مقایسهٔ اثرات دو داروی ضدالتهاب استروئیدی و غیراستروئیدی بر روی تابلوی خون و برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون گاو

● **دکتر سعید نظیفی**، استادیار گروه علوم درمانگاهی دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز
● **دکتر علی‌رضاخانی**، استاد گروه علوم درمانگاهی دانشکدهٔ دامپزشکی
● **دکتر محمدوحید صادقی سروستانی**، دانش‌آموخته دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز

چکیده

در این بررسی تعداد ۱۰ رأس گاو ماده بومی غیر آبستن در سنین ۳ تا ۵ سال انتخاب و مورد آزمایش قرار گرفتند. قبل از شروع آزمایشات از دامها در سه نوبت خونگیری به عمل آمد و به عنوان شاهد منظور گردید. گاوها به دو گروه ۵ تایی تقسیم شدند، به گروه اول ابتدا داروی ضد التهاب استروئیدی (ایزوفلوپریدون استات) به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت عضلانی به مدت ۵ روز تزریق و هر روز خونگیری به عمل آمد. خونگیری به مدت ۷ روز پس از آخرین تزریق ادامه یافت. به گروه دوم داروی ضد التهاب غیر استروئیدی (فنیل بوتازون) به میزان ۴/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت عضلانی به مدت ۵ روز تزریق شد هر روز خونگیری انجام و تا یک هفته پس از آخرین تزریق خونگیری ادامه یافت و تابلوی خونی و بیوشیمیایی سرم گاوها در این مدت مورد مطالعه قرار گرفت.

سپس مدت دو هفته به تمام گاوها استراحت داده و بعد از داروی ضد التهاب غیر استروئید (فنیل بوتازون) به میزان گفته شده به گروه اول و داروی ضد التهاب استروئیدی (ایزوفلوپریدون استات) به میزان قبلی به گروه دوم مطابق حالت قبل تزریق و خونگیری انجام و تابلوی خونی و بیوشیمیایی سرم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده با استفاده از روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون دانکن مورد تجزیه آماری قرار گرفت.

گلبولهای قرمز در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۲۲/۱۹ درصد افزایش و در مورد فنیل بوتازون به میزان ۴/۹۸ درصد کاهش داشته‌اند که در هر دو مورد تغییرات معنی‌دار است ($P<0/01$).

گلبولهای سفید در مورد ایزوفلوپریدون استات ۲۸/۲۴ درصد در مورد فنیل بوتازون ۲۰/۸۵ درصد افزایش معنی‌داری نشان دادند ($P<0/01$).

تعداد نوتروفیلها در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۱۵۵/۴۱ درصد افزایش نشان می‌دهند که این افزایش معنی‌دار است ($P<0/01$).

در مورد فنیل بوتازون نوتروفیلها به میزان ۰/۶۳ درصد افزایش نشان می‌دهند که این افزایش معنی‌دار نیست ($P>0/05$).

تعداد لنفوسیتها در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۱۵/۱۹ درصد کاهش و در مورد فنیل بوتازون ۳۱/۹۲ درصد افزایش داشته‌اند که در هر دو مورد تغییرات معنی‌دار است ($P<0/01$).

تعداد ائوزینوفیلها در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۵۵/۲۲ درصد کاهش نشان می‌دهند که این کاهش معنی‌دار نیست ($P>0/05$) و در مورد فنیل بوتازون ۱/۱۹ درصد افزایش دارند که این افزایش معنی‌دار است ($P<0/01$).

تعداد مونوسیتها در مورد ایزوفلوپریدون استات ۲/۸۷ درصد و در مورد فنیل بوتازون ۱۳/۵۳ درصد افزایش نشان می‌دهند که این افزایش معنی‌دار است ($P<0/01$).

میزان هموگلوبین در مورد ایزوفلوپریدون استات ۴۰/۰۶ درصد افزایش داشته که این افزایش معنی‌دار بوده است ($P<0/01$).

در مورد فنیل بوتازون ۴/۳ درصد کاهش نشان داده است که این کاهش معنی‌دار نیست ($P>0/05$).

هماتوکریت در مورد ایزوفلوپریدون استات ۴/۲۷ درصد افزایش و در مورد فنیل بوتازون ۸/۸۱ درصد کاهش نشان می‌دهد که در هر دو مورد تغییرات معنی‌دار نیست ($P>0/05$).

MCV در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۱۱/۴۸ درصد و در مورد فنیل بوتازون ۳/۹۸ درصد کاهش نشان می‌دهد که در هر دو مورد تغییرات معنی‌دار است ($P<0/01$).

MCH در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۱۶/۷۴ درصد افزایش و در مورد فنیل بوتازون ۰/۵۱ درصد کاهش نشان می‌دهد که در هر دو مورد تغییرات معنی‌دار است ($P<0/01$).

MCHC در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۳۳/۹۷ درصد افزایش معنی‌دار نشان داده است ($P<0/01$) و در مورد فنیل بوتازون به میزان ۴/۷۲ درصد افزایش داشته است که معنی‌دار نبوده است ($P>0/05$).

سدیم در مورد ایزفلوپریدون استات ۰/۴۷ درصد افزایش معنی‌دار داشته است ($P<0/05$).

در مورد فنیل بوتازون نیز ۱/۶۶ درصد افزایش معنی‌دار داشته است ($P<0/01$).

پتاسیم در مورد ایزوفلوپریدون استات ۶/۹۳ درصد کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/01$) و در مورد فنیل بوتازون ۰/۵۷ درصد افزایش داشته ولی این افزایش معنی‌دار نبوده است ($P>0/05$).

کلسیم در مورد ایزوفلوپریدون استات ۷/۷۲ درصد افزایش یافته ولی این افزایش معنی‌دار نبوده است ($P<0/05$) ولی در مورد فنیل بوتازون ۷/۴۲ درصد کاهش معنی‌دار داشته است ($P<0/01$).

فسفر در مورد ایزوفلوپریدون استات ۱۱/۷۹ درصد کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/01$) و در مورد فنیل بوتازون ۷/۰۵ درصد افزایش معنی‌دار نشان داده است ($P<0/05$).

کلسترول در مورد ایزوفلوپریدون استات ۱۰/۱۷ درصد افزایش و در مورد فنیل بوتازون ۱۸/۵۷ درصد کاهش داشته است ولی در هر دو مورد تغییر معنی‌دار نبوده است ($P>0/05$).

BUN در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۶/۲۴ درصد کاهش نشان می‌دهد که این کاهش معنی‌دار نیست ($P>0/05$) ولی در مورد فنیل بوتازون به میزان ۱۹/۰۴ درصد افزایش معنی‌دار داشته است ($P<0/01$).

گلوکز در مورد ایزوفلوپریدون استات به میزان ۵۳/۹۴ درصد افزایش معنی‌دار داشته است ($P<0/01$) و در مورد فنیل بوتازون به میزان ۵/۷۷ درصد کاهش معنی‌دار داشته است ($P<0/05$).

مقدمه

تا کنون مطالعات وسیعی در مورد اثرات مختلف داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی بر روی سیستم‌های مختلف بدن از جمله خون خصوصاً در اسب و سگ صورت گرفته است و گزارشات متعدد و گاهی ضد و نقیضی در مورد اثرات این داروها وجود دارد اما علیرغم این مطالعات وسیع، تا کنون مطالعات چندانی در گاو آن هم به صورت مقایسه اثرات این دو گروه دارویی بر روی دسته‌ای‌ثابت از حیوانات نشخوارکننده حداقل در کشورهایی مثل‌ایران صورت نگرفته است.

هدف از این تحقیق مقایسه اثرات دو گروه داروهای ضد التهاب استروئیدی و غیراستروئیدی بر روی تابلوی خونی گاو می‌باشد تا با توجه به موارد مصرف زیاد این داروها در گاو و با توجه به مطالعات کمی که در مورد اثرات این داروها در گاو در مقایسه با اسب و سایر حیوانات شده است بتوان به محدوده اطمینان این داروها و تجویز به موقع و مناسب آنها در این جهت دست یافت. ضمناً در صورتی که حیوانی تحت درمان با این داروها قرار گیرد و نیاز به آزمایش خون باشد می‌توان اثرات این داروها بر خون و تغییرات ناشی از آن را پیشگویی کرده و مدنظر قرار داد. با توجه به توضیحات فوق و به لحاظ اقتصادی بودن گاو و استفاده وسیعی که از این داروها در درمان بیماریهای مختلف گاو می‌شود انجام چنین تحقیقی ضروری بنظر می‌رسد.

