

# ارزیابی بالینی و سرولوژیکی متامیزول و میدازولام به عنوان پیش‌داروی

## بیهوشی در کبوتر

فرشاد لطفی<sup>۱</sup>، غلامرضا عابدی<sup>۲\*</sup>، احمد اصغری<sup>۳</sup>، نریمان شیخی<sup>۳</sup>، سعید حصارکی<sup>۴</sup>

### چکیده

تفاوت که خواص شل‌کنندگی عضلانی این دارو با سایر داروهای این گروه تفاوت معنی‌دار دارد (۱۶). هیچ‌گونه سمیت ناشی از مصرف این دارو در پرندگان گزارش نشده است. بنابراین، متامیزول دارویی مناسب و بی‌خطر می‌باشد. همچنین، این دارو اثرات فارماکولوژیکی مناسبی در طب انسانی و دامی دارد.

علی‌رغم خواص بالینی مفید داروی متامیزول، یک‌سری عوارض جانبی اجتناب‌ناپذیر نیز وجود دارد که مهم‌ترین آن‌ها، کاهش میزان دمای بدن پرنده می‌باشد. البته این تغییر در مورد داروی متامیزول نسبت به سایر داروهای این گروه بسیار ناچیز است (۱۲). متامیزول در مواردی همچون درمان کولیک اسب و همچنین برطرف کردن اسپاسم عضلانی محوطه بطنی در دام‌های کوچک و بزرگ نیز کاربرد دارد (۱۳).

بنزودیازپین‌ها نیز اثرات خود را از طریق انتقال‌دهنده‌های عصبی گابا (Gamma-aminobutyric acid) اعمال می‌کنند. این گروه دارویی جهت مصارفی نظیر آرام‌بخشی، شلی عضلانی و مسکن در پرندگان کاربرد دارد. در حالت کلی، بنزودیازپین‌ها بی‌خطر می‌باشند، ولی در موارد مصرف طولانی مدت با دوز بالا، سبب تضعیف سیستم تنفسی و قلبی-عروقی شده و همچنین باعث آسیب بافت کلیه در پرندگان خواهند شد. نیمه عمر این گروه دارویی در بدن پرنده یک ساعت بوده و این مقدار در مواقع نارسایی کبد و کلیه افزایش یافته و ریکآوری بعد از بیهوشی را مشکل خواهد ساخت (۱). از سوی دیگر،

متامیزول، دارویی ضد درد با خواص تب‌بری، ضد التهابی و شل‌کننده عضلانی می‌باشد. در این تحقیق تعداد ۱۸ قطعه کبوتر نر بالغ با میانگین سنی ۲ سال و وزن ۳۰۰ گرم، به‌طور تصادفی به ۳ گروه شش‌تایی تقسیم شدند. در گروه اول (شاهد)، کتامین (۴۰ mg/kg) به صورت داخل عضلانی تزریق شد. در گروه دوم میدازولام (۶ mg/kg) به صورت داخل عضلانی تزریق شد و ۵ دقیقه پس از آن، کتامین (۴۰ mg/kg) نیز به‌طور عضلانی تزریق گردید. در گروه سوم نیز متامیزول (۵۰۰ mg/kg) را به صورت داخل عضلانی دریافت کردند و پس از آن، کتامین (۴۰ mg/kg) به روش قبلی تزریق شد. به منظور تعیین عمق مناسب بیهوشی در هر گروه و به فاصله ۵ دقیقه از آخرین تزریق، واکنش‌های مختلف بالینی روی هر کبوتر مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین در هر گروه، آزمایشات سرولوژیکی به منظور بررسی میزان تغییرات مواردی همچون آلکانین فسفاتاز (ALP)، اگزالو استتیک ترانسفراز (OT)، گلوکز (Glu)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و گاماگوتامیل ترانسفراز (GGT) انجام شد. نتایج ارزیابی بالینی، حاکی از کاهش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) واکنش‌های متفاوت بالینی گروه سوم در مقایسه با دو گروه دیگر بود. همچنین نتایج حاصل از آزمایشات سرولوژیکی در سه گروه نیز حاکی از تغییرات معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) در میزان ALP, OT می‌باشد. در نهایت اینگونه به نظر می‌رسد ترکیب متامیزول و کتامین می‌تواند داروی مناسبی برای بیهوشی در پرندگان باشد.

واژگان کلیدی: پرندگان، پیش‌بیهوشی، کتامین، متامیزول، میدازولام.

