مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۸۷، دوره ۶۳، شماره ۴، ۲۲۰ - ۲۱۵

بررسی اثر تجویز خوراکی آیورمکتین بر برخی پارامترهای هماتولوژی و بیوشیمیایی خون الاغ (اکووس آسینوس)

خلیل بدیعی[1]* اردوان نوروزی اصل[2] مهرداد پورجعفر[1] بهروز نیک احوال[3] فرانک ابنا رودحله[1]

۱)گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.
۲)دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد کازرون، کازرون - ایران.
۳)گروه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، بجنورد - ایران.

(دریافت مقاله: ۱۸ مهر ماه ۱۳۸۵، پذیرش نهایی: ۹ آذر ماه ۱۳۸۴)

چکیده

پنج رأس الاغ نر انتخاب و داروی آیورمکتین با دوزهای ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹ mg/kg بصورت خوراکی به مدت چهارده روز تجویز شد. قبل از تجویز در روز صفر اولین نمونه خونی به عنوان نمونه کنترل منظور گردید. پس از تجویز دوزهای مختلف، نمونه‌های بعدی در روزهای یک، دو، سه، هفت و چهارده نیز گرفته شد. . افزایش میزانهای AST و LDH سرم در دوزهای ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹ در روزهای هفت و چهارده و میزان ALP و BUN سرم در هر سه دوز در روز چهارده بصورت معنی‌دار مشاهده گردید ($p<0/05$) میزان آلبومین، کراتینین، گلوکز، پروتئین تام، فسفر، کلسیم، هموگلوبین، هماتوکریت، MCH، MCHC، MCV، درصد نوتروفیل، ائوزینوفیل، مونوسیت، لنفوسیت و شمارش پلاکت‌ها از نظر آماری تغییر معنی داری را نشان نداد ($p>0/05$) با توجه به درجه اطمینان دارو و عدم ایجاد اثرات سوء کلینیکی، هماتولوژیک و بیوشیمیایی در تجویزهای کوتاه مدت، این دارو را می توان بصورت خوراکی در الاغ تجویز نمود.

واژه‌های کلیدی: آیورمکتین، خون، هماتولوژی، بیوشیمی، الاغ.

مقدمه

بررسی تأثیرات مختلف داروهای ضد انگلی بر روی حیوانات گوناگون و فیزیولوژی بدن آنها راه را برای استفاده مؤثرتر از این داروها هموار می‌سازد. مطالعات متعدد نشان داده است که برخی داروهای ضد انگلی تأثیرات گوناگونی را بر ارگانهای بدن به جا می‌گذارند (۱،۱۹). آیورمکتین به عنوان یک داروی ضد انگلی با طیف وسیع فعالیت بر علیه انواع انگلهای داخلی و خارجی در دامپزشکی استفاده بسیار زیادی دارد. این دارو ترکیبی از گروه اورمکتینهاست که بر روی بسیاری از مراحل نابالغ و بالغ انگلها در انسان، اسب، گاو، گوسفند، بز، خوک، سگ، گربه، شتر و طیور اثر دارد (۲۲، ۱۱، ۹، ۱). میزان تجویز این دارو در اسب بعنوان یک تک سمی ۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی بوده و بر علیه بسیاری از کرمها مؤثر می‌باشد (۱۹، ۱). در مورد کاربرد خوراکی آیورمکتین که در اسبها معمول می‌باشد، در الاغ گزارشی و جود ندارد. الاغ، حیوانی تک سمی است که در برخی مناطق خصوصاً مناطق روستایی کشور برای کارهای فیزیکی جایگزین اسب شده است. بررسی تغییرات احتمالی فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی پس از مصرف خوراکی این دارو در دوزهای مختلف، راه را برای استفاده بهتر از این دارو در این نوع حیوان فراهم می‌سازد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات احتمالی فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی سرم الاغ پس از تجویز خوراکی آیورمکتین در میزانهای تجویزی مختلف می باشد.

مواد و روش کار

تعداد پنج رأس الاغ از نژاد بومی با سن ۶±۲۰ ماه و وزن ۲۰±۱۸۴ کیلوگرم و همگی جنس نر انتخاب و مورد معاینات درمانگاهی قرار گرفتند و پس از حصول اطمینان از سلامتی الاغ‌ها، هر یک از آنها توسط شماره‌ای مشخص و در جایگاه ویژه‌ای به مدت دو هفته نگهداری شدند. قبل از انجام آزمایش‌ها حیوان‌ها به مدت سه روز تحت شرایط یکسان و کنترل شده (از نظر عوامل محیطی و تغذیه‌ای) نگه داشته شده و سپس نمونه‌های خون جهت اندازه‌گیری فاکتورهای مورد نظر در روز صفر، به عنوان شاهد گرفته شد. برای این منظور از ورید وداج با رعایت اصول آسپسی و با استفاده از سرنگ و سر سوزن یکبار مصرف خونگیری به عمل آمد. یک نمونه خون در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA و یک نمونه خون دیگر نیز جهت تهیه سرم در لوله‌های ساده بدون ماده ضد انعقاد، جمع‌آوری گردید و گسترش خونی جهت رنگ‌آمیزی گیمسا و شمارش تفریقی سلولهای خونی تهیه شد. سپس نمونه‌ها بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شده و لوله‌های فاقد ماده ضد انعقاد در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۷ دقیقه قرار داده شدند. سرم‌های جدا شده جهت اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی تا زمان آنالیز در دمای ۲۰- درجهٔ سانتیگراد نگهداری شدند. پس از خونگیری در روز صفر، ۲۴ ساعت بعد، تجویز داروی آیورمکتین به صورت خوراکی به میزان ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهارده روز برای هر پنج رأس الاغ آغاز گردید و خونگیری در روز یک تجویز در ساعت مشخص (ساعت ۹ صبح) صورت گرفت. دومین نمونه خونی ۲۴ ساعت پس از اولین تجویز و سومین مرحله خونگیری ۳۶ ساعت بعد از تجویز اولین دوز در ساعت مشخص انجام پذیرفت. نمونه‌های خونی بعدی در روزهای هفت و چهارده تجویز دارو تهیه شده و نتایج حاصل از اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی شامل AST، LDH، BUN، آلبومین، کراتینین، ALP، گلوکز، پروتئین تام و