مواد و روش کار

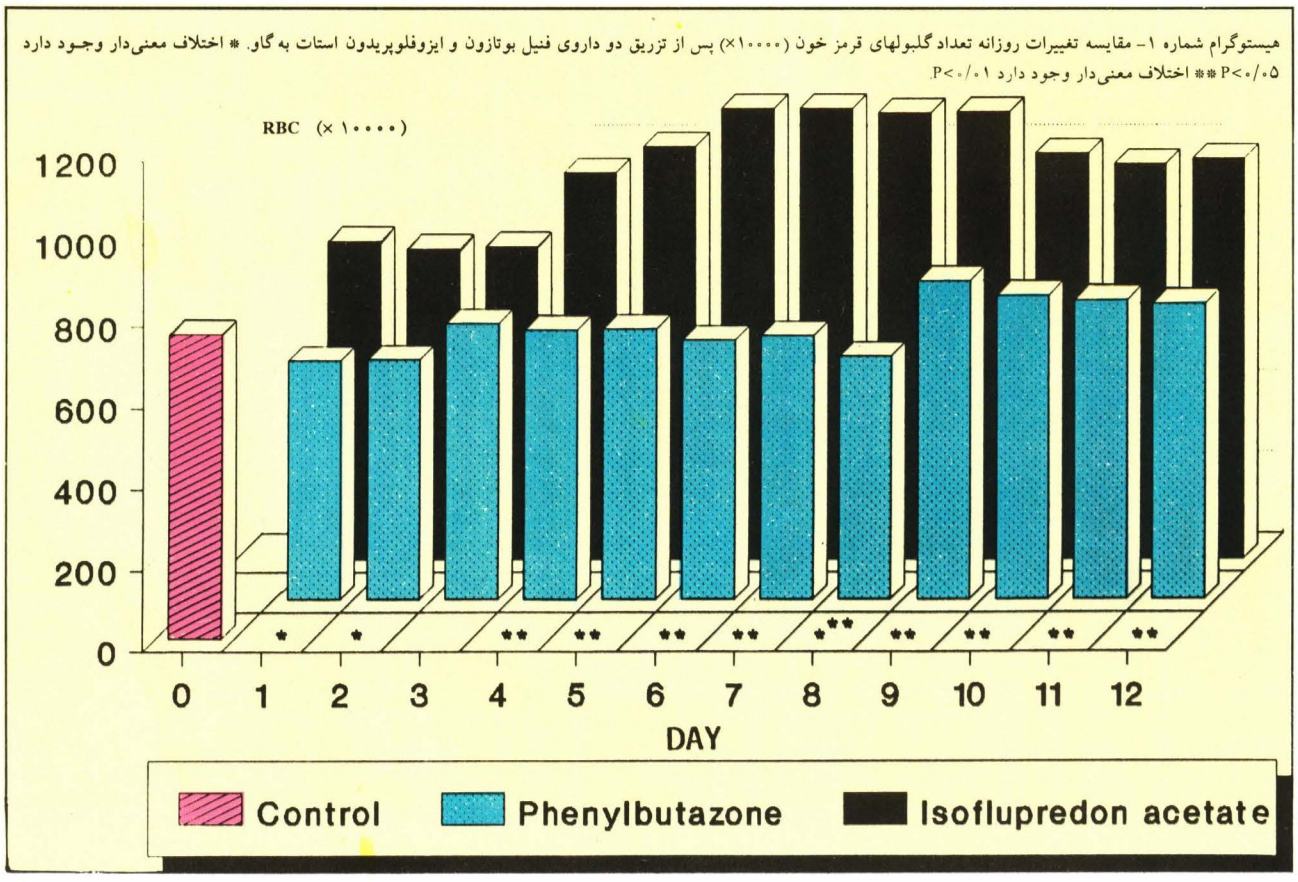
تعداد ۱۰ رأس گاو ماده بومی، غیر آبستن که در سنین ۲ تا ۵ سال بودند از گاوان موجود در واحد امور دام دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. داروی استروئیدی مورد استفاده Predef-2x بود که محتوی ۲ میلی‌گرم ایزوفلوپردون استات در هر میلی‌لیتر می‌باشد. ایزوفلوپردون استات از گروه گلوکوکورتیکوئیدهای سنتزی با اثر میان مدت می‌باشد این دارو ۱۰ برابر قویتر از پردنیزولون، ۵۰ بار قویتر از هیدروکورتیزون و ۶۷ بار قویتر از کورتیزون می‌باشد. این دارو به روش تزریق عضلانی یا وریدی داروی غیر استروئیدی مورد استفاده آرتریدین (Arthridine) بود که هر میلی‌لیتر دارو حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم فنیل بوتازون میباشد. این دارو دارای خواص ضد التهابی شدید، ضد تب و ضد درد می‌باشد.

ابتدا تمام گاوهای مورد مطالعه از نظر سلامت مورد معاینه بالینی و آزمایشات پاراکلینیکی قرار گرفته، دو هفته قبل از آغاز تزریقات به آنها داروی ضد انگلی خورانده شد. سه روز قبل از شروع آزمایشات نمودنهٔ مدفوع گرفته شد که از نظر انگلی منفی تشخیص داده شد. گاوها کاملاً سالم و هیچ عارضهٔ ظاهری را نشان نمی‌دادند در ضمن دو هفته قبل از آغاز عملیات جیرهٔ غذایی گاوها تحت کنترل بود و تنها یونجه خشک با مقدار مشخصی تا پایان دوره دریافت می‌کردند، قبل از آغاز تزریقات در سه نوبت در سه روز متوالی از تمام گاوها خونگیری به عمل آمد و مقادیر به دست آمده به عنوان شاهد منظور گردید. گاوها به دو گروه ۵ تایی تقسیم شدند به گروه اول داروی ضد التهاب استروئیدی ایزوفلوپریدون استات با میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم (۲۰ میلی‌گرم برای هر رأس دام) به صورت عضلانی به مدت ۵ روز تزریق گردید. خونگیری در طی این ۵ روز انجام و تا یک هفته پس از آخرین تزریق ادامه یافت.

به گروه دوم داروی ضد التهاب غیر استروئیدی فنیل بوتازون با دوز ۴/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت عضلانی به مدت ۵ روز تزریق گردید و خونگیری در طی این ۵ روز صورت می‌گرفت و تا یک هفته پس از آخرین تزریق ادامه می‌یافت. سپس حداقل به مدت ۲ هفته به تمام گاوها استراحت داده شد. پس از اطمینان از برگشت پارامترهای اندازه گیری شده به محدود طبیعی مجدداً در سه روز متوالی سه نمونه خون گرفته شد و به عنوان شاهد منظور گردید.

به گروه اول که قبلاً داروی ایزوفلوپریدون استات تزریق شده بود، داروی فنیل بوتازون، و به گروه دوم که قبلاً داروی فنیل بوتازون دریافت کرده بودند داروی ایزوفلوپریدون استات مطابق وضعیت قبل تزریق و خونگیری مشابه حالت قبل صورت گرفت. جهت اندازه گیری پارامترهای خونی هر بار به میزان ۵ میلی‌متر خون با حفظ اصول سترونی از ورید وداج توسط سرنگهای پلاستیکی یک بار مصرف گرفته و

هیستوگرام شماره ۱- مقایسه تغییرات روزانه تعداد گلبولهای قرمز خون (۱۰۰۰۰×) پس از تزریق دو داروی فنیل بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گاو. * اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۵ ** اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۱



در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری می‌گردید.

آزمایشات هماتولوژی بلافاصله پس از خونگیری در همان روز انجام می‌گرفت.

شمارش گلبولهای قرمز و سفید، هماتوکریت، هموگلوبین، MCHC, MCH, MCV توسط دستگاه شمارشگر هماتولوژی ۹۰۰۰ ساخت انگلستان صورت گرفت. پس از تهیه گسترش خون و رنگ‌آمیزی با رنگ گیمسا شمارش تفریقی گلبولهای سفید به صورت درصد صورت گرفت.

جهت اندازه گیری پارامترهای سرمی خون هر بار به میزان ۱۰ میلی‌لیتر خون با حفظ اصول سترونی از سیاهرگ وداج توسط سرنگهای پلاستیکی یک بار مصرف گرفته می‌شد و در لوله‌های آزمایش معمولی شسته شده با محلول سولفوکرومیک جهت جداسازی سرم و اندازه گیری پارامترهای مورد نظر جمع‌آوری می‌گردید.

پس از جدا کردن سرمها، اندازه گیری سدیم و پتاسیم به روش فلیم‌فتومتری[1]، اندازه گیری کلسیم به روش جذب اتمی، اندازه گیری فسفر به روش گلدن برگ و فرناندز، اندازه گیری کلسترول به روش کلروفریک، اندازه گیری BUN به روش دی‌استیل منوا کسیم و اندازه گیری گلوکز به روش ارتوتولوئیدین صورت گرفت (۱۲).

بعد از اتمام اندازه گیری پارامترهای مورد نظر، برای اطمینان از صحت اندازه گیریها، تعداد ۲۰ عدد از سرمها را به صورت تصادفی انتخاب نموده و با اتوآنالیزور[2] RA-1000 موجود در بیمارستان شهید فقیهی شیراز مقادیر پارامترهای مورد نظر اندازه گیری گردید. این مقادیر با مقادیر به دست آمده با روشهای بالا اختلاف معنی‌داری نداشت و بسیار نزدیک به هم بود.

به منظور تجزیه آماری اطلاعات به دست آمده از روش تجزیه پراش یک طرفه و جهت مقایسه میانگینهای روزهای مختلف با یکدیگر از آزمون دانکن استفاده گردید. طریقهٔ محاسبه تعیین درصد تغییرات فاکتورهای مورد مطالعه به صورت زیر است:

M_1 = میانگین میانگینهای ۱۰ گاو در طی ۱۲ روز آزمایش

M_2 = میانگین گاوهای شاهد

$$M_1 - M_2 = M$$

$$\text{درصد تغییر} = \frac{M \times 100}{M_2}$$

بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از تزریق دو داروی ایزوفلوپریدون استات و فنیل بوتازون به گاو و تغییرات خونی حاصله در جداول شماره ۱ و ۲ و هیستوگرامهای شماره ۱ تا ۵ خلاصه شده است. خلاصه درصد کاهش یا افزایش پارامترهای مختلف هماتولوژیک و بیوشیمیایی سرم در اثر تزریق دو داروی ایزوفلوپریدون استات و فنیل بوتازون به گاو در جداول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. هیستوگرامهای شماره ۱ تا ۶ تغییرات روزانه پارامترهای مختلف خون گاو را پس از تزریق دو داروی ضد التهاب استروئیدی و غیر استروئیدی مقایسه کرده‌اند.

تحلیل و تفسیر تغییرات ایجاد شده توسط ایزوفلوپریدون استات

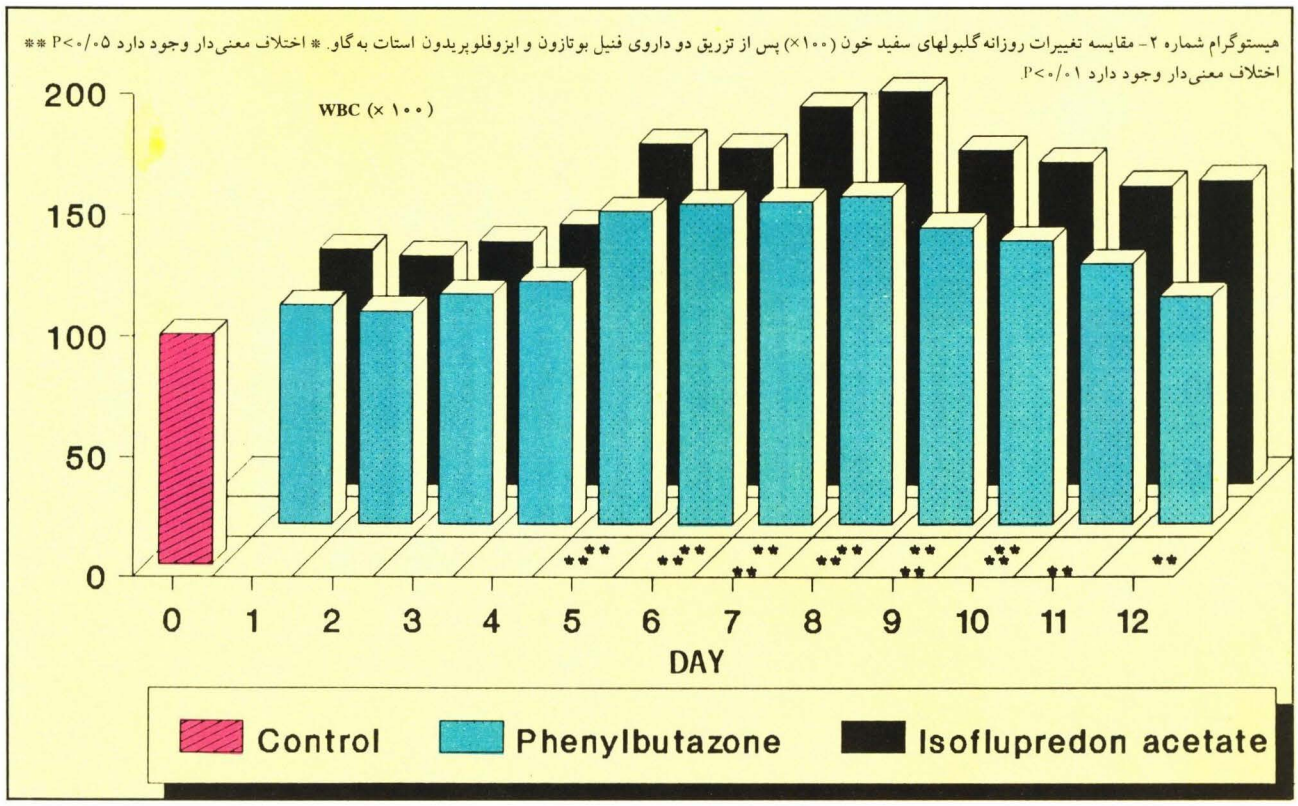
با توجه به نتایج به دست آمده از این بررسی تغییراتی که بر روی پارامترهای خون به دست آمده است عبارتند از افزایش کل گلبولهای سفید خون که در این بررسی افزایش معنی‌دار و شدیدی را نشان می‌دهند که تا آخرین روز خونگیری ادامه داشته است ($P<0/01$) درصد افزایش ۲۸/۱۶ درصد می‌باشد. میزان افزایش تعداد نوتروفیلها ۱۵۵/۴۱ درصد می‌باشد که این افزایش معنی‌دار است ($P<0/01$).

