

اثر تجویز خوراکی فورمولاسیون تزریقی انروفلوکساسین ویژه‌ی گاو (انروفان ۵ درصد) بر شاخص‌های خون‌شناسی اسب

ناصر علی‌دادی^۱، ناهید اطمینانی^۲، علی رسولی^{۳*}، سیما قدمی^۴ و حسام‌الدین اکبرین^۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۹۶/۸/۶

چکیده

انروفلوکساسین یک داروی ضد میکروب مفید برای درمان بیماری‌های عفونی اسب به شمار می‌رود. به خاطر محدودیت راه تجویز تایید شده دارو (داخل وریدی) و نبود اطلاعات کافی در خصوص اثر احتمالی آن روی شاخص‌های خون‌شناسی در این گونه حیوانی، مطالعه‌ی حاضر صورت گرفت. ۹ رأس اسب از نژاد مختلط (۶ رأس ماده و ۳ رأس نر)، با سن ۱۵-۱ سال و دارای وضعیت طبیعی از نظر بالینی به طور تصادفی به سه گروه تجربی سه رأسی تقسیم شدند: گروه شاهد (بدون خوراندن دارو)، گروه انروفلوکساسین با دوز متوسط و گروه انروفلوکساسین با دوز بالا (با استفاده از محلول ۵ درصد انروفلوکساسین ویژه‌ی گاو، به ترتیب ۵ و ۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، هر ۱۲ ساعت به مدت ۳ هفته). ضمن معاینه‌ی بالینی از همه‌ی اسب‌ها، در مدت مطالعه پنج نوبت: قبل از تجویز (روز صفر)، در حین تجویز (روزهای ۷، ۱۴، ۲۱) و چهار هفته پس از پایان تجویز دارو (روز ۴۹) از اسب‌ها نمونه‌های خون جمع‌آوری شد. آزمایش‌های خون‌شناسی رایج روی نمونه‌ها صورت گرفت و داده‌های سه گروه در زمان‌های مختلف و همچنین روند تغییرات پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی بررسی شد. میزان هماتوکریت و هموگلوبین، تعداد گویچه‌های سرخ، گویچه‌های سفید و شمارش تفریقی آن‌ها، پلاکت‌ها و مقادیر پروتئین تام پلاسما و فیبرینوژن در بین سه گروه در طی پنج نوبت نمونه‌برداری، و همچنین روند تغییرات پارامترها اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. نتایج نشان‌گر آن است که تغییرات خون‌شناسی ناشی از انروفلوکساسین در دوزهای مورد استفاده معنی‌دار نمی‌باشد، با این حال با توجه به تعداد محدود اسب در هر گروه و پراکندگی داده‌ها، مطالعات بیشتر در این زمینه لازم است.

کلمات کلیدی: انروفلوکساسین، تجویز خوراکی، خون‌شناسی، اسب

مقدمه

درمان‌های ضدباکتریایی در اسب‌ها همواره چالش برانگیز بوده است، به طوری که تعداد زیادی از داروها مانند تیلوزین به دلیل اثر کشنده و یا بروز اثرات زیان‌آور و حساسیت برای تجویز در اسب‌ها مناسب نیستند، بعضی از آن‌ها ممکن است از راه خوراکی خوب جذب نشوند و در برخی دیگر هزینه‌ی درمان به دلیل بزرگی جثه‌ی اسب‌ها، گران تمام می‌شود (Papich 2001, Giguere et al. 2013). همچنین استفاده از یک سری داروها در اسب، واکنش‌های سوء و خطرناکی به همراه دارد. برای مثال تجویز لینکوزامید از راه خوراکی ممکن است فلور باکتری‌های روده را تغییر داده و سبب بروز التهاب روده و حتی مرگ شود و یا آمینوگلیکوزیدها می‌توانند موجب آسیب شدید به کلیه شوند (Papich 2001). از طرفی نشان داده شده است که انروفلوکساسین برای درمان

درمان‌های ضدباکتریایی در اسب‌ها همواره چالش برانگیز بوده است، به طوری که تعداد زیادی از داروها مانند تیلوزین به دلیل اثر کشنده و یا بروز اثرات زیان‌آور و حساسیت برای تجویز در اسب‌ها مناسب نیستند، بعضی از آن‌ها ممکن است از راه خوراکی خوب جذب نشوند و در برخی دیگر هزینه‌ی درمان به دلیل بزرگی جثه‌ی اسب‌ها، گران تمام می‌شود (Papich 2001, Giguere et al. 2013).