*)نویسنده مسؤول: تلفن: ۰۷۱۱-۲۲۸۶۹۵۰ نمابر: ۰۷۱۱-۲۲۸۶۹۵۰ Email: badiei@shirazu.ac.ir

عناصر فسفر و کلسیم و نیز فاکتورهای خونی شامل هموگلوبین، هماتوکریت، MCV، MCH، MCHC، نوتروفیل، لنفوسیت، منوسیت، ائوزینوفیل، پلاکت، تعداد گلبولهای قرمز و سفید ثبت گردید. پس از اتمام دو هفته، تجویز دارو قطع شده و به مدت دو هفته به حیوانات مورد آزمایش استراحت داده شد. قابل ذکر است که در طی این دو هفته استراحت، حیوانات همچنان تحت مراقبت و معاینات درمانگاهی قرار داشتند. پس از گذشت دو هفته زمان استراحت، تجویز دارو در دوز دوم یعنی ۰/۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهارده روز آغاز گردید و به همان ترتیب قبل عمل شد. و پس از این دوره مجدداً دو هفته استراحت در نظر گرفته شد. سپس دوز سوم تجویز خوراکی دارو به میزان ۰/۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آغاز شد و مانند قبل، نمونه‌ها تهیه شده و مورد آنالیز هماتولوژیک و بیوشیمیایی قرار گرفتند. هماتوکریت با استفاده از روش سانتریفیوژ در لوله‌های موئین مخصوص (میکروهماتوکریت) اندازه‌گیری شد. شمارش گلبولهای قرمز خون با استفاده از لام هموسایتومتر صورت گرفت. حجم متوسط گلبول قرمز (MCV) بر حسب فیمتولیتر و متوسط هموگلوبین گلبولهای قرمز (MCH) بر حسب پیکوگرم و درصد متوسط هموگلوبین گلبولهای قرمز (MCHC) براساس فرمول بر حسب درصد بدست آمدند. شمارش گلبولهای سفید با استفاده از پیپت‌های شیشه‌ای، لام هموسیتومتر و میکروسکوپ صورت گرفت. برای شمارش تفریقی گلبولهای سفید با استفاده از گسترش‌های رنگ آمیزی شده با بزرگنمایی بالا، ۱۰۰ عدد از گلبولهای سفید شناسایی و بر پایهٔ نوع آنها، رده‌بندی شدند. شمارش پلاکت‌ها به صورت دستی با لام هموسایتومتر و محلول اکسالات آمونیوم به عنوان رقیق کننده صورت گرفت. در تهیه نمونه‌های خونی با مادهٔ ضد انعقاد در این مطالعه از مادهٔ ضد انعقاد انتخابی برای شمارش پلاکت‌ها یعنی EDTA استفاده شد. همچنین با استفاده از روش رنگ سنجی سیان مت هموگلوبین غلظت هموگلوبین نمونه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت(۸). میزان فسفاتاز قلیایی(ALP) با استفاده از اندازه‌گیری شدت رنگ حاصل از تبدیل پارانیتروفنیل در حضور آلکالین فسفاتاز در PH قلیایی به پارانیتروفنوکساید با استفاده از جذب نوری بدست آمد. میزان AST به روش ریتمن و فرانکل اندازه‌گیری شد. میزان BUN با استفاده از روش دی استیل مونوکسیم، میزان LDH با استفاده از روش رنگ‌سنجی و استفاده از پیروات به عنوان سوبسترا اندازه‌گیری شد. میزان کراتینین با استفاده از واکنش ژافه بدون رسوب‌گذاری و میزان آلبومین به روش کالری متری روش(BCG) اندازه‌گیری شد. گلوکز نیز به روش ارتو-تولوئیدین در سرم نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. میزان کلسیم به روش مستقیم کمپلکسومتریک با ارتوکرزول فتالئین و میزان فسفر معدنی موجود در سرم از طریق واکنش با آمونیوم مولیبدات در محیط اسیدی و ایجاد رنگ اندازه‌گیری شد. میزان پروتئین تام سرم خون به روش بیوره اندازه‌گیری شد(۴). صحت اندازه‌گیری‌ها با استفاده از سرم کنترل راندوکس ارزیابی شد. در موارد استفاده از روش رنگ سنجی، اسپکتروفوتومتر (Plus ,England Pharmacia ,LKB .Ultrospec) به کار رفت.

در مقایسهٔ تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک روزهای مختلف در هر کدام از دوزهای تجویزی دارو از روش آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری و در مقایسهٔ تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک ناشی از تجویز دوزهای مختلف دارو در روزهای یکسان از روش آنالیز واریانس یکطرفه و تست دانکن با سطح معنی‌دار ($p<0/05$) استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS Ver 11.5 انجام گردید.