تاریخ دریافت: ۹۵/۵/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۰

### مقدمه

متان سولفونیک اسید سدیم مونوهیدرات ( $C_{13}H_{16}N_3NaSO_4H_2O$ ) با نام متامیزول یا دیپیرون، دارویی ضد درد با خواص تب‌بری، ضد التهابی و شل‌کننده عضلانی می‌باشد. خواص اشاره شده این دارو شباهت زیادی به سایر داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) دارد. با این

۱- دانش آموخته دکتری تخصصی جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

\*۲- گروه جراحی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، [grabedicha@gmail.com](mailto:grabedicha@gmail.com)

۳- گروه بهداشت و بیماری‌های طیور، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- گروه باطبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

با دوز ۶ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی تزریق و ۵ دقیقه پس از آن، داروی کتامین مشابه با گروه شاهد تزریق شد. در گروه سوم نیز داروی متمیزول (Novasoul, Apomedica, Austria) با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل عضلانی تزریق گشته و ۵ دقیقه پس از آن، کتامین با مقدار دوز بیان شده مورد استفاده قرار گرفت. در ادامه آزمایشات بالینی و سرولوژی هر گروه به طور جداگانه انجام شد.

#### ارزیابی بالینی

پس از تزریق داروها و به فاصله ۱۰ دقیقه از آن، در هر گروه به صورت جداگانه، به تعداد یک بار و با فاصله زمانی ۵ دقیقه از هم، تمامی واکنش‌های کلینیکی از قبیل واکنش کلاواک، پلک، کندن پره‌ای زیر شکم، واکنش انقباضی عضلات، واکنش سیستم تنفسی، قلبی - عروقی، سیستم عصبی، واکنش حساسیت به برش جراحی و همچنین واکنش به سوراخ کردن استخوان توسط دریل با سر مته ۱/۸ و ورود پین استخوانی به دقت مورد بررسی قرار گرفت. در واقع کل دوره آزمایش، از لحظه شروع تزریق دارو در هر گروه تا پایان بررسی آخرین واکنش بالینی ۶۰ دقیقه به طول انجامید. واکنش‌های اشاره شده، به ترتیب از ۰ تا ۴ (=۰ بدون واکنش بالینی، ۱= واکنش بالینی حداقل، ۲- واکنش بالینی ملایم، ۳- واکنش بالینی متوسط، ۴- واکنش بالینی شدید) امتیازدهی شد (۸).

#### ارزیابی سرولوژیکی

در این آزمایش قبل از تزریق دارو در هر گروه، از تمامی کبوترها نمونه خونی از عروق براکیال و به میزان ۱ میلی‌لیتر گرفته شد. پس از گذشت یک ساعت از تزریق داروهای مربوط به هر گروه، دوباره و به همان روش قبلی نمونه خونی اخذ شد. سپس نمونه‌های خونی هر کبوتر به طور جداگانه به داخل لوله‌های آزمایش دارای ماده ضد انعقاد انتقال یافته و جهت تهیه سرم خونی به آزمایشگاه کلینیکی پاتولوژی انتقال یافت. بر روی هر لوله آزمایش شماره گروه، تاریخ و اینکه نمونه قبل تزریق دارو یا بعد آن اخذ شده است، ثبت شد. در ادامه

چون پرندگان دارای استخوان‌های نموتیک (pneumatic bone) می‌باشند، بنابراین، استفاده از داروهای استنشاقی سبب پخش گازهای بیهوشی در محیط شده که این موضوع برای جراح و پرسنل اتاق عمل می‌تواند خطرناک و مضر باشد. همچنین، به هنگام جراحی محوطه بطنی، در اثر خروج گازهای بیهوشی، سطح بیهوشی سبک خواهد شد (۳).

هدف از انجام این مطالعه، بررسی خواص پیش‌بیهوشی داروهای متمیزول و میدازولام و اثرات جانبی آن‌ها در بدن کبوتر می‌باشد. از آنجایی‌که استفاده از بیهوشی استنشاقی نیازمند تجهیزات و وسایل پیشرفته بوده و به لحاظ اقتصادی مقرون به صرفه نمی‌باشد، بنابراین، از این داروی پیش‌بیهوشی تزریقی که بتواند بیشترین سازگاری را از لحاظ آناتومی و فیزیولوژی با بدن پرنده داشته باشد، استفاده شد.

