robene, A. T. and Pollet, R.A. (1993): Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine and ketoprofen in horse. JAVMA. 202: 71-77.
14. Odensvik, K. and Magnusson, U. (1996): Effect of oral administration of flunixin meglumine on the inflammatory response to endotoxin in heifers. Am. J. Vet. Res. 57: 201-204.
15. Oukessou, M., Filali, R., Alvinerie, M. and Gool, F. (1995): Ketoprofen pharmacokinetics in camel (*Camelus dromedarius*). Indian Vet. J. 72: 233-236.
16. Owens, J.G., Kamerling, S.G., Stanton, S.R. and Keowen, M.L. (1995): Effect of ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in the horse. Eq. Vet. J. 27: 295-300.
17. Semrad, S.D. (1993): Comparative efficacy of flunixin-ketoprofen and ketorolac for treating endotoxemia neonatal calves. Am. J. Vet. Res. 54: 1511-1516.
18. Vonderharr, M.A. and Salisbury, S.K. (1993): Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. JAVMA. 203: 92-95.
19. Welsh, E.M., Mckellar, Q.A. and Nolan, A.M. (1993): The pharmacokinetics of flunixin meglumine in the sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap. 16: 181-188.
20. Welsh, E.M. and Nolan, A.M. (1995): Effect of flunixin meglumine on the thresholds to mechanical stimulation in healthy and lame sheep. Res. Vet. Sci. 58: 61-66.