نتایج

نتایج بدست آمده از اندازه‌گیری فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی مورد نظر پس از انجام محاسبات آماری در جداول ۱و۲ ذکر شده است. افزایش میزان AST در دوزهای ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روزهای هفت و چهارده به صورت معنی‌دار مشاهده گردید($p<0/05$) میزان ALP در دوزهای ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز چهارده افزایش معنی‌دار وجود داشت($p<0/05$) در هر سه دوز تجویزی دارو در روزهای هفت و چهارده افزایش معنی‌داری در میزان LDH دیده شد ($p<0/05$) میزان BUN در روز چهارده در دوزهای ۰/۲، ۰/۶ و ۰/۹ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افزایش معنی‌داری را نشان داد($p<0/05$) میزان آلبومین، کراتینین، گلوکز، پروتئین تام سرم، فسفر، کلسیم، هموگلوبین، هماتوکریت، MCH، MCHC، MCV، درصد نوتروفیل، ائوزینوفیل، مونوسیت، پلاکت و لنفوسیت از نظر آماری تغییرات معنی داری را نشان ندادند($p>0/05$). در مقایسه دوزهای مختلف تجویز دارو در روزهای یکسان در میزان AST سرم در روزهای هفت و چهارده دوز ۰/۶، ۰/۹ میلی گرم به ازا هر کیلوگرم در مقایسه با دز ۰/۲ به ازا هر کیلوگرم افزایش معنی‌داری دیده شد ($p<0/05$). این تغییرات در مورد LDH سرم در روز چهارده قابل مشاهده بود ($p<0/05$). در مورد سایر فاکتورهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود($p>0/05$).

بحث

آیورمکتین داروی ضد انگلی وسیع الطیفی بوده و آگونیست گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) می باشد(۲). گابا میانجی عصبی است که از پایانه‌های عصبی نخاع، مخچه، هسته‌های قاعده ای و بسیاری نواحی قشر مخ ترشح می‌شود (۳،۱۵). مطالعه حاضر نشان می دهد که فعالیت ضد انگلی آیورمکتین در دوزهای تجویزی یاد شده تأثیر ناچیزی روی برخی از فعالیت‌های ارگانهای مختلف بدن الاغ دارد. تغییرات ازت اوره خون (BUN) از مهمترین تغییراتی است که در رابطه با آیورمکتین در این بررسی مشاهده گردید (جدول۱). این افزایش با مطالعه Herd و همکاران در سال ۱۹۸۵ روی اسب مطابقت دارد، اما آنها دلیل این افزایش را ذکر نکردند(۱۰). در مطالعه ای که Remez و همکاران در سال ۱۹۸۹ در گوسفند انجام داده‌اند تغییراتی در متابولیسم نیتروژن و پروتئین سرم به علت تجویز آیورمکتین مشاهده نشده است(۲۰). علت این گزارش‌های متفاوت ممکن است در

جدول۱- میانگین تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی سرم: AST، ALP، LDH، آلبومین (A16)، کراتینین، BUN Crea، گلوکز (GLC)، پروتئین تام (TP) فسفر (P_i) و کلسیم (C_a) در دوزهای مختلف تجویز داروی آیورمکتین (Mean±SD). *در هر ردیف مقادیر میانگین‌ها از لحاظ آماری نسبت به روزهای قبل (صفر، یک، دو و سه) تفاوت‌معنی‌دار نشان می‌دهند ($p<۰/۰۵$). مقادیر میانگین‌ها در هر ستون (در مورد هر پارامتر) با حروف بالانویس غیر یکسان تفاوت‌معنی‌دار نشان می‌دهند ($p<۰/۰۵$).