#### مواد و روش کار

این مطالعه تجربی در پلی کلینیک تخصصی حیوانات خانگی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و تحت نظارت کمیته اخلاقی دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و با مجوز شماره ۵۴۷۸ انجام شد. در این مطالعه از تعداد ۱۸ قطعه کبوتر نر با محدوده سنی ۱ تا ۲ سال و وزن تقریبی ۳۰۰ گرم استفاده شد. قبل از انجام آزمایش، در اتاق آماده‌سازی در شرایط یکسان و قفس‌های جداگانه، به مدت ۴ ساعت به کبوترهای هر گروه پرهیز غذایی کامل داده شده و نیز به مدت ۱ ساعت از دسترسی آن‌ها به آب جلوگیری به عمل آمد. وضعیت سلامتی تمامی کبوترها از لحاظ ریتم ضربان قلب و تنفس و چگونگی رنگ مخاطات کنترل شد. داروی ضد انگل نیز به تمامی کبوترها خورانده شد. کبوترها به سه گروه شش تایی تقسیم شدند. به گروه اول به عنوان شاهد داروی کتامین (Ketalar, Rotexmedica, Germany) با دوز ۴۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت داخل عضلانی تزریق شد. در گروه دوم داروی میدازولام (Dormicum, Caspian tamin, Iran)

### تحلیل آماری داده‌ها

داده‌های حاصل از یافته‌های بالینی و سرولوژی، تحت نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ و توسط آزمون کروسکال والیس مورد تحلیل آماری قرار گرفتند. سطح معنی‌داری در این مطالعه  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

نتایج مقایسه شدت بروز واکنش‌های مختلف بالینی بین گروه‌های مورد مطالعه در کل دوره آزمایش نشان می‌دهد که میزان بروز این واکنش‌ها در کبوترهای گروه سوم به طور معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) نسبت به گروه‌های دیگر کاهش یافته است (جدول ۲). همانطور که مشاهده می‌شود، در گروه شاهد هیچگونه تغییری در میزان بروز واکنش‌های مختلف بالینی ایجاد نشد. بدین معنی که استفاده از داروی کتامین به تنهایی، تأثیری در تغییر میزان عمق بیهوشی و کاهش شدت بروز واکنش‌های بالینی نداشته است.

لوله‌های آزمایش محتوی خون هر کبوتر، وارد دستگاه سانتریفیوژ شده و به مدت ۶ دقیقه و به میزان ۱۲۰۰ دور در دقیقه تنظیم گردید. سپس لوله‌ها را از داخل دستگاه بیرون آورده و توسط سمپلر و سر سمپلر آبی رنگ، سرم خونی هر کبوتر جدا شد. به دنبال آن، سرم خونی هر گروه به طور جداگانه به درون محفظه سر بسته مخصوص به خود انتقال یافت و روی هر کدام از آنها مشخصات مربوطه نوشته شد و به فریزر انتقال پیدا کرد. در ادامه کیت‌های مخصوص آنالیز سرم خونی که شامل کیت‌های Glu, OT, ALP, LDH, GGT می‌باشد، از کارخانه تجهیزات آزمایشگاهی فرآسامد (Far Asa) Med Co, Ltd تهیه شده و با ورود سرم خونی اخذ شده و قرار دادن آنها در کنار کیت‌های اشاره شده در دستگاه BT1500 نتایج خام سرم خونی هر کبوتر به طور جداگانه مشخص و بر اساس آنالیزهای آماری نتایج کلی آن ثبت شد. مقدار رفرانس طبیعی سرم خونی کبوترها در ادامه نمایش داده شده است (جدول ۱).

جدول ۱- رفرانس طبیعی سرم خونی در کبوتر

ALP (U/L)	GOT (U/L)	GLU (mg/dL)	LDH (U/L)	GGT (U/L)
۷۲-۶۱/۲	۵۲-۴۵/۴	۱۸۸-۱۷۸	۴۰۰-۷۰	۷۳-۶۵

جدول ۲- مقایسه شدت بروز واکنش‌های مختلف بالینی گروه‌های مورد مطالعه در کل دوره آزمایش (mean±SEM)