میزان کاهش تعداد لنفوسیتها ۱۵/۱۹ درصد می‌باشد ($P<0/01$) تعداد ائوزینوفیلها ۵۵/۲۲ درصد کاهش نشان می‌دهند که این کاهش معنی‌دار نیست ($P>0/05$).

تعداد مونوسیتها به میزان ۲/۸۷ درصد افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/01$).

Shalem و همکاران (۱۹۸۶) طی تحقیقی

هیستوگرام شماره ۲- مقایسه تغییرات روزانه گلبولهای سفید خون (×۱۰۰) پس از تزریق دو داروی فنیل بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گاو. * اختلاف معنی‌دار وجود دارد $P<0/05$ ** اختلاف معنی‌دار وجود دارد $P<0/01$.



تغییرات هماتولوژیکی را به دنبال استرسهای طبیعی و تجویز دگزامتازون نشان دادند (۵۲).

Bishop و همکاران (۱۹۶۸) لکوسیتوز را در اثر گلوکوکورتیکوئیدها گزارش کرده‌اند که این افزایش لکوسیتها در اثر نوتروفیلی بوده است این گزارش در مورد حیوانات غیر آبستن می‌باشد (۸).

افزایش به دو شکل ایجاد می‌شود:

۱- تسریع خروج نوتروفیلهای بالغ از مخازن مغز استخوان.

۲- کاهش خروج نوتروفیلها از خون به منطقه ملتهب.

این دو مرحله باعث طولانی شدن حیات نوتروفیل در خون می‌شود. در پاسخ به تزریق گلوکوکورتیکوئیدها استفاده بافتی از نوتروفیلها نیز کاهش می‌یابد. در این بررسی با نشان‌دار کردن گرانولوسیتها هجوم سلولهای بدون نشان را از مغز استخوان مشاهده کرده‌اند (۸).

Fauci و همکاران (۱۹۷۶ و ۱۹۷۹) نیز اعلام کردند که تجویز گلوکوکورتیکوئیدها روی تعداد و عمل گلبولهای سفید گردش خون اثر گذاشته و ایجاد نوتروفیلی، لکوسیتوز، لنفوپنی، مونوسیتوپنی و ائوزینوپنی کرده‌اند به علاوه این گروه علت افزایش نوتروفیلها را به دلیل کاهش تجمع آنها در مناطق ملتهب و افزایش خروج از ذخیره مغز استخوان دانستند (۱۸ و ۱۷).

همچنین Hay و همکاران (۱۹۷۸) در تحقیقی که بر روی قوچهای ۵-۴ ساله با تزریق داخل رگی دگزامتازون انجام داده‌اند ۷ روز بعد از درمان کاهش لنفوسیتها را ۵۹/۱ درصد معنی‌دار گزارش کردند ($P<0/05$) (۲۹).

Schillinger و Bucher (۱۹۸۱) اثرات تزریق داخل عضلانی دو نوع گلوکوکورتیکوئید را بر روی تابلوی خونی در گاوهای غیر آبستن مورد بررسی قرار داده‌اند. در این تحقیق همه حیوانات لکوسیتوز را نشان داده‌اند. به دنبال تزریق دگزامتازون بیشترین میزان لکوسیتوز مشاهده شده است که متوسط افزایش آن ۱۲۲ درصد بیشتر از شروع تزریق بوده است. به مدت ۷۰ تا ۹۶ ساعت بعد از آخرین تزریق دگزامتازون میزان گلبولهای سفید به مقدار اولیه برگشته است. میزان افزایش نوتروفیلها ۱۱۷-۹۴ درصد بوده است 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 ائوزینوفیل به صفر رسیده است (۵۳).

گلوکوکورتیکوئیدها اثر فوری در افزایش گلبولهای سفید خون دارند این افزایش بیشتر مربوط به افزایش نوتروفیلها می‌باشد. محققین مختلف کاهش خاصیت دیاپدز مویرگها و انتقال سلولها از مخازن ذخیره به خون را دلیل برلکوسیتوز می‌دانند (۱).

Magnuson (۱۹۸۷) با تزریق دگزامتازون طی ۱۰ روز در اسب و بررسی اثرات این دارو روی تابلوی خونی، کاهش سریع (۳۵-۵ درصد) تعداد کل لنفوسیتهای گردش خون را گزارش کرده است. در دومین روز حداقل مقدار لنفوسیت ایجاد شده و ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق به مقدار اولیه خود باز گشته است.

لکوسیتهای پلی‌مرفونوکلئر به میزان ۷۳-۴۹ درصد افزایش داشته‌اند و میزان مونوسیتها به میزان ۱۰-۵ درصد در روز دوم درمان افزایش نشان داده‌اند. لنفوسیتهای حیواناتی که با دگزامتازون درمان شده‌اند و در محیط آزمایشگاه عمل تقسیم میتوزیشان متوقف شده بود که این توقف در اثر گلوکوکورتیکوئیدها در گونه‌های مختلف متفاوت می‌باشد. برای مثال در موش با غلظت کم کورتیکوستروئیدها نه تنها سلولهای لنفوئیدی پاسخی به تقسیم میتوزی و پادگنهای وارده نمی‌دهند بلکه لنفوسیتها لیز هم می‌شوند و غدد لنفاوی تیموس نیز آتروفی می‌گردند. در حالی که در انسان و خوکچه هندی حتی در دوز بالای این داروها لنفوسیتها نسبت به لیز شدن مقاوم هستند (۴۳). علومی (۱۳۶۹) افزایش گلبولهای سفید و نوتروفیلها و کاهش مونوسیتها، ائوزینوفیلها و لنفوسیتها را متعاقب تزریق ایزوفلوپریدون استات در اسب گزارش کرده است (۱).

تزریق یک دوز کورتیزول در انسان کاهش لنفوسیتها، را به میزان ۷۰ درصد باعث شده است و لنفوسیتهای T کاهش بیشتری نسبت به لنفوسیتهای B از خود نشان داده‌اند (۲۳).

بعد از تزریق یک دوز گلوکوکورتیکوئیدها، غلظت نوتروفیلها در خون افزایش می‌یابد. در حالی که غلظت لنفوسیتهای T و B، مونوسیتها، ائوزینوفیلها و بازوفیلها کاهش می‌یابد. این داروها بر روی غلظت توزیع بافتی و عمل لکوسیتها اثر می‌گذارند. کاهش لنفوسیتها و مونوسیتها، ائوزینوفیلها و بازوفیلها در گردش خون به دلیل حرکت از بستر عروقی به بافت لنفاوی می‌باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها همچنین عمل لکوسیتها و ماکروفاژها را مهار می‌کنند و توانایی این سلولها در پاسخ به پادگنها و میتوژنها را کاهش می‌دهند (۲۴).

Edelstone معتقد است که ممکن است کاهش لنفوسیتهای خون در گوسفند در اثر توقف لنفوسیتها در خارج از عروق و در بافت غیرلنفوئیدی باشد. او و همکارانش طی بررسی و تزریق دگزامتازون به جنین گوسفند کاهش لنفوسیتها را در جنین مشاهده نکرده‌اند که دلیل آن را می‌توان عدم حساسیت لنفوسیتها به دارو دانست.

کاهش لنفوسیت در گونه‌های حساس امکان دارد ارتباطی با وجود گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر روی لنفوسیتها داشته باشند و امکان دارد که لنفوسیتهای جنین گوسفند فاقد محل گیرنده استروئیدی بر روی خود باشند (۱۶).

Ottolenghi و Barnett (۱۹۷۴) طی بررسی انجام شده در موش صحرایی دلیل ائوزینوپنی متعاقب تزریق گلوکوکورتیکوئیدها را تغییر در فعالیت آنزیم فسفریلاز B ذکر کرده‌اند. به دنبال تزریق دگزامتازون، میزان کمی آنزیم و فعالیت آن در مغز استخوان و بافتها افزایش یافته و افزایش ائوزینوفیلها در بافتها مشاهده می‌شود که این امر با کاهش ائوزینوفیلهای محیطی و تخریب احتمالی این سلولها همراه است. به نظر می‌رسد که توقف ترشح ائوزینوفیلها، کاهش ائوزینوفیلهای محیطی و مهاجرت ائوزینوفیلها از مغز استخوان به سایر بافتها دلایل اصلی بروز اثرات دگزامتازون باشند (۴۷).

گزارشات متفاوتی در مورد اثر گلوکوکورتیکوئیدها روی میزان مونوسیتها وجود دارد.

Fauci و همکاران (۱۹۷۹ و ۱۹۷۶) مونوسیتوپنی را گزارش کرده‌اند (۱۸، ۱۷).

Katzung نیز کاهش مونوسیتها را گزارش نموده است (۳۵).

Edelstone (۱۹۷۸) هیچ نوع تغییری در تعداد مونوسیتهای گوسفندان حامله مشاهده نکرده است (۱۶).

شاید بتوان تغییر در دوزهای مورد استفاده و فاکتورهای دیگری چون جنس، نژاد و گونه را دلیل این اختلافات دانست. در مطالعه جاری درصد مونوسیتها کاهش یافته ولی تعداد مطلق افزایش داشته و مونوسیتوز دیده می‌شود.

البته لازم به توضیح است که درصد، خام است و چیزی از آن استنباط نمی‌شود و آنچه مهم است و برای مقایسه باید استفاده شود مقدار مطلق است (۲).

گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش هموگلوبین و گلبولهای قرمز خون می‌شوند و در بیماری کوشینگ (افزایش کار غده فوق کلیوی) پلی‌سیتمی دیده می‌شود (۲۳).

با یک تزریق گلوکوکورتیکوئیدها، را افزایش موقتی در خونسازی به همراه افزایش تعداد گلبولهای قرمز خون مشاهده گردیده است.

تکرار تزریق باعث افزایش طولانی مدت تعداد گلبولهای قرمز می‌گردد.

ACTH نیز از طریق اثر روی قسمت قشری غده فوق کلیوی چنین افزایشی را نشان می‌دهد.

پیشنهاد شده که ممکن است در اثر تغییر متابولیسم بدن و افزایش احتیاج به اکسیژن که توسط استروئیدها ایجاد می‌شود چنین تغییری در اریتروسیتها ایجاد شود و اگر این دلیل افزایش گلبولهای قرمز باشد ممکن است به علت تأثیر روی اریتروپویتین نیز باشد (۱).

در یک بررسی که بر روی ۷ رأس اسب انجام شده میزان ۵۰ میلی‌گرم دگزامتازون تری‌متیل‌استات به مدت ۲ روز و ۲۵ میلی‌گرم در پنج روز بعد تزریق کرده‌اند. نتایج به دست آمده کاهش هماتوکریت، هموگلوبین و گلبول قرمز همراه لکوسیتوز نوترفیلی بوده است (۱).

علومی (۱۳۶۹) افزایش گلبولهای قرمز، هماتوکریت و هموگلوبین را پس از تزریق ایزوفلوپریدون استات در اسب گزارش کرده است (۱).

در موش فاقد غده آدرنال، تزریق پردنیزولون و متیل پردنیزولون تغییری در میزان هماتوکریت ایجاد

جدول شماره ۱- درصد کاهش یا افزایش پارامترهای مختلف هماتولوژیک در اثر تزریق دو داروی ایزفلوپریدون استات و فنیل بوتازون

پارامترهای هماتولوژیک	نام دارو	فنیل بوتازون	ایزوفلوپریدون استات
تعداد گلبولهای قرمز R.B.C.		-۴/۹۸ **	+۲۲/۱۹ **
تعداد گلبولهای سفید W.B.C		+۲۰/۸۵ **	+۲۸/۲۴ **
تعداد مطلق نوتروفیل Neu		+۰/۶۳ NS	+۱۵۵/۴۱ **
تعداد مطلق لنفوسیت Lymph		+۳۱/۹۲ **	-۱۵/۱۹ **
تعداد مطلق ائوزینوفیل Eos		+۱/۱۹ **	-۵۵/۲۲NS
تعداد مطلق مونوسیت Mono		+۱۳/۵۳ **	+۲/۸۷ **
هموگلوبین Hem		-۴/۳Ns	+۴۰/۰۶ **
هماتوکریت P.C.V		-۸/۸ Ns	۴/۲۷NS
حجم متوسط گلبولی M.C.V.		-۳/۹۸ **	-۱۱/۴۸ **
هموگلوبین متوسط گلبولی M.C.H.		-۰/۵۱ **	+۱۶/۷۴ **
غلظت هموگلوبین متوسط گلبولی M.C.H.C		+۴/۷۲ Ns	+۳۳/۴۶ **

افزایش : + کاهش : -

(P>۰/۰۵) اختلاف معنی‌دار وجود ندارد : Ns

(P<۰/۰۵) اختلاف معنی‌دار وجود دارد : *

(P<۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار شدید است : **

نکرده است اما در مصرف تری‌آمسینولون کاهش هماتوکریت معنی‌دار بوده است که این کاهش را به دلیل اثر عکس دارو بر روی خونسازی دانسته‌اند. در مطالعه مغز استخوان نیز کاهش فعالیت مشاهده گردیده است این بررسی در حالت مسمومیت تحت حاد با این داروها صورت گرفته است (۲۰).

از آنچه گفته شد چنین برمی‌آید که نتایج مختلفی در بررسی میزان گلبولهای قرمز، هماتوکریت و هموگلوبین توسط محققین مختلف به دست آمده است در بررسی جاری میزان گلبولهای قرمز و هموگلوبین افزایش معنی‌داری را نشان داده‌اند (P<۰/۰۱). ولی هماتوکریت تغییر معنی‌داری نداشته (P>۰/۰۵). علت عدم تغییر هماتوکریت داشتن خاصیت مینرالوکورتیکوئیدی ضعیفی است که ایزوفلوپریدون استات بر روی گاو دارد (۲۵) و این امر می‌تواند سبب احتباس نمک و آب در بدن گردد. نگهداری سدیم باعث نگهداری آب در بدن می‌شود. به دلیل افزایش حجم پلاسما خون رقیق گشته و در نتیجه تعداد گلبولهای قرمز در حجم معینی از خون کم شده و یا تغییری نمی‌کند.

MCV کاهش معنی‌داری را در این مطالعه نشان می‌دهد (P<۰/۰۱). حداقل آن نسبت به روز شاهد در روزهای ۶ و ۷ دیده می‌شود. اما این کاهش در محدودهٔ طبیعی تغییرات صورت می‌گیرد و حالت نورموسیتیک وجود دارد کاهش میزان MCV با توجه به افزایش تعداد گلبولهای قرمز قابل توجیه می‌باشد هر چند که P.C.V نیز افزایش یافته ولی میزان افزایش گلبولهای قرمز بسیار شدیدتر می‌باشد و این افزایش تعداد گلبولهای قرمز در حجم آن نیز تأثیر گذارده و آن را کاهش داده است. منتها این کاهش حجم در محدودهٔ طبیعی صورت می‌گیرد.

M.C.H. افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۱). تنها بین روزهای ۶ تا ۸ با روز شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود و در سایر روزها تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود و علت این امر افزایش همزمان تعداد گلبولهای قرمز و هموگلوبین در طول مطالعه می‌باشد.

غلظت هموگلوبین متوسط گلبولی، افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۱). و حداکثر مقدار آن بین روزهای ۶ تا ۹ است که این مقدار از حد طبیعی (۳۶-۳۰ g/dl) بسیار بالاتر است و اصطلاحاً هیپرکرومی وجود دارد.

Shalem معتقد است که کم خونی هیپرکرومیک یا کم خونی با افزایش مطلق هموگلوبین به جز در موارد اسفروسیتوز مشخص وجود ندارد. اما با توجه به این که در این مطالعه کم خونی وجود ندارد افزایش MCHC را می‌توان به دلیل افزایش مطلق هموگلوبین دانست.

تحلیل و تفسیر نتایج ایجاد شده توسط فنیل‌بوتازون

متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون تغییرات ایجاد شده عبارتند از افزایش کل گلبولهای سفید، افزایش تعداد مطلق لنفوسیتها، مونوسیتها و ائوزینوفیلها که به صورت بسیار شدیدی مشاهده شد. در این بررسی نوتروفیلها تغییر معنی‌داری را نشان ندادند.

PGE_2 به صورت موضعی جریان خون را به لایه مخاطی معده افزایش می‌دهد (۴). به علاوه تولید مخاط نیز توسط این ماده تشدید می‌گردد. همچنین PGE_2 میزان تولید اسید هیدروکلریک و ترشح پپسین را کاهش داده، ترشح مواد قلیایی را افزایش می‌دهد و به نظر می‌رسد که این ترکیب علاوه بر تنظیم ترشحات دارای نقش حفاظت سلولی نیز می‌باشد. حیواناتی که قبلاً توسط پروستا گلاندین‌ها تحت درمان قرار گرفته‌اند نسبت به آسیب‌های وارده توسط عوامل محرکی چون اتانول، اسید هیدروکلریک، کلرورسدیم، آب‌جوش و همچنین استرس مقاومت داشته‌اند. به‌علاوه پروستا گلاندین‌ها برای حفظ قوام مورفولوژیک مخاط دستگاه گوارش نقش اساسی دارند (۱۴، ۱۳). با توجه به نقش گفته شده برای پروستا گلاندین‌ها ممانعت از عمل این مواد توسط داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌تواند سبب آسیبهایی گردد.

Collins و Tyler (۱۹۸۵) اثرات فنیل بوتازون را بر روی ۹ رأس پونی مورد مطالعه قرار دادند این گروه علایم 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 نکروزه و زخم در دستگاه گوارش این پونیها وجود داشت.

در این مطالعه به ۶ رأس پونی علاوه بر فنیل بوتازون PGE_2 نیز داده شد. این گروه علایم کمبود پروتئین و آتروفی مخاط را نشان ندادند.

در این مطالعه کاهش لنفوسیتها و نکروز آنها در مرکز بافتهای لنفاوی مشاهده شد و علت آنرا نبودن PGE_2 در بافتهای لنفاوی به دلیل تأثیر فنیل بوتازون دانستند.

در این مطالعه کاهش ائوزینوفیلها احتمالاً به دلیل هجوم این سلولها به مخاط روده در پاسخ به آسیبهای بافتی و یا به طور ثانویه متعاقب آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها و مهاجرت به کناره عروق مشاهده گردید. این گروه افزایش PCV را متعاقب تجویز دارو به دلیل دهیدراسیون ناشی از اسهال و کاهش مصرف آب به دلیل افسردگی CNS دانستند.

به علاوه 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 (۱۳).

علومی (۱۳۶۹) افزایش گلبولهای سفید، کاهش نوتروفیلها و ائوزینوفیلها و افزایش لنفوسیت و مونوسیت را گزارش کرده است (۱).

Snow و همکاران (۱۹۸۱) دلیل هیپوپروتئینمی را در اسبهای درمان شده با فنیل‌بوتازون به دلیل از دست رفتن پلاسما از طریق دستگاه گوارش آسیب دیده دانستند. این مسئله می‌تواند افزایش PCV را نیز به دلیل افزایش غلظت خون توجیه نماید (۵۵).

Lees و همکاران (۱۹۸۳) افزایش غلظت خون را به دلیل از دست دادن پروتئین سرم ناشی از اختلالات دستگاه گزارش متعاقب تجویز فنیل‌بوتازون در اسب گزارش نموده‌اند. این گروه همچنین لکوسیتوز را در حیوانات تحت درمان مشاهده نموده و علت آن را عفونت احتمالی دستگاه گوارش دانسته‌اند.

لازم به تذکر است که این گروه از دوز پیشنهادی توسط کارخانه سازنده تجاوز نکردند (۳۹).

Higgins, Lees (۱۹۸۴) در یک بررسی نقش فلونکسین را که یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است بر تولید PGE_2 در اسب مورد بررسی قرار دادند.

این افراد گزارش کردند که این دارو ساخته شدن PGE_2 را مهار کرده و از این طریق ایجاد آسیب‌هایی در دستگاه گوارش و کاهش پروتئین خون را می‌نماید (۳۸).