جدول	میزان دارو (mg/kg)وزن بدن	روز صفر	روز یک	روز دو	روز سه	روز هفت	روز چهارده
AST (Iu/l)	۰/۲	۳۲۰/۲±۲۳	۳۱۹/۵±۲۳	۳۲۵/۵±۲۵	۳۲۶±۲۷	۴۰۸/۳±۲۹ *a	۵۰۱±۳۰ *a
	۰/۶	۳۲۵/۳±۲۳	۳۲۵±۲۳	۳۲۳±۲۷/۹	۳۲۵±۲۷	۴۳۲±۲۶ *b	۵۱۲±۲۹/۵ *b
	۰/۹	۳۳۶/۹±۲۹	۳۳۷±۲۹	۳۳۶±۲۸/۸	۳۳۲±۳۰	۴۳۰±۳۱/۵ *b	۵۱۱±۳۲/۱ *b
ALP (Iu/l)	۰/۲	۱۵۳/۸±۲۳/۱	۱۵۳/۲۵±۲۳/۱	۱۴۵/۱±۱۷/۱	۱۴۷/۴۵±۱۸/۵	۱۵۲/۸±۱۹/۵	۲۳۰/۴۵±۲۶/۳
	۰/۶	۱۶۰±۲۴	۱۵۹/۲± ۲۴/۵	۱۴۸/۱±۲۶	۱۴۳/۱±۲۸/۲	۱۶۰/۵±۲۵	۲۱۲±۲۶/۸ *
	۰/۹	۱۶۳±۲۵	۱۶۲/۵±۲۵	۱۵۱±۲۸/۵	۱۶۵±۲۹/۱	۱۵۹±۲۳/۱	۲۳۹/۸±۲۷/۹ *
LDH (Iu/l)	۰/۲	۱۲۵/۷±۲۰	۱۲۵/۲±۲۰	۱۲۵/۹۵±۲۰/۱	۱۳۸/۸±۲۵/۱	۱۶۶/۱±۲۵ *	۲۰۴/۴±۳۲ *a
	۰/۶	۱۳۸±۲۰	۱۳۸/۱±۲۰	۱۳۵/۶±۲۴/۱	۱۳۶/۵۱±۲۰/۸	۱۵۳/۳±۲۲/۲ *	۲۹۹/۴±۲۷/۳ *b
	۰/۹	۱۴۰/۷±۱۹/۵	۱۴۰/۸۵±۱۹/۵	۱۴۲/۳۲±۲۱	۱۳۹/۲۵±۱۷	۱۶۸/۷±۲۰/۲ *	۳۰۴/۵±۲۷/۱ *b
Alb (g/dl)	۰/۲	۳/۱۲±۰/۳۵	۳/۱±۰/۳۸	۲/۹۱۵±۰/۳۴	۲/۹۱±۰/۳۵	۳/۰۲۵±۰/۳۶	۳/۴۱±۰/۳۷
	۰/۶	۳/۴±۰/۳۶	۲/۸±۰/۳۳	۳/۳۵±۰/۳۱	۳/۱۵±۰/۳۴	۳/۰۱±۰/۳۲	۳/۳۳±۰/۳۵
	۰/۹	۳/۲±۰/۳	۲/۹±۰/۳	۳/۰۷۵±۰/۳۱	۳/۰۴±۰/۳۲	۳/۱۱۵±۰/۳۱	۳/۵±۰/۳۵
Crea (mg/dl)	۰/۲	۰/۷۳۰±۰/۱۵	۰/۷۲۵±۰/۱۵	۰/۸۴±۰/۱	۰/۸۶۵±۰/۲	۰/۷۹۵±۰/۱۸	۰/۶۷۵±۰/۱۳
	۰/۶	۱/۱±۰/۴	۱±۰/۴	۰/۹۲±۰/۳	۰/۷۹±۰/۱۶	۱±۰/۴	۱/۱±۰/۴۵
	۰/۹	۱±۰/۳	۰/۹۱۵±۰/۳	۰/۷۷±۰/۱۶	۰/۸۸۵±۰/۲	۰/۸۳±۰/۱	۰/۷۱±۰/۱۴
BUN (mg/dl)	۰/۲	۹/۸۱±۱/۴	۹/۷۳±۱/۴	۹/۷±۱/۳	۹/۶۴±۱/۵	۹/۸۵±۱/۵	۱۳/۸۲±۱/۶ *
	۰/۶	۱۲/۲۳±۱/۴۲	۱۲/۱±۱/۵	۱۲/۳۸±۱/۶	۱۱/۴۶±۱/۳	۱۱/۸۲±۱/۲	۱۴/۲۷±۱/۶۲ *
	۰/۹	۱۳±۱/۳۱	۱۲/۱۸±۱/۴	۱۳/۷۵±۱/۲	۱۲/۷±۱/۴	۱۳/۵۵±۱/۵	۱۴/۰۷±۱/۶۲ *
GLC (mg/dl)	۰/۲	۷۲±۷/۶۱	۷۲/۰۵±۷/۵	۷۱/۳±۷	۷۲/۴۵±۸/۵	۶۹/۱±۶/۹	۶۸/۲±۶/۵
	۰/۶	۷۴/۱±۷/۷	۷۴/۳±۷/۸	۷۷/۹±۸	۵۵/۱±۶/۱	۶۹/۲±۷/۱	۶۴/۱±۶/۹۲
	۰/۹	۷۴/۸±۷/۵۱	۷۳/۷±۷/۴۵	۸۱/۹۵±۷/۸	۸۶/۰۵±۷/۹	۷۵/۷۵±۷/۵	۶۴/۲۵±۶/۳
TP (g/dl)	۰/۲	۶/۲±۰/۶۲	۶/۱±۰/۶۵	۵/۸±۰/۵۵	۶/۱±۰/۶	۶/۴±۰/۶۲	۶/۲±۰/۶۴
	۰/۶	۶/۱۸±۰/۶	۶/۱±۰/۵۹	۵/۹۵±۰/۵	۵/۹±۰/۵۲	۵/۹±۰/۵۸	۶/۵±۰/۶۲
	۰/۹	۵/۹۷±۰/۵۹	۵/۹۵±۰/۵۷	۶/۳±۰/۷	۵/۹±۰/۵۸	۶/۱۵±۰/۶۵	۶/۴۵±۰/۷۱
P_i (mg/dl)	۰/۲	۵/۹±۰/۲۹	۵/۹۵±۰/۳	۵/۱۱۵±۰/۳	۵/۱۵±۰/۳۱	۵/۱۵±۰/۳۱	۵/۱۴±۰/۳
	۰/۶	۵/۲±۰/۲۶	۵/۳±۰/۲۵	۵/۶±۰/۱۵	۶/۷±۰/۶۱	۵/۵±۰/۴۲	۶/۶۶±۰/۶
	۰/۹	۵/۵±۰/۲۶	۶±۰/۵	۵/۴۷۵±۰/۳	۴/۰۱±۰/۱۴	۲/۲۷۵±۰/۱۲	۴/۷۲۵±۰/۱۵
C_a (mg/dl)	۰/۲	۱۱/۰۵±۰/۹۸	۱۲/۲±۱/۲	۱۲/۵±۱/۳	۱۲/۶۵±۱/۴	۱۲/۷±۱/۴۵	۱۲/۸۲±۱/۵۲
	۰/۶	۱۱/۲±۱/۰۱	۱۱/۳۱±۱	۱۱/۸±۱/۲	۱۱/۶±۱/۰۷	۱۲/۹±۱/۳	۱۲/۳±۱/۲۸
	۰/۹	۱۰/۳±۰/۹۸	۱۱±۱	۱۱/۴±۱/۱۱	۱۱/۴±۱/۱	۱۲±۱/۲	۱۲/۲±۱/۲۷