شدت بروز واکنش‌های بالینی									
گروه	کلواک	قرنیه	کندن بال	سایز مردمک	تنفس	قلبی- عروقی	عصبی	انقباض فک	رنگ مخاطات
شاهد	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>	۴±۰ <sup>b</sup>
میدازولام (۶ mg/kg)	۲/۶۷±۰/۵۱۶ <sup>b</sup>	۲/۸۳±۰/۷۵۳ <sup>b</sup>	۲/۱۷±۰/۷۵۳ <sup>b</sup>	۲/۵±۰/۴۰۸ <sup>b</sup>	۲/۳۳±۰/۵۱۶ <sup>b</sup>	۲/۵±۰/۸۳۷ <sup>b</sup>	۲/۱۷±۰/۷۵۳ <sup>b</sup>	۲/۱۷±۰/۴۰۸ <sup>b</sup>	۲±۰/۶۳۲ <sup>b</sup>
متامیزول (۵۰۰ mg/kg)	۰/۶±۰/۵۱۶ <sup>a</sup>	۰/۸۳±۰/۴۰۸ <sup>a</sup>	۱±۰/۶۳۲ <sup>a</sup>	۰/۸۳±۰/۴۰۸ <sup>a</sup>	۱±۰/۰ <sup>a</sup>	۱±۰/۶۳۲ <sup>a</sup>	۱/۳۳±۰/۵۱۶ <sup>a</sup>	۱/۱۷±۰/۷۵۳ <sup>a</sup>	۱/۱۷±۰/۴۰۸ <sup>a</sup>
سطح معنی‌داری	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱

۰= بدون واکنش، ۱= واکنش حداقل، ۲= واکنش ملایم، ۳= واکنش متوسط، ۴= واکنش شدید  
a, b: حروف غیریکسان در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ).

نبود ( $P > 0.05$ ). نتایج سرم خونی فاکتور لاکتات دهیدروژناز (LDH) در گروه کنترل (شاهد)، دوم و سوم به ترتیب U/L ۳۲۰۷/۵، ۳۱۱۱/۶۶ و ۳۱۵۰ می باشد که این مقادیر نیز بیانگر معنی دار نبودن نتایج این فاکتور خونی در ۳ گروه می باشد. ( $P > 0.05$ ). علاوه بر این، نتایج حاصل از بررسی فاکتور سرم خونی گاماگلوبولتامیل ترانسفراز (GGT)، معنادار نبودن این فاکتورهای خونی را در بین ۳ گروه مورد آزمایش نشان می دهد ( $P > 0.05$ ) (جدول ۳).

در ارزیابی سرولوژیکی، نتایج حاصل از مقدار آلکالین فسفاتاز (ALP) سرم خونی گروه کنترل (شاهد) برابر با ۷۳/۶۶ U/L بوده و این مقدار برای گروه های دوم و سوم به ترتیب ۵۳/۱۶ و ۱۰۰/۶۶ می باشد. در واقع تفاوت معنی داری در میزان فاکتور در ۳ گروه مورد مطالعه وجود دارد. ( $P < 0.05$ ). همچنین نتایج حاصل از مقدار اگزالو استیک ترانسفر (OT) در ۳ گروه نیز نشان می دهد که در مورد این فاکتور نیز تفاوت معنی دار است ( $P < 0.05$ ). نتایج در رابطه با فاکتور گلوکز (Glu) نشان می دهد که در این فاکتور خونی تفاوت معنی دار

جدول ۳- ارزیابی سرولوژیکی گروههای مورد مطالعه در کل دوره آزمایش (mean±SEM)

متغیرهای مورد ارزیابی					
گروه	ALP (u/l)	OT (u/l)	GLU (mg/dl)	LDH (u/l)	GGT (u/l)
شاهد	۷۳/۶ ± ۲/۱ <sup>a</sup>	۷۶/۸ ± ۲/۱ <sup>a</sup>	۱۸۱/۳ ± ۲ <sup>a</sup>	۳۲۰۷/۵ ± ۷/۵ <sup>a</sup>	۶۵/۵ ± ۱/۸ <sup>a</sup>
میدازولام (۶ mg/kg)	۵۳/۱ ± ۲/۳ <sup>a</sup>	۶۰/۵ ± ۱/۸ <sup>a</sup>	۱۷۷/۳ ± ۱/۶ <sup>b</sup>	۳۱۱۱/۶ ± ۸/۱ <sup>b</sup>	۶۵/۵ ± ۱/۸ <sup>b</sup>
متامیزول (۵۰۰ mg/kg)	۱۰۰/۶ ± ۲/۱ <sup>b</sup>	۱۰۱/۵ ± ۱/۸ <sup>b</sup>	۱۸۳ ± ۱/۴ <sup>a</sup>	۳۱۵۰ ± ۷ <sup>a</sup>	۷۱/۳ ± ۱/۵ <sup>a</sup>
سطح معنی داری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

a,b: حروف غیریکسان در هر ستون نشان دهنده اختلاف معنی دار است ( $P < 0.05$ ).