اثر احتباس آب و نمک توسط فنیل‌بوتازون به

وسیله محققینی چون Feldman و همکاران (۱۹۷۶) Donn و همکاران (۱۹۷۷) و Hal و همکاران (۱۹۷۸) گزارش شده است. علت این اثر را خواص مشابه آلدوسترون برای این دارو و همچنین تداخل با سنتزپروستا گلاندین‌های کلیوی که اثر ضد ادراری آن را تشدید می‌کند، دانسته‌اند (۳۹).

علومی (۱۳۶۹) افزایش گلبولهای قرمز و هماتوکریت و هموگلوبین را متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون در اسب مشاهده نموده است که احتمالاً به دلیل بزرگ بودن طحال اسب می‌باشد (۱).

Read (۱۹۸۳) نکروز پاپیلای کلیوی و نکروز برجستگی مرکزی کلیه[3] را متعاقب تجویز فنیل‌بوتازون در اسب گزارش کرده است.

در همین گزارش آمده است که در بعضی از اسبها در اثر تجویز طولانی مدت فنیل‌بوتازون خون در ادرار دیده شده است (۴۹). دپرسیون مغز استخوان متعاقب تجویز فنیل‌بوتازون می‌شود و همین باعث نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و کم خونی می‌شود (۳۷).

Higgins, Lees (۱۹۸۷) گزارش کرده‌اند که مصرف فنیل‌بوتازون باعث کاهش معنی‌دار غلظت هموگلوبین می‌شود. همچنین کاهش جزئی تعداد کل گلبولهای سفید و نوتروفیلها را گزارش کرده‌اند (۳۷).

Traub و همکاران (۱۹۸۳) فنیل‌بوتازون را با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۲ تا ۴۲ روز به ۱۵ رأس کره اسب تزریق کرده‌اند. در تعدادی از کره اسبها افزایش شدید گلبولهای سفید و در تعداد دیگری افزایش در محدوده طبیعی دیده شد در تعدادی از کره اسبها انحراف به چپ جبران‌پذیر ملایمی[4] دیده شده است (۶۰)

در مطالعه جاری بعضی از یافته‌های غیر منتظره می‌باشد. افزایش شدید لنفوسیتها کاملاً با یافته‌ها و استدلال Collins و همکاران (۱۹۸۵) مبنی بر نکروز این سلولها در مرکز بافتهای لنفاوی به دلیل عدم وجود PGE_2 مغایر است (۱۳). اما با گزارش Snow و همکاران (۱۹۸۱) که افزایش لنفوسیتها و کاهش نوتروفیلها را اعلام نموده‌اند مطابقت دارد (۵۵). علاوه بر این تعداد لنفوسیتها در پایان آخرین روز خونگیری با روز شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد و بنا بر این احتمال عفونت مزمن رد می‌شود. در مطالعه حاضر کاهش گلبولهای قرمز خون مشاهده می‌شود که با توجه به اثرات ثابت شده فنیل‌بوتازون بر مغز استخوان این نتیجه منطقی به نظر می‌رسد.

در مورد M.C.V کاهش معنی‌داری مشاهده می‌شود و حداقل آن در روزهای ۹ و ۱۰ دیده می‌شود اما این کاهش در محدوده طبیعی تغییرات صورت می‌گیردو اصطلاحاً وضعیت نورموسیتیک (گلبولهای قرمز با حجم طبیعی) وجود دارد و با توجه به کاهش همزمان P.C.V و تعداد گلبولهای قرمز وجود وضعیت نورموسیتیک قابل توجیه است.

در مورد M.C.H کاهش معنی‌دار تنها بین روز شاهد با روز اول دیده می‌شود و در سایر روزها تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود علت این امر کاهش همزمان هموگلوبین و تعداد گلبولهای قرمز است.

M.C.H.C افزایش معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($P>0/05$) بیشترین افزایش روز اول تزریق است. اختلاف معنی‌داری بین روز شاهد با بقیه روزها دیده نمی‌شود بنابر این حالت نورموکرومیک وجود دارد.

کاهش همزمان هموگلوبین و هماتوکریت وضعیت نورموکرومیک را توجیه می‌کند.

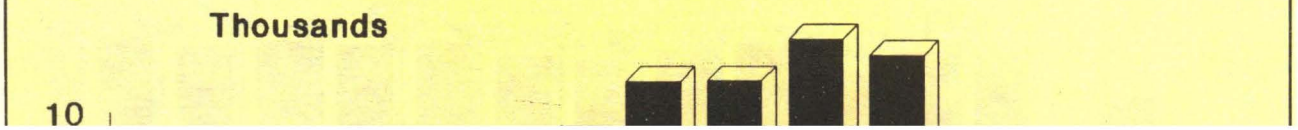
تحلیل تغییرات ایجاد شده توسط ایزوفلوپریدون استات

در این بررسی متعاقب تزریق ایزوفلوپریدون استات افزایش معنی‌داری در میزان سدیم و کاهش معنی‌داری در میزان پتاسیم و فسفر مشاهده گردید ولی کلسیم افزایش معنی‌داری نشان نداد (جدول شماره ۱).

Fielder (۱۹۵۹) بعد از تزریق پردنیزولون، فنیل‌پریدنیزولون و تری‌آمسینولون تغییری در میزان ترشح سدیم و پتاسیم مشاهده نکرد (۲۰)

Neff و همکاران (۱۹۶۰) گزارش نمودند که با تزریق ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم ایزوفلوپریدون استات به ازاء هر گاو به صورت خوراکی کاهش فسفر و پتاسیم و افزایش کلسیم و سدیم به وجود می‌آید که نتایج

هیستوگرام شماره ۳- مقایسه تغییرات روزانه تعداد نتروفیلهای خون پس از تزریق دو داروی فنیل بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گاو. * اختلاف معنی‌دار وجود دارد $P<0/05$ ** اختلاف معنی‌دار وجود دارد $P<0/01$.



گرفته شده در این بررسی با این گزارش مطابقت دارد. Neff افزایش سدیم را به علت افزایش باز جذب آن از توبولهای کلیوی می‌داند اما علتی برای افزایش کلسیم ذکر نکرده است. همچنین به علت افزایش دفع کلیوی پتاسیم و فسفر میزان این دو یون کاهش می‌یابد (۴۶).

Biglieri و همکاران (۱۹۶۸) به دنبال تزریق گلوکوکورتیکوئیدها هیپوکالمی مشخصی را گزارش نمودند و آن را به افزایش دفع کلیوی این‌یون ارتباط دادند (۷).

Toporek در همان سال بیان نمود که گلوکوکورتیکوئیدها اثر بسیار کمی بر روی متابولیسم آب و الکترولیتها دارند (۵۹).

George (۱۹۶۹) کاهش جایگزینی کلسیم در استخوانها و کاهش جذب روده‌ای کلسیم را به دنبال تزریق گلوکوکورتیکوئیدها گزارش نمود و همچنین افزایش سدیم خون را به علت احتباس سدیم نشان داد (۲۲). Scatt (۱۹۷۰) افزایش باز جذب توبولی سدیم و نگهداری نسبت Na:K در ماهیچه‌ها و مغز را نشان داد (۲۵). و همکاران (۱۹۷۰) به دنبال یک تزریق دگزامتازون در گوسفند تغییری در سدیم پلاسما مشاهده نکرد اما کاهش پتاسیم پلاسما را معنی دار دانسته است ($P<0/05$) (۵۱).

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 هیپرناترمی و هیپوکالمی می‌گردد را نشان داده است و آن را به خواص مینرالوکورتیکوئیدی کم کورتیزول نسبت داده است.

مطالعه وی با این بررسی مطابقت دارد، چون ایزوفلوپریدون استات نیز مانند کورتیزول اثر مینرالو-کورتیکوئیدی کمی دارد (۳۱).

Mulrow و Forman (۱۹۷۲) متعاقب ازدیاد گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان کمی افزایش سدیم پلاسما به علت باز جذب سدیم از توبولهای ابتدایی کلیه، پتاسیم خون و آلکالوز متابولیکی به علت دفع کلیوی پتاسیم، کاهش کلسیم به علت کاهش جذب روده‌ای و افزایش دفع کلیوی این یون را ذکر نموده است.

mohring و Haack (۱۹۷۸) گزارش کردند که اثرات ۴ دوز مختلف کورتیکوسترون بر روی سدیم و پتاسیم در موش بالغ به صورت افزایش باز جذب و احتباس سدیم می‌باشد که باعث افزایش سدیم خون شده که این افزایش معنی‌دار بوده است ($P<0/01$). و دفع کلیوی پتاسیم را نیز افزایش داده و در نتیجه پتاسیم خون کاهش می‌یابد و این کاهش نیز معنی‌دار بوده است ($P<0/0$) (۲۷).

Tompson (۱۹۷۱) اثر دکسافورت در نگهداری سدیم و از دست دادن پتاسیم را در دوز توصیه شده بسیار کم و جزئی دانسته است (۵۸).