^۱ دانشیار گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

^۲ استاد گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

^{۳*} دانشیار گروه علوم زیستی مقایسه‌ای، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

^۴ دانش‌آموخته‌ی دکترای حرفه‌ای، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

^۵ استادیار گروه بهداشت و کنترل مواد غذایی، دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران

(نویسنده‌ی مسئول)

E-mail: arasooli@ut.ac.ir

با دوزهای ۵ و ۱۵ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم در گروه-های ۳ و ۲ رأسی و به مدت ۲۱ روز خوراندند شد و اثرات مختلف بالینی و آزمایشات بیوشیمیایی و هماتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. از نظر خون-شناسی دریافت‌کنندگان انروفلوکساسین کاهش خفیف اما معنی‌دار در تعداد گویچه‌های سرخ، هماتوکریت و هموگلوبین را نشان دادند. اما از آن جا که اسب‌های مورد مطالعه با عفونت استرپتوکوک اکویی تحت گونه‌ی اکویی درگیر شده بودند، محققین انجام مطالعات بیش‌تر را پیشنهاد دادند. همچنین در پاره‌ای از مطالعات با تجویز انروفلوکساسین در سگ، گربه و طیور گوشتی، تغییراتی در پارامترهای خون‌شناسی گزارش شده است (Ford et al. 2007, Sureshkumar et al. 2012, Webb et al. 2006). در این راستا، در مطالعه‌ی حاضر فرآورده‌ی انروفلوکساسین پنج درصد تزریقی ویژه‌ی گاو، به صورت خوراکی با دوزهای متوسط و بالا به اسب‌ها خوراندند شد تا در مقایسه با اسب‌های شاهد مشخص شود آیا این روش تجویز سبب تغییر در شاخص‌های خون‌شناسی حیوان می‌شود یا خیر و در صورت ایجاد تغییر، نوع و شدت آن چگونه است.

مواد و روش کار

تعداد ۹ رأس اسب با محدوده‌ی سنی ۱ تا ۱۵ سال از نژاد مختلط که دست کم از یک سال قبل در بیمارستان آموزشی و پژوهشی دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران - کرج جاده‌ی محمدشهر- در شرایط یکسان نگهداری می‌شدند شامل شش رأس اسب ماده و سه رأس اسب نر با میانگین وزنی ۱۳۰ تا ۵۶۵ کیلوگرم برای مطالعه انتخاب شدند. اندازه‌گیری وزن حیوانات با استفاده از روش تشریح شده توسط Cumming در سال ۲۰۰۹ صورت گرفت. اسب‌ها با استفاده از یونجه‌ی خشک انبار شده، کلش، جو خرد شده و سبوس گندم تغذیه شدند. در این مطالعه‌ی تجربی اسب‌ها به مدت ۲ ماه از آبان ماه ۱۳۹۳ تا اواسط آذر ماه همان سال در آب و هوای نسبتاً سرد

بیماری‌های عفونی در اسب بسیار مؤثر است و می‌توان آن را در عفونت‌های ادراری، تنفسی، پوستی، بافت‌های نرم و همچنین عفونت‌های دستگاه گوارش تجویز کرد. انروفلوکساسین به خصوص در درمان آندومتريت‌های مادبان کارآیی بسیار خوبی دارد (Haines et al. 2000). تا کنون این دارو در اسب‌ها فقط به صورت تزریق داخل وریدی توصیه شده و این عامل سبب محدود شدن در بهره‌گیری گسترده از این داروی بسیار مفید و وسیع‌الطیف در اسب شده است.

از مهم‌ترین عوارض جانبی داروی انروفلوکساسین در اسب ایجاد اختلال در بافت غضروفی در مفاصل کره اسب‌ها و عوارض تحریکی در دستگاه اعصاب مرکزی به ویژه هنگام تجویز دوزهای بالای دارو است و در این رابطه مطالعات زیادی در این گونه و یا دام‌های دیگر به صورت بالینی، تجربی و یا در شرایط آزمایشگاهی صورت گرفته است (Bertone et al. 2000, Davenport et al. 2001, Muller 2004).