جدول۲- میانگین تغییرات پارامترهای هماتولوژی شامل هموگلوبین(Hb)، هماتوکریت(Hct)،MCV،MCH،MCHC،فوتروفیلNeut، مونوسیتMon، درصد لنفوسیت(lymph)، ائوزنوفیل(Eo)، پلاکت(plat)، گلبولهای قرمز(RBC)، گلبولهای سفید(WBC) در دوزهای مختلف تجویز داروی آیورمکتین (Mean±SD).

جدول	میزان دارو (mg/kgوزن بدن)	روز صفر	روز یک	روز دو	روز سه	روز هفت	روز چهارده
Hb (mg/dl)	۰/۲	۱۵/۲۹±۱/۶۱	۱۵/۳±۱/۶	۱۵/۳±۱/۷	۱۵/۴۵±۱/۵	۱۵/۷۵±۱/۸	۱۵/۹۵±۱/۶
	۰/۶	۱۵/۳۴±۱/۵	۱۵/۳±۱/۵	۱۵/۴±۱/۶	۱۴/۵±۱/۹	۱۵/۷±۱/۶۲	۱۵/۸±۱/۵
	۰/۹	۱۵/۶±۱/۴۲	۱۵/۵۵±۱/۴	۱۶/۵۵±۱/۷	۱۵±۱/۵	۱۵/۶۵±۱/۴	۱۵/۰۵±۱/۶
Hct (%)	۰/۲	۴۱±۳/۵	۴۱/۵±۳/۵	۴۲±۳/۲	۴۳±۳/۱	۴۴±۳/۴	۴۳±۳/۴
	۰/۶	۴۳/۵±۳/۵	۴۳±۳/۳	۴۳±۳/۸	۴۳±۴	۴۳±۳/۷	۴۴±۴
	۰/۹	۴۲/۵±۳/۶	۴۳±۳/۳۵	۴۳/۵±۳/۴	۴۱/۵±۳/۵	۴۳/۵±۳/۷	۴۲±۳/۷
MCV (fl)	۰/۲	۵۸/۲±۴/۰۱	۵۸/۴±۴/۰۱	۵۹/۱±۴/۰۲	۶۱/۳±۴/۱	۵۲/۵±۳/۵	۵۸/۱۸±۳/۹
	۰/۶	۶۱±۴/۲	۶۰/۹±۱/۴	۶۰/۷±۴/۲	۶۲/۳±۴/۳	۵۸/۸±۳/۸	۵۶/۵±۴
	۰/۹	۴۷/۷±۳/۶۱	۴۵/۱±۳/۵	۴۱/۸±۷/۶	۵۳/۶±۴/۱	۵۴/۹±۳/۸	۵۱/۰۹±۳/۸۱
MCH (Pg)	۰/۲	۲۱/۷±۱/۳۷	۲۱/۵۴±۱/۳	۲۱/۵۴±۱/۳۱	۲۱/۷±۱/۳۸	۲۱/۴۸±۱/۲	۲۱/۵۸±۱/۲۸
	۰/۶	۲۱/۵۴±۱/۳۵	۲۱/۸۱±۱/۳۴	۲۱/۸۱±۱/۳۶	۲۱/۰۱±۱/۲۹	۱۹/۸۴±۱/۲۵	۲۰/۳±۱/۳
	۰/۹	۱۷/۵±۱/۳	۱۴/۸±۱/۱	۱۵/۹±۱/۲۲	۲۱/۱±۳/۳۶	۱۹/۷±۲/۴	۱۸/۳±۲/۲
MCHC (%)	۰/۲	۲۴/۱±۱/۵۱	۲۴/۱±۱/۵	۲۴/۰۵±۱/۴۵	۲۴±۱/۴	۱۸/۷±۱/۳۲	۲۳/۳۵±۱/۳۸
	۰/۶	۱۵/۳±۱/۵	۱۵/۳±۱/۵	۱۵/۴±۱/۶	۱۴/۵±۱/۳	۱۵/۷±۱/۶۲	۱۵/۸±۱/۵
	۰/۹	۱۷/۹۲±۱/۰۷	۱۷/۹۵±۱/۰۶	۱۷/۹±۱/۰۷	۱۸/۴۵±۱/۳	۱۸/۱±۱/۲۸	۱۸/۴۵±۳/۱
Neut (%)	۰/۲	۴۱±۳/۲۶	۴۱±۳/۲۶	۴۱±۳/۲۷	۴۱±۳/۲۶	۴۰±۲/۹	۳۶±۱/۳
	۰/۶	۲۲±۲/۱	۲۲±۱/۲	۲۲±۲/۱	۲۶±۲/۳	۳۲±۲/۱	۴۳±۳/۳
	۰/۹	۳۸±۳/۲	۳۸±۳/۲	۳۸±۳/۲۱	۳۷±۲/۹	۳۲±۳	۳۵±۳/۱
Mon (%)	۰/۲	-	-	۱±۰/۲	۲±۰/۳۱	۲±۰/۳۲	۱±۰/۲
	۰/۶	۲±۰/۳	۲±۰/۳	۲±۰/۳	-	۲±۰/۳	-
	۰/۹	۱±۰/۲	۱±۰/۲	۲±۰/۳۱	۱±۰/۲	۲±۰/۳۱	۱±۰/۲
Lymph (%)	۰/۲	۵۶±۳/۹۶	۵۶±۳/۹۶	۵۶±۳/۹۶	۵۶±۳/۹۶	۵۸±۴/۲	۶۰±۴/۱
	۰/۶	۷۴±۴/۳	۷۴±۳/۴	۷۴±۴/۳	۷۱±۴/۲۸	۷۲±۴/۲	۷۷±۳/۹
	۰/۹	۶۰±۳/۹	۶۰±۳/۹	۶۰±۳/۹	۶۰±۴/۲	۶۶±۳/۹۸	۶۴±۳/۸
Eo(%)	۰/۲	۳±۱/۲	۳±۱/۲	۲±۰/۸	۱±۰/۳	-	۳±۱/۲
	۰/۶	۲±۰/۸	۲±۰/۸	۲±۰/۷	۳±۱/۲	۴±۱/۳	-
	۰/۹	۱±۰/۳	۱±۰/۳	۱±۰/۳	۲±۰/۹	-	-
Plat (10^3/mm^3)	۰/۲	۱۶/۵±۱/۱	۱۶/۱±۱/۲	۱۵/۱±۱/۰۱	۱۹/۳±۱/۳۲	۱۸/۳±۱/۲۴	۲۰/۳±۱/۳
	۰/۶	۱۷/۳±۱/۲۵	۱۵/۷±۱/۱۳	۱۵/۵±۱/۱	۱۶/۸±۱/۲۳	۱۴/۵۴±۱/۰۸	۱۵/۸±۱/۲
	۰/۹	۱۵/۵±۱/۲	۱۵/۵۱±۱/۱۱	۱۵/۵±۱/۱	۱۷/۴±۱/۲۲	۱۶/۸±۱/۱۷	۱۸/۹±۱/۲۴
RBC (10^6/mm^3)	۰/۲	۷/۰۴±۰/۶۵	۷/۱±۰/۷	۷/۱±۰/۷	۷/۱±۰/۶۸	۷/۳۳±۰/۸۲	۷/۳۹±۰/۸۳
	۰/۶	۷/۱۲±۰/۷	۷/۰۶±۰/۶۹	۷/۰۶±۰/۶۹	۶/۹±۰/۶	۸/۸±۰/۷۳	۷/۷۸±۰/۷۱
	۰/۹	۸/۹±۰/۷۳	۱۰/۴۶±۰/۷۵	۱۰/۴۶±۰/۷۵	۷/۰۸±۰/۷	۷/۹۸±۰/۶۲	۸/۲۲±۰/۷۱
WBC (10^3/mm^3)	۰/۲	۱۲/۱۷±۱/۵۱	۱۲/۱±۱/۴	۱۲±۱/۶	۱۱/۵±۱/۵	۱۱±۱/۲۱	۱۱/۲±۱/۳
	۰/۶	۱۲/۳۲±۱/۵	۱۲/۳±۱/۵	۱۱/۷±۲/۱	۱۱/۶±۱/۵	۱۱/۸±۱/۶	۱۱/۷±۲/۱
	۰/۹	۸/۸±۱/۳	۸/۷±۱/۲	۸/۷±۱/۲	۷/۳±۱/۴	۷/۶±۱/۵	۸/۳۵±۱/۱