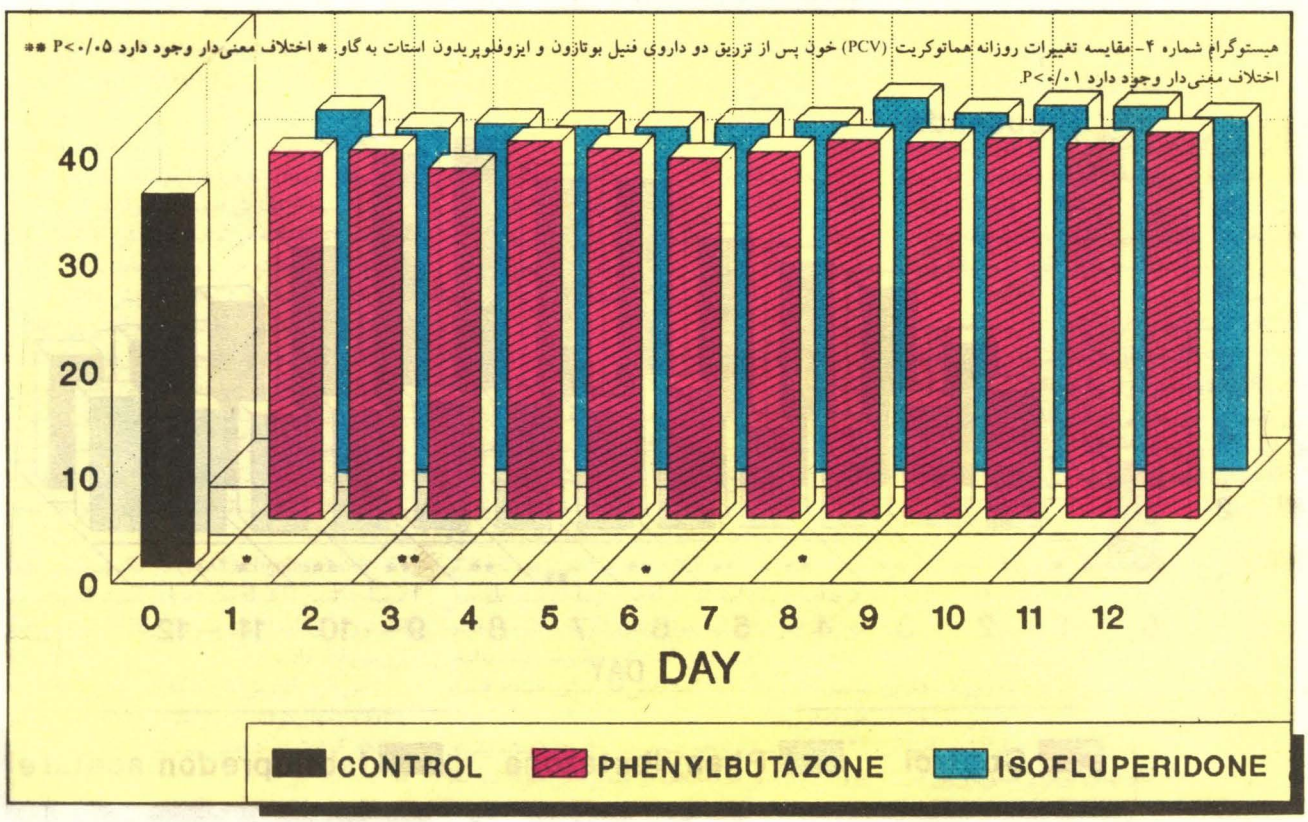
McDonald (۱۹۸۰) هیپرناترمی به علت احتباس سدیم، هیپرکالمی به علت افزایش دفع کلیوی پتاسیم، هیپرکلسمی به علت افزایش دفع کلیوی کلسیم و دمینرالیزاسیون استخوانها و استئوپوروز را به دنبال افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در بدن بیان می‌کند (۴۲).

Jones (۱۹۸۲) نتایج حاصل از این بررسی را تأیید کرده است (۳۲).

بدین صورت که بعد از تزریق ایزوفلوپریدون استات هیپرناترمی، هیپوکالمی و هیپرکلمسی ایجاد می‌گردد.

به علت اثر مینرالوکورتیکوئیدی ضعیف این دارو و باز جذب سدیم از توبولهای 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 پیکرپروتئینی استخوان و تخریب استخوانها با وجود این که جذب روده‌ای کلسیم به علت کاهش ویتامین D (کالسی تریول[5]) کاهش می‌یابد و دفع کلیوی افزایش پیدا می‌کند هیپرکلسمی به وجود می‌آید. همچنین به دلیل افزایش دفع کلیوی فسفر هیپوفسفاتمی ایجاد می‌شود. تمام مطالب فوق را Goodman, Gilman (۱۹۸۶) نیز تأیید نموده‌اند (۲۴). در این بررسی به دنبال تزریق ایزوفلوپریدون استات افزایشی در میزان کلسترول دیده می‌شود ولی این افزایش معنی‌دار نبوده است.

Mexine و Benjamin (۱۹۶۱) به دنبال کورتون



تراپی هیپرکلسترولمی مشخصی را ذکر کرده‌اند (۴۱). Coles (۱۹۸۶) نیز این مسئله را تأیید نموده است (۱۲).

ولی هیچ کدام علتی برای آن ذکر نکرده‌اند.

Carone (۱۹۷۳) ذکر کرده است که به دنبال افزایش گلوکوکورتیکوئیدها غلظت کلسترول تام سرم خون خرگوش تغییر نمی‌کند ولی فسفولیپید کاهش می‌یابد و ترشح VLDL از کبد نیز کم می‌گردد (۱۱).

گلوکوکورتیکوئیدها تولید و ذخیره چربیها را افزایش می‌دهند و به فراخوانی چربی از بافتهای دیگر در حیوانی که دچار فقر غذایی است برای تأمین انرژی کمک می‌کند و همین نقل و انتقال چربی بدن سبب افزایش اسیدهای چرب آزاد و کلسترول خون می‌شود (۳۳).

در این بررسی به دنبال تزریق ایزوفلوپریدون استات، گلوکز سرم به میزان ۵۳/۹۴ درصد افزایش معنی‌دار پیدا کرده است ($P<0/01$). Scott و همکاران (۱۹۷۶) به دنبال یک تزریق دگزامتازون در گوسفند افزایش گلوکز خون را مشاهده کرده‌که تا سه روز بعد از تزریق نیز گلوکز بالا بوده است (۵۴).

Anderson (۱۹۸۴) افزایش شاخص گلوکز توسط گلوکوکورتیکوئیدها را گزارش کرده که با نتایج این تحقیق مطابقت دارند (۵).

Sandrer و همکاران (۱۹۹۰) افزایش گلوکز خون را به میزان ۴۳ درصد بعد از تزریق گلوکوکوتیکوئیدها گزارش کرده‌اند (۵۰).

Sosaki و همکاران (۱۹۸۰) افزایش گلوکز خون را در اثر تزریق گلوکوکوتیکوئیدها گزارش کرده‌اند. در این گزارش ذکر شده که گلوکوکوتیکوئیدها هم در حیوانات نشخوارکننده و هم در غیر نشخوارکننده اثر مخالف با انسولین دارند (۵۶).

Wolf Sheimer و همکاران (۱۹۸۶) نیز افزایش غلظت گلوکز خون را متعاقب تزریق پردنیزولون گزارش کرده‌اند (۶۴). افزایش گلوکز خون از طریق افزایش گلوکونئوژنز، کاهش مصرف گلوکز توسط سلولها و افزایش فعالیت آنزیمهای سازنده گلوکز صورت می‌گیرد (۲۴).

در این تحقیق تغییری در BUN سرم در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات مشاهده نگردیده است. با وجود این که گلوکوکورتیکوئیدها کاتابولیسم پروتئینها را افزایش می‌دهند به نظر می‌رسد که باید BUN خون افزایش پیدا کند (۳۲). از طرفی گزارش شده است که از تعدادی از سگها که دچار هیپوآدرنوکورتیزیسم بوده‌اند مشاهده شده است (۱۸). در این مطالعه احتمالاً به دلیل در دسترس بودن فراوان آب برای حیوانات تغییری در BUN صورت نگرفته است. علومی (۱۳۶۹) نیز تغییری در میزان BUN در اثر تزریق ایزوفلوپریدون استات در اسب مشاهده نکرده است (۱).

تحلیل تغییرات ایجاد شده توسط فنیل‌بوتازون

در این بررسی به دنبال تزریق فنیل‌بوتازون کاهش معنی‌داری در میزان کلسیم و افزایش معنی‌داری در میزان سدیم و فسفر سرم خون مشاهده گردید اما افزایش پتاسیم معنی‌دار نبوده است (جدول شماره ۱).

Burns و همکاران (۱۹۵۵) نشان دادند که متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون با دوز پیشنهادی افزایش دفع کلیوی پتاسیم ایجاد نمی‌گردد ولی این دارو باعث احتباس سدیم و ایجاد ادم می‌گردد (۱۰).

Martin (۱۹۷۰) گزارش کرده که به دنبال تزریق سالیسیلاتها کاهش پتاسیم و افزایش سدیم ایجاد می‌شود (۴۰).

Kamerer (۱۹۷۵) احتباس سدیم به دنبال تزریق فنیل‌بوتازون را ذکر نموده است (۳۴).

Wiliamson و همکاران (۱۹۷۵) به دنبال تزریق فنیل‌بوتازون افزایش سدیم را نشان داده است (۶۵).

Wiliamson و همکاران (۱۹۷۷) ذکر نموده‌اند که فنیل‌بوتازون باعث کاهش ترشح و دفع کلیوی سدیم شده و ایجاد ادم می‌کند، و مکانیزم این کاهش مشخص نیست. ولی احتمالاً به دلیل انقباض و تنگ شدن عروق کلیوی می‌باشد که باعث کاهش جریان خون کلیوی می‌گردد (۶۳).

Snow و همکاران (۱۹۸۱) بعد از تزریق ۱۲ میلی‌گرم فنیل‌بوتازون به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۸ روز در پونی، کاهش مشخصی در میزان کلسیم و کلر خون مشاهده کرده‌اند. آنها با تزریق ۲ میلی‌گرم فنیل‌بوتازون دوبار در روز به مدت ۱۳ روز در اسب نژاد تروبرد اثری بر روی الکترولیتها ندیده‌اند. همچنین بادوز ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۶ روز در پونی کاهش مشخصی در پتاسیم و کلسیم ایجاد گردیده است (۵۵).

Brander (۱۹۸۲) در کتاب خود ذکر نموده است که هیپرناترمی به دلیل احتباس سدیم به دنبال تزریق فنیل‌بوتازون در انسان ایجاد می‌گردد (۹).

Pleas و همکاران (۱۹۸۳) نشان داده‌اند که در اسب بالغ درمان با فنیل‌بوتازون به میزان ۴/۴ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ روز افزایش سدیم، پتاسیم و فسفر و کاهش کلسیم را به دنبال دارد ولی هیچ کدام معنی‌دار نبوده است ($P>0/05$).

Taylor نیز در همین سال این مسئله را تأیید نموده است (۵۷).

از طرف دیگر Radwan و Abdou (۱۹۸۷) بعد از تزریق ۲ میلی‌گرم فنیل‌بوتازون روزانه به مدت ۶ ماه در اسب ۶ ساعت قبل از مسابقه هیچ گونه تغییرات بیوشیمیایی و هماتولوژیکی در خون مشاهده نکردند (۴).

Hansten (۱۹۸۷) کاهش دفع کلیوی سدیم بعد از تزریق فنیل‌بوتازون را گزارش نموده است (۳۵).

فنیل‌بوتازون با انقباض عروق کلیوی و احتباس سدیم باعث ایجاد هیپرناترمی و ادم مشخصی می‌شود که البته ادم در تزریق طولانی مدت مشاهده می‌شود (۴۹).

به دلیل کاهش پروتئینهای پلاسما بعد از تزریق این دارو میزان کلسیم خون کاهش می‌یابد. مقداری از این کاهش پروتئین‌های پلاسما را می‌توان به کاهش هورمونهای T_3 و T_4 نسبت داد. زیرا که درمان با فنیل‌بوتازون به مدت ۵ روز کاهش معنی‌داری در T_3 و T_4 ایجاد می‌کند. این مسئله را Morris و همکاران (۱۹۸۳) نشان داده‌اند (۴۴).

در ضمن حدود ۹۹ درصد دوز درمانی فنیل‌بوتازون به آلبومین پلاسما باند می‌شود و این مسئله نیز میزان پروتئین آزاد پلاسما را کاهش می‌دهد (۳۷).