بنابراین با توجه به حساس بودن گونه‌ی اسب، جستجوی داروهای کاربردی و مؤثر و همچنین تلاش برای یافتن راه‌های تجویز جدید برای داروهای موجود ضروری است تا دامپزشکان بالینی بتوانند هنگام مواجه شدن اسب با عفونت‌ها با آرامش خاطر از آن‌ها استفاده نمایند. با این که انروفلوکساسین برای درمان عفونت‌ها بسیار مؤثر می‌باشد و در بسیاری از گونه‌های دامی از جمله اسب، به سرعت از راه دستگاه گوارش جذب شده و به همه‌ی بافت‌ها و مایعات بدن وارد می‌شود (Allen et al. 1996, Giguere et al. 1996, Langston et al. 2005)، اما به دلیل کمبود اطلاعات موجود و نیاز به پژوهش‌های بیش‌تر، تا کنون مجوز رسمی تجویز خوراکی آن برای اسب صادر نشده است. در خصوص تحمل‌پذیری انروفلوکساسین از طریق خوراکی در اسب‌های بالغ مطالعه‌ای توسط Giguere و همکاران در سال ۱۹۹۶ انجام گرفت و قرص‌های خوراکی انروفلوکساسین (بای‌تریل ۶۸ میلی‌گرمی) در آب حل شد و به صورت خمیر در آمد و

برداری مجدد مدفوع، اطمینان حاصل شد که اسبها قبل از شروع مطالعه عاری از آلودگی انگلی بودند. زمانهای خونگیری:

نوبت اول: روز صفر قبل از خوراندن دارو.

نوبت دوم: روز هفتم خوراندن دارو.

نوبت سوم: روز چهاردهم خوراندن دارو.

نوبت چهارم: روز بیست و یکم خوراندن دارو.

نوبت پنجم: روز چهل و نهم یعنی چهار هفته پس از آخرین تجویز دارو.

در هر نوبت از نوبت‌های پنج‌گانه‌ی نمونه‌برداری، دو میلی‌لیتر خون از سیاهرگ و داج هر اسب گرفته و در لوله‌های ویژه‌ی شمارش گویچه‌های خون حاوی ماده‌ی ضدانعقاد EDTA، به آزمایشگاه خون‌شناسی بیمارستان انتقال داده شد. آزمایش‌های رایج خون‌شناسی از جمله شمارش گویچه‌های سرخ، میزان هماتوکریت و هموگلوبین و غیره به وسیله‌ی دستگاه Automatic Cell Counter (Hemat 8) مدل MEK-6450K ساخت کشور ایتالیا انجام پذیرفت. سپس از نمونه‌های خون گسترش تهیه شد و بعد از رنگ‌آمیزی با گیمسا، با استفاده از میکروسکوپ نوری، شمارش تفریقی گویچه‌های سفید به عمل آمد. فیبرینوژن و پروتئین تام پلاسما با استفاده از لوله‌های موئین و رفاکتومتر مورد سنجش قرار گرفت (Jackson 2007).

داده‌ها به صورت $Mean \pm SD$ ارائه و تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی 19.0 انجام شد. داده‌های سه گروه آزمایش در هر یک از نوبت‌های پنج‌گانه با استفاده از آزمون واریانس یک-طرفه (One-way ANOVA) مقایسه و برای بررسی تفاوت میانگین داده‌ها سطح معنی‌دار بودن $p < 0.05$ مورد نظر قرار گرفت. همچنین از آزمون Repeated Measure ANOVA برای بررسی روند تغییرات پارامترها در طول دوره در گروه‌های مختلف آزمایشی استفاده شد.

(برخی روزها برفی) مورد آزمایش قرار گرفتند. دام‌ها جایگاه‌های انفرادی در کنار هم نگهداری و به صورت تصادفی به سه گروه سه تایی: گروه شاهد، گروه دوز متوسط دارو و گروه دوز بالا دارو تقسیم شدند به طوری که در هر گروه ۲ رأس اسب ماده و ۱ رأس اسب نر وجود داشت.