ارتباط با طرز تغذیه و نوع حیوان باشد. گفته شده افزایش کاتابولیسم پروتئین‌ها می‌تواند سبب افزایش ازت اوره خون شود(۱۶). در این تحقیق افزایش اوره اگرچه از لحاظ آماری معنی‌دار بود ولی از نظر بیولوژیکی معنی خاصی را القاء نکرده و افزایش معنی‌دار BUN در حیوان‌های مورد مطالعه ممکن است به علت بهبود وضعیت تغذیه پس از درمان با آیورمکتین باشد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری AST افزایش معنی‌داری را در میزان این آنزیم در روزهای انتهایی نشان می‌دهد. AST تقریبا در همهٔ سلولها وجود دارد، اما اساساً به عنوان یک آنزیم تشخیصی برای بیمارهای کبدی و عضلانی استفاده می‌شود. افزایش فعالیت این آنزیم در این مطالعه احتمالاً می‌تواند به علت تغییر در نفوذپذیری سلولهای کبدی باشد(۱۲)، اگرچه اندازه‌گیری CK قطعیت بیشتری را از لحاظ منبع افزایش AST فراهم می‌آورد. Roy و همکاران در سال ۱۹۹۶ پس از تجویز طولانی مدت و ادامه دار آیورمکتین در بز، افزایش معنی‌داری را در میزان AST گزارش نمودند. آنها علت این امر را آسیب کبدی عنوان کردند(۲۱). Lowenstein و Loupal در سال ۱۹۹۶ پس از تجویز آیورمکتین به گاو آلوده به سارکوپتس با دوز درمانی، در فاز بهبودی تغییر معنی‌داری را در میزان AST سرم مشاهده نکردند(۱۴). در این مطالعه افزایش معنی‌داری در میزان LDH سرم در روزهای انتهایی آزمایش مشاهده گردید. افزایش میزان فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) در آسیب بافتهای مختلف (میوکارد، عضله و کبد) دیده می‌شود(۶). Lee و همکاران در سال ۱۹۹۶ در تجویز عضلانی ۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، داروی آیورمکتین در سگ کاهش میزان LDH را ذکر کرده‌اند(۱۳). Mattei و Rodrigecs در سال ۱۹۹۴ در شرایط آزمایشگاهی بر روی سلولهای پستانداران کاهش LDH را گزارش کردند(۱۷). در این تحقیق افزایش معنی‌داری در میزان ALP سرم مشاهده گردید. Roy و همکاران در سال ۱۹۹۶ پس از تجویز طولانی مدت آیورمکتین در بز، افزایش معنی‌داری را در میزان ALP سرم گزارش کردند و علت این امر را آسیب کبدی عنوان کردند(۲۱).