به علت خواص مشابهی که فنیل‌بوتازون با آلدوسترون دارد موجب احتباس سدیم و آب شده و همچنین این دارو اثر هورمون آنتی‌دیورتیک را تشدید می‌کند (۱۵، ۱۹، ۳۶).

Snow و همکاران (۱۹۸۰) کاهش معنی‌دار پروتئین و آلبومین را به زخم دستگاه گوارش نسبت می‌دهند که متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون به مدت طولانی ایجاد می‌شود (۵۵).

Jamieson (۱۹۸۰) احتمال داده است که کاهش غلظت پروتئین سرم و به دنبال آن کاهش کلسیم بعد از تزریق فنیل‌بوتازون در موش به دلیل مهار سنتز کبدی آلبومین و پروتئینهای فاز حاد باشد (۳۳). فنیل‌بوتازون اثر معنی‌داری بر روی میزان پتاسیم خون ندارد و در اکثر بررسیها نیز این مسئله مورد تأیید قرار گرفته است (۴، ۳۷).

Lees و همکاران (۱۹۸۳) هیچ گونه تغییر معنی‌داری در میزان الکترولیتها به دنبال تزریق دوزهای مختلف فنیل‌بوتازون مشاهده نکرده‌اند. افزایش سدیم، پتاسیم و فسفر و کاهش کلسیم هیچ کدام معنی‌دار نبوده است (۳۹). هیپرفسفاتمی مشخصی که در این بررسی مشاهده گردید می‌تواند به دلیل آسیب کلیوی ناشی از دارو باشد که باعث احتباس فسفر می‌گردد و چون فسفر خون بالا می‌رود موازنه مینرالهای کل بدن به هم می‌خورد و بدن شروع به کم کردن کلسیم خون می‌کند و این خود دلیلی برای هیپوکلسمی نیز می‌باشد (۲). در این بررسی متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون کاهش معنی‌داری در میزان کلسترول سرم خون مشاهده نگردید.

Gilman و Goodman (۱۹۸۶) ذکر کرده است که سالیسیلاتها باعث کاهش لیپوژنز می‌شوند و غلظت اسیدهای چرب آزاد، فسفولیپید و کلسترول را به علت افزایش ورود و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در ماهیچه، کبد و سایر بافتها کاهش می‌دهند (۲۴). در این بررسی متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون BUN به میزان ۱۹/۰۴ درصد افزایش معنی‌دار داشته است ($P<0/01$).

با توجه به اثر فنیل‌بوتازون روی کاتابولیسم پروتئینها افزایش BUN خون توجیه‌پذیر است و نتایج به دست آمده با نتایج مطالعات Traub و همکاران (۱۹۸۳).

Lees و همکاران (۱۹۸۳)، Snow و Douglas (۱۹۸۳) و علومی (۱۳۶۹) مطابقت دارد (۱، ۳۹، ۵۵). در این بررسی متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون گلوکز سرم خون به میزان ۵/۷۷ درصد کاهش معنی‌دار داشته است ($P<0/05$).

برای توجیه کاهش گلوکز خون می‌توان گفت

جدول شماره ۲- درصد تغییرات پارامترهای بیوشیمائی سرم خون گاوهای مورد آزمایش پس از تزریق دو داروی ایزوفلوپریدون استات و فنیل بوتازون

پارامترمورد سنجش	فنیل‌بوتازون	ایزوفلوپریدون استات
Na^+	+ ٪۱/۵۷ **	+ ٪۰/۷۶ *
K^+	+ ٪۰/۵۷ (Ns)	- ٪۶/۵۱ **
Ca^{++}	- ٪۷/۴۲ **	+ ٪۷/۷۲ (Ns)
P	+ ٪۷/۰۵	- ٪۱۱/۸۰ **
کلسترول	- ٪۱۸/۵۷ (Ns)	+ ٪۱۰/۱۷ (Ns)

افزایش : +کاهش : -

با P<۰/۰۱ معنی‌دار می‌باشد: **

با P<۰/۰۱ معنی‌دار می‌باشد: *

معنی‌دار نمی‌باشد : Ns

فنیل‌بوتازون باعث کاهش اشتها، کاهش وزن و دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. همچنین این کاهش با گزارش Zicker (۱۹۸۹) مطابقت دارد (۶۶).

Zicker و همکاران (۱۹۸۹) کاهش جزیی در میزان گلوکز خون را متعاقب تزریق فنیل‌بوتازون با دوز ۴/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ روز گزارش کرده‌اند، البته میزان انسولین خون در این تحقیق تغییری نکرده است (۶۶).

پاورقی

1- Flame Photometry
2- Auto analyser
3- Renal medullary necrosis
4- Mild regenerative left shift
5- Calcitriol

منابع مورد استفاده

۱- علومی، محمدمهدی، ۱۳۷۰، مقایسه اثرات دو داروی ضد التهاب استروئیدی و غیراستروئیدی بر تابلوی خونی و B.U.N. اسب. پایان‌نامه دکترای دامپزشکی شماره ۳۲۰

۲- نظیفی حبیب‌آبادی، سعید، ۱۳۶۹، تفسیر بالینی شمارش لکوسیت‌ها در دامپزشکی، انتشارات دوره‌های تخصصی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

۳- نظیفی حبیب‌آبادی، سعید، ۱۳۷۰، کارکرد طبیعی پاراتیروئید و ناهنجاریهای آن، انتشارات دوره‌های تخصصی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران. شماره ۶.

4. Abdou, D.M., Radwan, Y.A., 1987, Phenylbutazone in equine sport medicine: Understanding the risks and precautions. vet. Med. J. 35(3) 387-399.

5. Anderson, L.; Olsson, T., 1989, The effect of two glucocorticoids on plasma glucose and milk production in healthy cows and the therapeutic effect in ketosis. Nord. vet. Med. 36: 13-18.

6. Anosa, V. O., Isoun, T.T., 1978, Haematological studies on domestic animal in Nigeria. I. Factor influencing the haematocrit of sheep and goat: ZbI. Vet. Med-A 25:640-646.

7. Biglieri, E.G., Slaton, P.E., Schambelan, M. and Kronfield, S.J., 1968,: Hypermineralocorticism. Am. J. Med. 45: 170.

8. Bishop, C.R., Athens, Athens, J. W., Boggs, D.R., Wanner, H. R., Cartwright, G.E., Wintrobe, M.M., 1968, Leucokinetic studies. XIII, A non steady state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone induced granulocytosis. J. Clin. Invest. (47)249.

9. Brander, p., 1982, Veterinary applied pharmacology and therapeutic 4th ed. Greyceathouse. London.

10. Burns, J.J., Rose, P.K., Goodwins, Rechenthal, J., Horning, E.C., and Brodie, B.B., 1955, Metabolic fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man. J. pharmacol. EXP. Ther. 113:481-489.

11. Carone, F.A.; Conn. M.D.; Rex,B., 1973, The year book of pathology and Clinical pathology. PP: 76-79.

12. Coles, E.H., 1986, Veterinary clinical pathology, 4th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

13. Collins, L.G. Tyler, D.E., 1985, Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: Description of the syndrome and its prevention with synthetic prostaglandin E_2, Am. J. Vet. Res. 48(8) 1605-1615.

14. Conlon, P.D.,1988, Non-steroidal drugs used in the treatment of inflammation. Vet. Clin. Nor. Am, S.A.P.: 18(6) 1115-1129.

15. Dunn. M.J. and Hood, V.L., 1977, Prostaglandins and the Kidney. Am. J. Physiol. 233f, 169-184.

16. Edelston, D., Mueller, Heubach, E.N., caritis, S.N., 1978, Effects of dexamethason on leukocyte count in pregnant sheep and fetal lambs. Am. J. Obs, Onco. 131: 677-681.

17. Fauci, A.S., 1979, In glucocorticoid hormone action, edited by Boxter, J.J. and Rousseau, G.PP: 465-499.

18. Fauci, A.S., Dale, D.C., Ballow, J.E., 1976, Glucocorticoid therapy: Mechanism of action and clinical consideration, Ann, Intern. Med. 84:309.

19. Feldman, D. and Couropmitree, C., 1976, Intrinsic mineralo-Corticoid agonist activity of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. J. Clin. Invest. 57: 1-7

20. Fielder, F.G., Hopp, E.J. Thomas, G.B. Tolksdrof, S., 1959, A study of the subacute toxicity of prednisolon, methylprednisolone and triamcinolon in dog toxicology and applied pharmacology (1) 305-314.

21. Gabriel, K.L., Martin, J.E., 1962, Phenylbutazone short term versus long term adminstration of throughbred and standard bred horses. J.A. V.M.A. 140: 337-341.

22. George, R., 1969, Essential of pharmacology. John A Beven, M.B. editor. PP: 359-361.

23. Goodman, L. S,; Gilman, A, 1980, The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. MacMillan publishing Co. Inc. New york, USA

24. Goodman, L.S.; Gilman. A., 1986, The pharmacological basis of therapeutics. 7the ed. Macmillan publishing Co. Inc. New York USA.

25. Grant, J.K., 1970, The action of steroid hormones. W.B. Saunders Com. Philadelphia.

26. Greedyke, R,M., Gradley, E.M. Swisher, S.N., 1965, on the effects of administration of ACTH and adrenocorticostroids on erythrocytosis, J. Clin, Invest. 44: 746-753.

27. Haack, D.; Mohring. J.; Mohring, B., 1978, Comprative study on development of corticosterone and DOCA hypertension in rats. Am. J. physiol., 233-403.

28. Hall, W. J.; Hensey, O.J., O´neill, P. and Sheehon, J.D., 1978, A bilateral antidioresis to renal artery infusion of prostaglandin E_2. in dogs treated with phenylbutazone. J. physiol. 281: 1-13.

29. Hay, J.B., Mad docks, I.G., Mill, S.C., 1982, Effect of three dipilatory agent dexamethasone, Mimosine and W.S. (4-aminephenoxy) pently phtalmide on white blood counts in sheep Aust. Vet. J. 59, 2:60

30. Higgins, A.J., Lees, p., 1984, Arachidonic acid metabolites in corrogeanin induced equine inflammatory exudate. J. Vet. Pharmacol, therap. 7: 65-72.