گروه شاهد: اسب‌های این گروه هیچ دارویی دریافت نکردند و به جای آن، با توجه به وزن حیوان به آن‌ها مقدار هم حجم گروه‌های دوم و سوم، آب معمولی هر ۱۲ ساعت به مدت ۲۱ روز متوالی همراه با یونجه‌ی مخلوط به شکل خوراکی داده شد. اسب‌های گروه شاهد هم زمان با دو گروه دیگر تیمار در یک اصطبل و در نتیجه در شرایط یکسان آب و هوایی، مکانی، مدیریتی و تغذیه‌ای قرار داشتند.

گروه انروفلوکسازین با دوز متوسط: اسب‌های این گروه دوز متوسط (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) از داروی انروفلوکسازین تزریقی (ویال ۵۰ میلی‌لیتری انروفلوکسازین پنج درصد تزریقی ویژه‌ی گاو، شرکت عرفان دارو) را هر ۱۲ ساعت به مدت ۲۱ روز متوالی همراه یونجه مخلوط و به شکل خوراکی دریافت کردند (Giguere et al. 1999, Papich 2001).

گروه انروفلوکسازین با دوز بالا: اسب‌های این گروه، دوز بالا (۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن) از انروفلوکسازین ۵ درصد تزریقی ویژه‌ی گاو را هر ۱۲ ساعت به مدت ۲۱ روز متوالی همراه یونجه‌ی مخلوط و به شکل خوراکی دریافت کردند (Giguere et al. 1999).

پیش از خوراندن انروفلوکسازین، از تمامی اسب‌ها برای بررسی آلودگی انگلی نمونه‌ی مدفوع جمع‌آوری شد. اسب‌ها دارای انگل‌های کرمی از نوع استرونیلوس بودند. بنابراین برای همه‌ی اسب‌ها داروی فنبندازول به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن دو نوبت به فاصله‌ی دو هفته از راه خوراکی و یک نوبت آیورمکتین (به جز اسب آبتن) با دوز یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی تجویز شد. با نمونه-

نتایج

نوبت‌های مختلف نمونه‌گیری و همچنین روند تغییرات آن‌ها در طول مطالعه مشاهده نشد. به خاطر عدم وجود تفاوت معنی‌دار و همچنین برای پرهیز از بزرگی جدول از آوردن داده‌های مربوط به تغییرات شمارش افتراقی گویچه‌های سفید (تعداد نوتروفیل‌ها اعم از سگمانته و باند، ائوزینوفیل‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها) و شاخص‌های دیگر مربوط به میزان هموگلوبین (MCH, MCHC, MCV) خودداری شده است.

یافته‌های حاصل از این مطالعه در ارتباط با تعداد گویچه‌های سفید، گویچه‌های سرخ، پلاکت‌ها، درصد هماتوکریت و میزان هموگلوبین، پروتئین تام و فیبرینوژن به تفکیک گروه‌های آزمایشی و در زمان‌های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است. گرچه تغییرات اندکی در برخی از پارامترها ملاحظه می‌شود اما تغییرات معنی‌دار در میزان پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی مورد مطالعه در