میزان آلبومین سرم متعاقب تجویز آیورمکتین در این مطالعه تغییر معنی‌داری را نشان نداد. میانگین کلی گلوکز در این مطالعه حدود ۷۲ میلیگرم بازای هر دسی لیتر خون می‌باشد که به نظر می‌رسد در حدود میزان طبیعی باقی مانده است(۱۸). به هر حال تغییرات معنی‌داری در میزان گلوکز متعاقب تجویز آیورمکتین مشاهده نشد($p>0/05$). میزان کراتینین و عناصر کلسیم و فسفر سرم در این مطالعه تغییر معنی داری را نشان ندادند. Deger و همکاران در سال ۲۰۰۲ در مطالعه ای پس از تجویز آیورمکتین به گوسفندان آلوده به جرب کاهش میزان کلسیم را گزارش نمودند(۵). آنها علت این امر را آلودگی حیوانات به جرب بیان کردند که باعث کاهش اشتها و در نهایت کاهش کلسیم می‌شود. Lowenstein و Loupal در سال ۱۹۹۶ پس از تجویز آیورمکتین به گاو آلوده به سارکوپتس با دوز درمانی در فاز بهبودی، میزان کلسیم سرم را بدون تغییر گزارش کردند(۱۴). میزانهای ذکر شده در ارتباط با فاکتورهای کراتینین و فسفر در این مطالعه نیز در محدودهٔ طبیعی باقی مانده است(۱۸). مقادیر گلبولهای سفید در دوزهای مختلف تجویز داروی آیورمکتین تغییر معنی داری را نشان نداد. آزمایش‌هایی که Roy و همکاران در سال ۱۹۹۲، Remez و همکاران در سال ۱۹۸۹ روی گوسفند و Herd و همکاران در سال ۱۹۸۵ بر روی اسب انجام داده‌اند به عدم تغییر گلبولهای سفید متعاقب تجویز داروی آیورمکتین اشاره داشته‌اند(۲۱، ۲۰، ۱۰). در مطالعه حاضر، مقادیر گلبولهای قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، (MCH)، (MCHC)، (MCV)، درصد نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌ها از نظر آماری تغییرات معنی داری نشان ندادند، به نظر می‌رسد که مقادیر فاکتورهای خونی اندازه‌گیری شده پس از تجویز خوراکی آیورمکتین در دوزهای مختلف در مقایسه با مقادیر طبیعی(۱۸) در حد طبیعی باقی مانده است (جدول ۲). با توجه به نتایج این آزمایشها می‌توان نتیجه گرفت داروی آیورمکتین در دوزهای ذکر شده بر روی وضعیت عمومی حیوان و مغز استخوان تأثیری نداشته است. نتایج حاصل از بررسی فاکتورهای خونی با مطالعه Roy و همکاران در سال ۱۹۹۲ و Herd و همکاران در سال ۱۹۸۵ که بر روی اسب انجام گرفته مطابقت دارد(۲۱، ۱۰). قابل ذکر است که در این تحقیق الاغهای مورد مطالعه از نظر رفتاری و درمانگاهی نیز مورد توجه قرار گرفتند و علائم مسمومیت از جمله عدم تعادل، گشادی مردمک چشم، سستی و ضعف، لرزش، استفراغ، غلتیدن و مرگ علیرغم تجویز طولانی مدت دارو مشاهده نشد(۷). از آنجائی که در مورد کاربرد خوراکی این دارو در الاغ گزارشی موجود نمی‌باشد و با توجه به درجه اطمینان دارو و عدم ایجاد اثرات سوء کلینیکی، هماتولوژیک و بیوشیمیایی در تجویزهای کوتاه مدت، این دارو را می‌توان به صورت خوراکی در الاغ تجویز نمود.

References

1. Adams, H. R. (2001) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. (8th ed.) Iowa State University Press. Iowa, USA. pp. 963-967, 1131-1133.
2. Blackhall, W. J., Prichard, R. K., Beech, R. N. (2003) Selection at a gamma-aminobutyric acid receptor gene in *Haemonchus contortus* resistant to avermectins/milbemycins. Biochem. Parasitol. 131: 137-45.
3. Bowery, N. G., Bettler, B., Froestl, W., Gallagher, J. P., Marshall, F., Raiteri, M., Bonner, T. I., Enna S. J. (2002) International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function. Pharmacol. Rev. 54: 247-64.
4. Burtis, C. A., Ashwood, E. R. (1999) Tietz Textbook of Clinical Chemistry. (3rd ed.), W. B. Saunders

Company, Philadelphia, USA. pp. 523-524, 755-766, 1395-1406.