## بحث

در این زمینه، Gunkel در سال ۲۰۰۵ به لزوم استفاده از تکنیک های صحیح در بیهوشی پرندگان اشاره داشته است و به این نتیجه رسیده است که برای ایجاد یک بیهوشی مناسب باید فیزیولوژی و آناتومی بدن آن ها از جمله دستگاه قلبی - عروقی و تنفسی را به دقت ارزیابی کرد (۴). بر اساس همین تفکر، امروزه تکنیک های متفاوتی در علوم کاربردی دامپزشکی و خصوصاً بیهوشی پرندگان، مورد بررسی قرار گرفته است که در تمامی این تحقیقات، تاثیرات و عوارض داروهای بیهوشی بر فیزیولوژی بدن پرندگان محاسبه و به ثبت رسیده اند.

در بررسی حاضر، آنالیز یافته های بالینی نشان دهنده کاهش قابل توجه واکنش های مختلف بالینی کبوترهای گروه سوم در مقایسه با گروه های شاهد و دوم می باشد به طوری که، متامیزول بسیاری از رفلکس های بالینی مهم در کبوترها را کاهش داده و یا خنثی کرده است. کبوترهای گروه تیمار با متامیزول در مقایسه با گروه های شاهد و تیمار با میدازولام، کمترین میزان در شدت بروز واکنش ها را نشان دادند.

جانبی ناسازگاری را به همراه نخواهد داشت. نتایج حاصل از مطالعه ایشان در تطابق با نتایج حاضر می‌باشد. همچنین ایشان تاثیرات داروی متامیزول را بر التیام استخوانی ناشی از شکسته شدن استخوان درشت نی در موش‌های صحرایی بررسی و اعلام کردند که متامیزول به طور مناسبی بر دردهای ناشی از شکسته شدن استخوان‌ها تاثیر گذاشته و هیچ‌گونه تداخلی در میزان التیام استخوانی پس از مصرف این دارو مشاهده نمی‌شود (۵، ۱۱، ۱۵).

همچنین، محققین دیگر گزارش کرده‌اند که استفاده از داروی متامیزول به‌طور قابل توجهی سبب بهبود عملکرد دستگاه گوارش شده و از این نظر نیز مناسب و بی‌خطر می‌باشد (۱۸ و ۶). بر اساس یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژی اشاره شده در این مطالعه، مشخص گردید که متامیزول در مقایسه با میدازولام به عنوان پیش‌بیهوشی در کبوترها، داروی مناسب و بی‌خطری بوده و به لحاظ فیزیولوژیکی و بالینی با بدن پرنده سازگاری بالایی دارد. در نهایت، به نظر می‌رسد که داروی متامیزول می‌تواند اثرات فارماکولوژیکی مناسبی را در زمینه پیش‌بیهوشی در پرندگان داشته باشد و در علوم درمانگاهی دامپزشکی در کنار سایر داروهای رایج پیش‌بیهوشی مورد استفاده قرار گیرد.

### فهرست منابع

1. Churchill, L. (2004): Metabolic of benzodiazepine in rats. J. Vet. Med. 1(2): 51-54.
2. Flor, B., Yazbek, V.B., Keila, K. (2013): Tramadol plus metamizol combined or not with NSAIDs is clinically effective for moderate to severe chronic pain. J. Vet. Anes. 11(10): 21-23.
3. Gali, J.C., Ventin, F.C. (2013): Dipyron has no effects on bone healing of tibia fractures in rats. J. Vet. Anes. Analg. 30(6): 82- 97.
4. Gunkel, G. (2005): Evaluated the current techniques in avian anesthesia and assayed that provision of anesthesia with a low risk of complications is, in part, associated with a working knowledge of avian cardiopulmonary physiology. J. Avian. Exotic. Pet. Med. 14(4): 263-276.

همچنین در تحقیقات مشابه دیگر نقش داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) بر عامل (ATP-sensitive) کانال‌های پتاسیمی در موش‌های صحرایی غیردیابتی و دیابتی بررسی شده و مشخص شده است که استفاده سیستمیک از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، سبب کاهش تولید قند در موش‌های صحرایی دیابتی خواهد شد (۹). از آنجایی که کاهش میزان قند خون از معضلات عمده در بیهوشی پرندگان محسوب می‌شود، از این رو استفاده طولانی مدت و سیستمیک این داروها با اهداف غیر از بیهوشی، چندان توصیه نمی‌شود.