جدول ۱: تغییرات شاخص‌های آزمایشگاهی در نوبت‌های مختلف در گروه‌های مورد آزمایش

شاخص‌های خون	گروه درمانی	روز صفر	روز ۷	روز ۱۴	روز ۲۱	روز ۴۹
گویچه‌های سفید ($\times 10^3/\mu l$)	شاهد	۵/۲۰±۱/۶۰	۵/۸۳±۰/۲۵	۵/۵۰±۰/۵۰	۶/۰۰±۰/۵۰	۷/۱۷±۰/۴۵
	دوز متوسط	۵/۵۷±۰/۴۷	۵/۸۰±۰/۸۵	۶/۲۳±۰/۶۷	۷/۱۰±۰/۸۲	۶/۲۳±۰/۸۰
	دوز بالا	۷/۷۳±۲/۱۵	۸/۰۳±۲/۱۸	۷/۱۳±۲/۱۰	۷/۷۰±۱/۵۵	۱۰/۵۰±۴/۸۵
گویچه‌های سرخ ($\times 10^6/\mu l$)	شاهد	۷/۳۲±۰/۲۷	۶/۲۰±۰/۹۰	۶/۳۰±۰/۹۰	۶/۴۵±۱/۱۵	۷/۲۵±۰/۸۶
	دوز متوسط	۷/۸۱±۲/۶۹	۶/۹۷±۱/۱۹	۶/۶۱±۱/۴۲	۷/۰۰±۱/۳۱	۷/۸۸±۱/۱۵
	دوز بالا	۷/۴۵±۱/۹۲	۷/۹۳±۰/۷۲	۷/۶۷±۱/۳۶	۷/۵۰±۰/۹۸	۸/۴۷±۰/۷۵
پلاکت ($\times 10^3/\mu l$)	شاهد	۱۳۹/۷±۴۱/۵	۱۰۸/۷±۱۲/۵	۱۰۰/۷±۲۴/۵	۱۱۱/۷±۹/۵	۹۵/۰±۲۶/۰
	دوز متوسط	۱۲۰/۰±۲۶/۰	۱۳۰/۳±۲۱/۹	۱۲۷/۷±۳۴/۲	۱۱۱/۷±۱۶/۱	۱۰۱/۰±۳۰/۴
	دوز بالا	۱۹۶/۳±۳۸/۶	۱۵۷/۳±۳۰/۱	۱۵۹/۷±۶۰/۷	۱۳۱/۰±۵۲/۷	۱۵۴/۰±۳۸/۰
هماتوکریت (%)	شاهد	۳۸/۱±۳/۶	۳۱/۳±۲/۷	۳۱/۰±۲/۰	۳۳/۰±۴/۰	۳۳/۵±۶/۳
	دوز متوسط	۳۵/۰±۹/۲	۳۳/۳±۷/۱	۳۲/۰±۷/۲	۳۳/۸±۶/۸	۳۶/۹±۹/۴
	دوز بالا	۳۴/۷±۳/۹	۳۷/۰±۲/۲	۳۴/۹±۳/۷	۳۵/۳±۴/۵	۳۹/۰±۵/۲
هموگلوبین (g/dl)	شاهد	۱۲/۷±۱/۲	۹/۹±۱/۰	۱۰/۲±۰/۶	۱۰/۸±۱/۴	۱۲/۲±۰/۶
	دوز متوسط	۱۲/۹±۴/۹	۱۲/۷±۳/۶	۱۰/۴±۲/۴	۱۱/۲±۲/۲	۱۲/۱±۲/۵
	دوز بالا	۱۱/۸±۱/۳	۱۱/۸±۱/۰	۱۴/۶±۱/۴	۱۱/۶±۱/۷	۱۳/۳±۱/۰
پروتئین تام (g/dl)	شاهد	۶/۷۳±۰/۱۵	۶/۸۵±۰/۰۵	۶/۵۰±۰/۱۷	۶/۵۰±۰/۱۰	۶/۹۵±۰/۰۵
	دوز متوسط	۶/۴۰±۰/۳۶	۶/۵۰±۰/۳۶	۶/۴۰±۰/۳۰	۶/۴۷±۰/۱۵	۶/۹۳±۰/۳۱
	دوز بالا	۶/۵۷±۰/۲۱	۶/۶۳±۰/۳۵	۶/۶۰±۰/۲۶	۶/۴۳±۰/۲۳	۶/۹۳±۰/۳۸
فیبرینوژن (g/dl)	شاهد	۰/۱۳±۰/۰۶	۰/۱۳±۰/۰۶	۰/۱۵±۰/۰۵	۰/۱۵±۰/۰۵	۰/۳۳±۰/۰۶
	دوز متوسط	۰/۱۷±۰/۱۲	۰/۱۷±۰/۱۲	۰/۱۳±۰/۰۶	۰/۱۷±۰/۰۶	۰/۲۳±۰/۰۶
	دوز بالا	۰/۲۷±۰/۱۲	۰/۲۷±۰/۱۲	۰/۲۷±۰/۱۰	۰/۲۷±۰/۰۶	۰/۲۷±۰/۱۲