5. Deger, Y., Dede, S., Deger, S. (2002) Serum copper, zinc, and calcium concentration in lice-infected sheep. Biol. Trace. Elem. Res. 88: 87-90.
6. Duncan, J. R., Keith, W. P., Mahaffey, E. A. (1994) Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology. Iowa State Press. Iowa,USA. pp. 185-187.
7. Edwards, G. (2003) Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? Filaria J. 24. Suppl 1: S8.
8. Feldman, B. F., Zinkle, J. G., Jain, N. C. (2000) Schalm's Veterinary Haematology. (5^{th}ed.) Lippincott Williams and Wilkind Company, Philadelphia, USA. pp. 20-87.
9. Gonzalez, A., Sahagun, A. M., Diez, M. J., Fernandez, N., Sierra, M., Garcia, J. J. (2006) Pharmacokinetics of a novel formulation of ivermectin after administration to goats. Am. J. Vet. Res. 67: 323-328.
10. Herd, R. P., Willardson, K. L., Gabel, A. A. (1985) Epidemiological approach to the control of horse Strongylus. Equ. Vet. J. 17 : 202-207.
11. Ikeda, T. (2003) Pharmacological effects of ivermectin, an antiparasitic agent for intestinal strongyloidiasis: its mode of action and clinical efficacy. Nippon Yakurigaku Zasshi. 122: 527-38.
12. Kaneko, J. J. (1989) Clinical Biochemistry of Domestic Animals. (4^{th}ed). Academic Press, San Diego. pp. 484.
13. Lee. Keunwo, Jang. Inho, Lee. K. W., Jang. I. H. (1996) Haematological effect of Ivermectin by repeated injection in dogs. Korean J. Vet. Clin. Med. 13: 26-29.
14. Lowenstein, M., Loupal, G., Bau mgartner, W., Kutzer, E. (1996) Histology of the skin and determination of blood and serum parameter during the recovery phase of sarcoptic manage in cattle after avermectin (Ivomec) treatment. Appl. Parasitol. 37: 77-86.
15. Maksay, G., Biro, T. (2005) High affinity, heterogeneous displacement of [^{3}H]EBOB binding to cerebellar GABA A receptors by neurosteroids and GABA agonists. Neuropharmacol. 49: 431-438.
16. Manston, R., Allen W. M. (1981) The use of blood chemistry in monitoring the health of farm livestock. Br. Vet. J. 137: 241-247.
17. Mattei, R., Rodrigucs, M. A. (1994) Effect of Ivermectin on the activity of enzymes in mammalian cell invitro. Exotoxical Environ. Saf. 29: 251-254.
18. Nayeri, G. D. (1978) Blood characteristics of the adult dunkey. Vet. Med. A. 25: 541-547.
19. Niroumand, M. (1995) A review on efficacy and pharmacological properties of Ivermectin. Res. Reconstruction. 27: 95-99.
20. Remez, V. I., Zolotukhina, L. Z., Ovsyanikovo Yu. P. (1989) Toxicity of Ivermectin for sheep and its effect on some blood values. Vet. Moscow. 1: 57-60.
21. Roy, A. P., Chakroborty, A. K., Mandal, T. K., Ghosh, R. K. (1992) Effect of consecutive adminstration of Ivermectin on haematological and certain enzyme activities of goat. Indian. Vet. Med. J. 16: 225-227.
22. Shubber, A. H., Oxley, K. J., Khalaf, A. M., Ramahi, H. M., Al-Naqeeb, L. M., Karimi, O., Jamshidi, K. (2003) Safety and efficacy against mange and nematodes of three formulations of abamectin in Arabian camels. Vet. Rec. 153: 564-566.

J.Vet.Res. 63, 4:215-220, 2008

EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED IVERMECTIN ON SOME BLOOD HAEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FACTORS IN DONKEYS (EQQUS ASINUS)

Badiei, K.[1]*, Nowrooziasl, A.[2], Pourjafar, M.[1], Nikahval, B.[3], Abnaroodhele, F.[1]

[1] *Department of Clinical Sciences, Shiraz Veterinary College, Shiraz-Iran.*

[2] *Department of Clinical Sciences, Kazeroon Veterinary College, Azad Islamic University, Kazeroon-Iran.*

[3] *Department of Veterinary Medicine, Azad Islamic University of Bojnord, Bojnord-Iran.*

(Received 7 May 2006 , Accepted 29 November 2007)

Abstract:

Five healthy adult male Iranian donkeys (Equus asinus) were selected and Ivermectin (0.2, 0.6 and 0.9 mg/kg, orally at different times) for 14 days was administered. Before dosing, control blood samples were taken on day 0. Blood samples were taken on days 1, 2, 3, 7 and 14 following ivermectin administration at different doses. The results showed that the activity of serum AST and LDH increased on days 7 and 14 following ivermectin (0.2, 0.6 and 0.9 mg/kg, orally) administration ($p<0.05$). ALP activity and BUN concentration increased significantly on day 14 following ivermectin (0.2, 0.6 and 0.9 mg/kg, orally) administration ($p<0.05$). Changes of ablumin, creatinin,glucose, total protein, Phosphorous and calcium concentrations and hemoglobin, PCV, MCH, MCHC, MCV and percentages of neutrophils, eosinophils, monocytes, lymphocytes and platelet numbers were not significant ($p>0.05$). As it was shown in short term, no abnormal clinical and laboratory findings were detected following different oral doses of ivermectin and it seems that the drug can be safely administered to this species.

Key words: Ivermectin, blood, haematology, biochemistry, donkey.

***Corresponding author's email: badiei@shirazu.ac.ir, Tel: 0711-2286950, Fax: 0711-2286950**