در مطالعه ما، هیچ‌گونه تلفات ناشی از مصرف داروی متامیزول در کبوترهای مورد آزمایش مشاهده نشد. در واقع، دلایل آن را می‌توان در نتایج حاصل از تحقیقات Richard و همکاران در سال ۲۰۱۴ جستجو کرد (۱۷ و ۱۹، ۱۴). ایشان دریافتند که داروی متامیزول هیچ‌گونه عارضه سمی بر سلول‌های عصبی نداشته و حتی در درمان آسیب سلول‌های عصبی نیز موثر می‌باشد.

محققان طی آزمایشاتی، روش سریعی را جهت تعیین تاثیرات داروی متامیزول بر عضله نشخوارکنندگان پیشنهاد کردند. روش انجام این آزمون سریع Liquid chromatography- Tendon spectrometry نام دارد. آن‌ها این روش را با محاسبه میزان بازگشت عملکرد عضلات به اندازه ۳۰-۷ درصد و ریکواری آن را تا مقدار ۹۵-۴۵ درصد مورد تایید قرار داده و از بی‌خطر بودن این دارو بر سلول‌های سوماتیک خبر دادند (۷ و ۱۰).

در مطالعه‌ای دیگر تاثیرات دو داروی متامیزول (دپیرون) و ترامادول در دردهای شدید کلیوی بررسی شده و مشخص گردیده است که داروی متامیزول در مقایسه با داروی ترامادول، اثرات بی‌دردی بهتری را ایجاد می‌کند به طوری که، در مدل‌های مورد آزمایش، داروی متامیزول به‌صورت معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) (در دقایق ۲۰، ۳۰ و ۵۰ سبب کاهش دردهای حاد کلیوی شد (۲۳)).

محققان بیان داشتند که استفاده از متامیزول به منظور مدیریت درد ناشی از جراحی‌های محوطه بطنی، هیچ‌گونه عوارض

5. Imagawa, V.H., Fentoni, D.T. (2011): The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *J. Vet. Anes. Analg.* 38(4): 85-93.
6. Japr, A. (2012): Monitoring of anesthesia depth in birds and reported that the corneal reflex in birds. *J. Poult. Sci.* 27(5): 5-9.
7. Jedziniak, P., Pietruk, K., Olejnik, M. (2013): Rapid method for the determination of metamizol residues in bovine muscle by LC – MS / MS. *J. Vet. Anes. Analg.* 2(6): 82- 84.
8. John, W., Nora, S. (1997): *Veterinary anesthesia and analgesia*. 3<sup>rd</sup> ed., Uk: Chapter 34, New York. pp: 841-853
9. Levy, M., Safadi, R., Goranti, L. (2003): Impairment of the metabolic of dipyron in asymptomatic hepatitis – B. *J. Vet. Anes. Analg.* 57(6): 5-6.
10. Naga, R., Anjaneyulu, N., Canesh, M.N. (2012): Evaluated the analgesic activity of metamizole and paracetamol. *J. Adv. Pharmacol. Res.* 3(1): 1-4.
11. Patel, C.V., Koppikar, M.G. (2014): Management of pain after abdominal surgery. *J. Clin. Sci.* 10(2): 351-353.
12. Poblete, B., Romand, A., Koning, P. (2003): Metabolic effect of intravenous propacetamol, metamizol or external cooling in erotically ill febrile sedated patients. *J. Vet. Anes. Analg.* 10(3): 78-82.
13. Rezende, R.M., Franca, D.S., Menezes, G.B., Bakhie, Y.S. (2007): Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model. *Brit. Vet. J. Pharmacol.* 153(4): 760-768.
14. Richard, A., Hoppmann, M. (2014): Central nervous system side effect of NSAIDS. *Bulg. J. Vet. Med.* 151(7): 309-313.
15. Roelvink, M.E., Imagawa, L. (2011): Analgesic and spasmolytic effect of dipyron. *J. Vet. Anes. Analg.* 3(9): 12-14.
16. Sheena, A., Derry, C. (2012): *Clinical drug investigation*. 3rd ed., Saunders, London. P:58-60
17. Sokolov, A.Y., Sivachenko, I., Panteleev, S.S. (2014): Effect of intravenous metamizol on ongoing and evoked activity of dura-sensitive thalamic neurons in rats. *J. Vet. Anes. Analg.* 4(1):31-32.
18. Vinagre, M.A. (2012): The effect of dipyron on liquid gastric emptying. *J. Vet. Anes. Analg.* 4(2):50-52.
19. Zhang, Y., Wang, X. (2014): Dipyron inhibits neuron cell death. *J. Pet. Med.* 69(4): 942-956.