بحث

در مطالعه‌ی حاضر در رابطه با گویچه‌های سفید خون و پلاکت‌ها، فقط تغییرات مختصر و غیرمعنی‌دار در برخی از موارد از جمله مونوسیت‌ها (افزایش جزئی در هفته‌ی اول و کاهش جزئی در گروه دریافت‌کننده‌ی دوز بالای دارو در روز ۱۴ و ۲۱)، نوتروفیل‌های سگمانته (افزایش جزئی در گروه دوز بالا و متوسط) و لنفوسیت‌ها (کاهش جزئی در گروه دوز بالا و متوسط)، ملاحظه شد. در ضمن در روند تغییرات شمارش تام گویچه‌های سفید، نوتروفیل‌های باند، ائوزینوفیل‌ها و پلاکت‌ها در بین سه گروه در طی پنج نوبت نمونه‌برداری اختلاف آماری معنی‌داری نشان داده نشد.

در رابطه با تغییرات خون‌شناسی ناشی از تجویز خوراکی انروفلوکساسین، مطالعه‌ی گایگر و همکاران در سال ۱۹۹۹، نشان داد که مصرف قرص انروفلوکساسین در اسب‌ها از راه خوراکی به جز کاهش ملایم در شمارش گلبول‌های قرمز، همتوکریت و هموگلوبین، بر روی سایر پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی مطالعه شده از جمله گویچه‌های سفید خون، میزان پلاکت و فیبرینوژن بی‌اثر بوده است. در مطالعه‌ی فوق اثرات کاهشی در پارامترهای مربوط به گویچه‌های سرخ (تعداد گویچه‌ها، همتوکریت و هموگلوبین) که به یک همولیز خفیف نسبت داده می‌شد دوز ۵ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم بیش‌تر از دوز ۱۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم بود و همان‌طور که در مقدمه آمد عامل مداخله‌گر ابتلا به عفونت ناشی از استرپتوکوک اکویی تحت گونه‌ی اکویی تفسیر نتایج را دچار اشکال کرد. اما در مطالعه‌ی دیگر توسط Webb و همکاران در سال ۲۰۰۶ بر روی سگ‌ها نشان داد که تجویز انروفلوکساسین در سگ‌های سالم از راه خوراکی سبب کاهش غلظت فیبرینوژن، مشکلات خونی ثانویه‌ی جزئی، طولانی شدن فعالیت پروترومبین، بدون هیچ تغییری در شمارش پلاکت‌ها یا عملکرد آن‌ها می‌شود.

هر چند تا کنون شواهدی از آسیب‌های جدی در اسب‌های بالغ به دنبال تجویز خوراکی انروفلوکساسین مشاهده نشده است با این حال هنوز مصرف نوع خوراکی این دارو برای اسب‌ها رایج نیست. بر اساس نتایج تحقیق یکی از بیمارستان‌های دامپزشکی در آمریکا، انروفلوکساسین از راه خوراکی برای اسب‌ها مؤثر است و از جذب خوراکی خوبی برخوردار است. استفاده از آن به همراه غذا، اثری روی میزان جذب آن ندارد هر چند که می‌تواند سبب تأخیر در جذب آن شود. جذب انروفلوکساسین در گوساله‌های شیرخوار، سگ و گربه خیلی بالاست اما میزان جذب خوراکی آن در نشخوارکنندگان بالغ بین ۱۰ تا ۵۰ درصد متغیر است (Boeckh et al. 2001).

در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که دریافت دوز بالا و به مدت سه هفته انروفلوکساسین اثری بر روی همتوکریت و سایر شاخص‌های مربوط به گویچه‌های سرخ خون در اسب ندارد. بدین ترتیب که میانگین داده‌ها در طی پنج نوبت نمونه‌برداری، و روند تغییرات همتوکریت، شمارش گویچه‌های سرخ، هموگلوبین، MCHC، MCH و MCV در بین سه گروه شاهد، انروفلوکساسین با دوز متوسط و انروفلوکساسین با دوز بالا اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. این موضوع نشان می‌دهد که مصرف سه هفته‌ای انروفلوکساسین در اسب بر روی تعداد و اندازه‌ی گویچه‌های سرخ خون و مقدار هموگلوبین در آن‌ها اثر قابل ملاحظه‌ای نداشته است و در نتیجه نگرانی چندانی از نظر بروز کم‌خونی و یا اختلالات دیگر هماتولوژیک ناشی از مصرف خوراکی انروفلوکساسین در اسب وجود ندارد، این در حالی است که در انسان ثابت شده است که مصرف دوزهای بالا و طولانی مدت انروفلوکساسین، موجب کم‌خونی همولیتیک می‌شود (Allen et al. 2005).