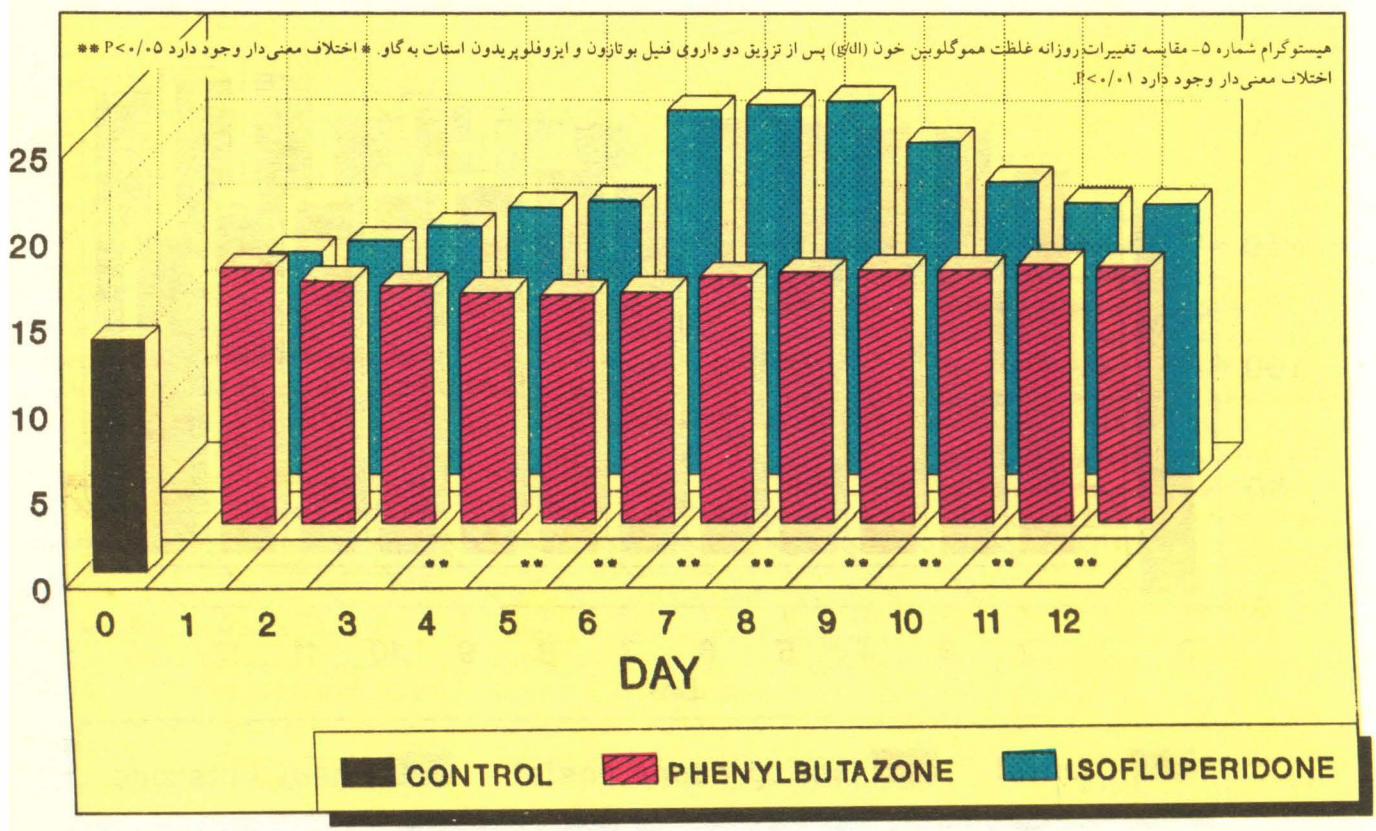
31. Horrobin, D.F., 1971, Essential biochemistry, endocrinology and nutrition. M.T.P. Comp. L.T.D. PP: 86-87.

32. Jones, L.M., 1988,. Veterinary pharmacology and therapeutics 6th ed. The Iowa state University. Press, Ames.

33. Jamieson, J.C. and Kutryk, M., 1980, Studies of the effect of phenylbutazone and salycylate on the rats of synthesis of albumin

115: 296-300.
46. Neff, E., 1960, Effect of high dosesof 9-Fluroprednisolone acetate 1. M. on blood glucose, serum minerals and milk production of normal dairy cows. J. Dairy Sci, 43: 553.
47. Ottolenghi, A., Barnett, H.D., 1974, The effect of drugs on the eosinophilic leukocyte population of rat tissue. I. Dexamethasone J. of pharmacol and Exp Therapeutics. 189(2) 303-310
48. Pleas, R.F. S.; Creed. E.E.L.; Gerring, P. W.; Gould, D. J.; Hamphreys, T.E. Maltho andMichell, A.R.; Taylor., J.B., 1983, Biochemical and haematological effects of P.B.Z. in horse. Eq. vet. J. 15(2).
49. Read, W.K., 1983, Renal medullary crest necrosis associated with pheylbutazone therapy in horse. Vet. Pathol. 20: 662-669.
50. Sandner, N.; Stongassinger, M.; Giesecke, D., 1990, On the action of a glucocorticoid on glucose metabolism of pygmy goats. J. Vet. Ned. A. 37: 35-44.
51. Scatt, D.P., 1970, A Clinicn´s views on the use and misuse of phenylbutazone, Equine. Vet. J. 4: 63-65.
52. Schalm, O.W., Nemi, C.J., 1986,: 158-176.
40. Nartin, T.J., 1970, The pharmacologic interactions with laboratory test volves, August, 596. Burnhomthorpe, Etobiocoke, antasia, Canada.
41. Maxine, M.; Benjamin, B.S., M.S., 1960, Outline of vet clinical path. 2nd ed. pp: 131-132 The Iowa State Univer. Press. U.S.A.
42. McDonald, L.E., 1980, Veterinary endocrinology and reproduction. 3rd ed. philadelphia. Lea & Febiger.
43. Mognuson, S., Travis, B.A., McGuire, C. Banks, K. L., Parrymon E., 1978, In vitro and vivo effects of corticosteroid on prepheral blood lymphcytes from ponies. Am. J. Vet. Res. 39(3) 393-398.
44. Morris, D. D., Garcia, M., 1983, Thyroid stimulating hormon: responses test in healthy horses and effect of phenylbutazone on equine thyroid hormones. Am. J. of Vet. Res. 49(3) 503-507.
45. Murray, R.D., Nutter, W.T., Wilman, S. Harter, D.B., 1984, Induction of parturition in cattle using dexamethasone and prednisolone. Economic performance and disease incidence after treatment. Vet. Rec. and acute phase-acid glycoprotein by rat liver slices. Biochem. Med. 23:293-301.
34. Kamerer, W.H., 1975, Drugs of choice. The C.V. MOSBY Com. PP:493.
35. Katzung, B.G., 1989, Basic and clinical pharmacology. 4th ed. prentice Hall international (U.K.) Limited, London.
36. Lees, P., Ayliffe, T., Tayler, J.B.O. Maitho, T.E., 1987, Pharmacokinetics of rfenylbutazone in adult cattle following intravenous intramascular and oral administration. Br. J. Pharma. Vol 92. proceeding supplement: 604.
37. Lees P., Higgins, A.J., 1987, Physiological, biochemical and haematological effects on horses of a phenylbutazone paste. Vet. Rec, 121: 56-60.
38. Lees, P., Higgins, A., 1984, Clinical pharmacology and thrapeutics uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. Equine-Vet. J. 17(2) 85-96.
39. Lees, P., Creed, R. F.S., Gerring, E.E., Gould, P.W. Humphreys, D.J. Maitho, T.E. Michell, A.R. and Taylor, J.B., 1983, Biochemical and haematological effects of phenylbutazone in horses. Equine Vet. J. 15:

هیستوگرام شماره ۵- مقایسه تغییرات روزانه غلظت هموگلوبین خون (g/dl) پس از تزریق دو داروی فنیل بوتازون و ایزوفلوپریدون اسبات به گاو. * اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۵ ** اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۱



ش ۲۷/ت ۷۴

M.D., 1986, Effects of prednisolone onglucose tolerance and insulin secretion in the dog. Am. J.vet. Res. 47(5) 1011-1014.
65. Young, D.S. Pestaner, L.C., and Gibberman, .V, 1975, Effects of drug on clinical laboratory tests. Clin. Chem, 21: 10.
66. Zicker, S.C.; Brumbaugh, G.W., 1989, Effects of phenylbutazone on glucose tolerance and on secretion of insulin in healthy geldings. Am. J. Vet. Res. 50(5) 743-745.
58. Thompson, S.W., Sparana, B.M., Piener. R.M., 1971, Vacudes in the hepatocyte of cortison treated dogs. Pathologyand Histology studies. Am. J. Pathol. 53: 135-148.
59. Toporek, Milton, 1968, Basic chemistry of life. A.C.C. Comp. PP: 539-559.
60. Traub, J.L., Gallina, A.M., Grant, B.D. Reed, S.M., Gavin, P.R. and Paulsen, L.M., 1983, Phenylbutazone toxicosis in the foal. Am. J. Vet. Res. 44: 1410-1418.
61. Williams, R.J., Smith, J.A. Boudinot, F.D., Knight A.P., 1990, Pharmacokinetics of Phenylbutazone given intravenously or orally in mature holstein bulls. Am. J. Vet. Res. 51(3): 367-370.
62. Williams R.J. Boudinot, F.D., Smith, J.A., Kinght, A.P., 1990, Pharmacokinetics of Phenylbutazone in mature holstein bulls: steady state Kinetics after multiple oral dosing. Am. J.Vet. Res. 51(3): 371-375.
63. Williamson, H.E. and William. A.B., 1977, Phenylbutazone induced decrease in renal blood flow. Department of pharmacology. College of Medicine, Univer. of Iowa, Iowa City, Iowa, U.S.A.
64. Wolfsheimer, K.J.; Flory, W.; Willams, Veterinary hematology, 4th ed. Lea & Febiger. Philadelphia.
53. Schillinger, D., Bucher, W., 1981, Influence corticotrophin and other glucocorticoids on the blood picture of cattle. Tierarztliche Umschau. 35(10) 651-656. Veterinary Bulletin Abstract. 51(5) 2785.
54. Scott, D.; Robinson, J.J., 1976, Change in the concentration of urea, glucose and some mineral elements in the plasma of the ewe during induced parturition. Res. in. Vet. Sci. 20: 346-347.
55. Snow, D. H., Douglas, T.A., Thompson, H., Parkins, J.J. and Holmes, P.M., 1981, Phenylbutazone toxicosis in equine: A biochemical and pathophysiological study. Am. J. Vet. Res, 42: 1754-1759.
56. Sosaki, Y.; Moriya, K.; Hamada, H., 1980, Effects of glucocorticoid treatment and/or adrenalectomy on the changes of plasma glucose and NEFA levels after insulin injection in sheep. Jon. J. zootech. Sci. 52. (11). 780-788.
57. Taylor, A., 1983, Biochemical and haematological effects of phenylbutazone in horse. Equine. Vet. J. 15(2).

هیستوگرام شماره ۶- مقایسه تغییرات روزانه میزان کلسترول سرم خون (mg/dl) پس از تزریق دو داروی فنیل بوتازون و ایزوفلوپریدون استات به گاو. * اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۵
** اختلاف معنی‌دار وجود دارد P<۰/۰۱.