در ارتباط با پروتئین‌های خون نیز روند تغییرات پروتئین کل پلاسما و فیبرینوژن در بین سه گروه در طی پنج نوبت نمونه‌برداری اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. این بدان معنی است که انروفلوکسازین بر روی سوخت و ساز پروتئین‌ها بی اثر است و ساخت فیبرینوژن را در کبد تغییر نمی‌دهد.

در مجموع، بر اساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که تجویز خوراکی فرآورده‌ی تزریقی انروفلوکسازین پنج درصد ویژه‌ی گاو در اسب‌ها با دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، به مدت سه هفته تغییرات معنی‌داری در شاخص‌های خون‌شناسی اسب ایجاد نکرد. با این حال برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر نیاز به پژوهش‌هایی جامع‌تر در تعداد بیشتری از اسب‌ها و با شرایط سنی یکنواخت‌تر و یا در شرایط حضور عفونت وجود دارد.

با این وجود، در یک مطالعه توسط Sureshkumar و همکاران ۲۰۱۲ تجویز انروفلوکسازین از راه خوراکی به مدت پنج روز به جوجه‌های گوشتی هتروفیل‌ها را افزایش و لنفوسیت‌ها را کاهش داد و در نتیجه کاهش سطح ایمنی را به دنبال داشت. همچنین در یک مطالعه، تجویز خوراکی دوز بالای انروفلوکسازین در گربه‌ها به بروز مشکلات خونی (مثل ائوزینوفیلی، نوتروفیلی و لنفوپنی) در ۲ گربه از ۵ گربه تحت درمان منجر شد در حالی که از ۵ گربه شاهد فقط در یک گربه ائوزینوفیلی بروز کرد (Ford et al. 2007). به هر حال در مقایسه با تحقیقات فوق، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تغییرات گویچه‌های سفید خون با تجویز دوز بالای انروفلوکسازین، ۱۵ میلی به ازای هر کیلوگرم، دو نوبت در روز و به مدت سه هفته در اسب قابل اغماض است.

تشکر و قدردانی

مؤلفین از کمک‌های فنی آقای مهندس جواد صادقی و خانم مریم هاشمیان کارشناسان محترم بیمارستان آموزشی و پژوهشی دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه تهران کمال تشکر را دارند.

منابع

- Allen, D.G.; Dowling, P.M. and Smith, D.A. (2005). Handbook of Vet Drugs. 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins Co., NewYork, USA. Pp: 447-450, 508-509.
- Bertone, A.L.; Tremaine, W.H.; Macoris, D.G.; Simmons, E.J.; Ewert, K.M.; Herr, L.G. and Weisbrode, S.E. (2000). Effect of long-term administration of an injectable enrofloxacin solution on physical and musculoskeletal variables in adult horses. Journal of the American Veterinary. 217 (10): 1514-1521.
- Boeckh, S.; Buchanan, C.; Boeckh, A.; Wilkie, S.; Davis, C.; Buchanan, T. and Boothe, D. (2001) Pharmacokinetics of the bovine formulation of enrofloxacin (Baytril 100) in horses. Veterinary Therapeutics, 2(2): 129-134.
- Cumming, B. (2009). Estimating a horse condition and weight. Primefacts. 928: 1-12.
- Davenport, C.L.M.; Raymond, M.S.; Boston, C. and Richardson, W. (2001). Effects of enrofloxacin and magnesium deficiency on matrix metabolism in equine articular cartilage. American Journal Veterinary Research. 62(2): 160-166.
- Ford, M.M.; Dubielzig, R.D.; Giuliano, E.A.; Moore, C.P. and Narfstrom, K.L. (2007). Ocular and systemic manifestations after administration of a high dose of enrofloxacin in cats. American Journal Veterinary Research. 68(2):190-202.
- Giguere, S.; Sweeney, R.W. and Belanger, M. (1996). Pharmacokinetics of enrofloxacin in adult horses and concentration of the drug in serum, body fluids, and endometrial tissues after repeated intragastrically administered doses. American Journal Veterinary Research. 57(7): 1025-1030.

- Giguère, S.; Sweeney, R.W.; Habecker, P.L.; Lucas, J. and Richardson, D.W. (1999). Tolerability of orally administered enrofloxacin in adult horses: a pilot study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22(5): 343-347.
- Giguère, S.; Prescott, J.F. and Dowling, P.M. (2013) *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. 5th edition. Wiley Blackwell, Oxford, UK. Pp: 199-231.
- Haines, G.R.; Brown, M.P.; Gronwall, R.R. and Merritt, K.A. (2000). Serum concentration and pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and intragastric administration to mares. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 64 (3): 171-177.
- Jackson, M.L. (2007). *Veterinary Clinical Pathology: an introduction*. 1st edition, Blackwell Publishing Ltd. Oxford, UK. Pp: 3-80.
- Langston, V.C; Sedrish, S. and Boothe, D.M. (1996). Disposition of single dose of oral enrofloxacin in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 19(4): 316-319.
- Mueller, P.O. (2004). The effect of enrofloxacin on cell proliferation and proteoglycans in horse tendon cells. *Cell Biology and Toxicology*. 20 (1): 41-54.
- Papich, M.G. (2001). Current concepts in antimicrobial therapy for horses. *AAEP Proceedings* 47: 94-102.
- Sureshkumar, V.; Sarathchandra, G.; Ramesh, J.; Vairamuthu, S; Thejomoorthy, P. and Hariharan, P. (2012). Effect of administration of enrofloxacin on hematological profile on broiler chickens: A safety pharmacological study. *The Indian Journal of Field Veterinarians*. 8 (1): 20-24.
- Webb, J.A.; Allen D.G.; Abrams-Ogg, A.C. and Gentry, P.A. (2006). Effect of doxycycline, amoxicilin, cephalixin and enrofloxacin on hemostasis on healthy dogs. *American Journal of Veterinary research*. 67(4): 569-576.

Effect of oral administration of the bovine injectable formulation of enrofloxacin (Enrofan 5TM) on hematological parameters in horse

Alidadi, N.¹; Atyabi, N.²; Rassouli, A.³; Ghadami, S.⁴ and Akbarein, H.⁵

Received: 07.03.2017

Accepted: 28.10.2017

Abstract

Enrofloxacin is a useful antimicrobial drug for treatment of infectious diseases in the horse. The present study carried out due to the limitation of the approved route of administration of the drug (intravenous) and lack of data on its potential effects on hematological parameters in this animal species. Nine healthy mixed-bred (6 female and 3 male) horses, aged between 1-15 years, were randomly divided into three experimental groups (each 3 animals): Control group (with no drug dosing), enrofloxacin moderate-dose and enrofloxacin high-dose groups (using the bovine 5% enrofloxacin solution at 5 or 15 mg/kg body weight, respectively, every 12 hours, for three weeks). In addition to physical examination of all horses, blood samples were collected at five- time points during the study period including before (day 0), during (days 7, 14 and 21) and 4 weeks after completion of drug administration (day 49). Routine hematological tests were done on samples and data of three groups and trend of alterations of hematologic and biochemical parameters were analyzed. There were no significant changes in hematological parameters including hematocrit (PCV), hemoglobin (Hb), red blood cell (RBC) counts, white blood cell (WBC) and differential counts, platelets, as well as total plasma protein and fibrinogen levels among three groups during 5 sampling time points. The results suggest there were no significant hematological changes due to enrofloxacin at given dosing rates but more studies are needed in this regard.

Key words: Enrofloxacin, Oral administration, Hematology, Horse

1- Associate Professor, Department Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department Comparative Biosciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

4- DVM Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Department of Food Hygiene and Control, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Corresponding Author: Rassouli, A., E-mail: arasooli@ut.ac.ir