

碩士學位論文

송아지에 warfarin 투여 시에
혈액생화학치의 변화



濟州大學校 大學院

獸醫學科

林建兌

2001年 12月

송아지에 warfarin 투여 시에 혈액생화학치의 변화

指導教授 李慶甲

林建兌

이 論文을 獸醫學 碩士學位 論文으로 提出함



林建兌의 獸醫學 碩士學位 論文을 認准함

審 查 委 員 長

委 員 _____

委 員 _____

濟州大學校 大學院

2001年 12月

초 록

송아지에 warfarin 투여 시에 혈액생화학치의 변화

(지도교수 : 이 경 갑)

임 건 태



제주대학교 대학원

수의학과

송아지의 심혈관계 수술에서 혈전 예방 목적으로 사용되는 항응고제인 warfarin을 투여 할 때에 나타나는 혈액생화학치를 측정하여 부작용을 관찰할 목적으로 본 시험을 실시하였다.

실험 동물로는 암수 구별 없이 70~130 kg의 송아지 6마리를 이용하였으며, warfarin을 하루에 0.07 mg/kg을 25일 동안 경구 투여하여 30일간 관찰하였다. 5일간격으로 warfarin 투여 전에 혈액을 채취하였으며, 혈액검사로 PCV, RBC, WBC, fibrinogen, total protein, platelet 등을 측정하였고, 혈액 응고 검사로 prothrombin time(PT)을 검사하였으며, 혈청 생화학적 검사로 SGOT, SDH, total bilirubin, BUN, creatinine 등을 측정하였다.

본 실험 결과 PT는 warfarin 투여 후 점차적으로 증가하여 3일째부터 28일째까지 치료범위를 유지하였고, PCV와 RBC는 투여 전보다 점차적으로 유의하게 감소되는 결과를 보였다($p<0.05$). 혈청 생화학적 검사에서는 SDH는 투여 후 증가하여 25일까지 투여 전과 비교해 유의성 있는 증가를 나타내었고($p<0.05$), SGOT와 total bilirubin은 투여 전과 비교해 투여 후 5일째부터 증가하는 결과를 나타내었다.

본 실험의 결과로 볼 때, 심혈관계 수술을 할 때에는 혈전 예방의 목적으로 warfarin을 사용하는 것은 다른 항응고제에 비하여 비교적 소량을 경구 투여하여, 투여 후 3일째부터 일정한 항응고 효과를 보였으나, PCV의 저하와 적혈구 수가 감소한 결과로 빈혈을 일으킨 것으로 판단되고, 혈청 생화학적 검사 결과 간에 손상을 일으킨 것으로 생각된다.

중심어 : 송아지, warfarin, PT, 혈액, 혈청 생화학적 검사.

목 차

I. 서	론 ?
II. 재료 및 방법	 3
III. 결	과 5
IV. 고	찰 14
V. 결	론 16
VI. 참 고 문 헌	 17
	영 문 초 록 20



I. 서 론

최근에 심혈관계 질병의 치료와 수술을 할 때에 사용되는 전신성 항응고제의 종류에는 heparin과 쿠마린계 항응고제인 dicumarin과 warfarin이 있으며, 항혈소판제제인 aspirin, ticlopidine, dipyridamole 등이 있다(Carter, 1991; Petty 등, 1999). 이중 warfarin은 sweet clover에서 분리된 항응고 물질인 bihydroxycoumarine을 근간으로 합성되었으며(Adams, 2001; Philip 등, 1992), 임상에서는 심혈관계 장기의 수술 후에 혈전에 대한 예방 목적으로 이용되고 있으며(Hayashi 등, 1994; Mochizuki 등, 2000; Takahama 등, 2000; Wesaby 등, 2000), 폐와 정맥성 색전 등의 다양한 혈전 색전성 질병의 치료에 쓰이고 있다(Hyers 등, 2001; Scott, 1989). 또한 warfarin은 반감기가 다른 항응고제 보다 길고, 경구투여로 투여방법이 쉬워 자주 적용된다(Park, 1998; Philip 등, 1992).

항응고제를 투여 할 때에 혈액응고 검사법에는 activated clotting time(ACT), activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin time(PT)가 있다. 이들 중 ACT와 APTT는 항응고제로 heparin을 투여했을 때 쓰이는 검사법이고, PT는 혈액 내 프로트롬빈의 양을 측정하는 것으로 항응고제로 warfarin을 투여했을 때에 주로 이용되는 혈액응고 검사법이다. 항응고제를 투여 할 때에 출혈의 부작용을 최소화하기 위해 PT 비를 이용한다. 이는 warfarin 투여 전의 PT에 대한 warfarin 투여 후의 PT의 비를 나타낸 것이다. Kinzner(1998)는 정맥성 혈전, 전신성 전색, 폐 색전 등의 치료 경우에는 PT 비의 범위가 1.3~1.5가 되어야 하고, 인공 심장수술 후에는 PT 비의 범위가 1.5~2가 되어야 안전하다고 하였다.

인공장기 이식 후의 항응고제에 의한 부작용으로는 사람에서 위장관의 출혈과 허혈성 쇼크가 주 증상을 이루고(Petty 등, 1999), warfarin으로 항응고 치료를 할 때에 간염, 간내성 황달 등의 간 손상을 보고하였다(Slagboom과 Loeliger, 1980; Rehnqvist, 1978; Ehrenforth 등, 1999). 그리고 박 등(1998)은 warfarin 투여 할 때에 위장관의 혈종, 빈혈, 출혈 등의 부작용을 보고하였다.

이 실험에서는 심혈관계 인공장기의 이식 수술 할 때에 사용되는 항응고제로

warfarin을 송아지에 장기간 투여하였을 때, 일어날 수 있는 부작용의 발생을 혈액과
혈청 생화학적 검사를 경시적으로 관찰함으로써 조사하고자 하였다.



II. 재료 및 방법

1. 실험동물

체중 70~130 kg의 암수 구별 없이 건강한 송아지 6마리를 실험에 사용하였고, 실험 전 1주일간 실험 환경에 순화시켜 본 실험에 사용하였다.

2. 실험 방법

Sodium warfarin(한국유나이티드, Korea) 0.07 mg/kg을 1일 1회 25일간 경구투여 하였다. 실험 개시 후 30일 동안 5일 간격으로 혈액을 경정맥을 통해 채취하였다.

3. 검사 방법

1) PT의 측정

혈액 1.8 ml을 0.105 M buffered-sodium citrate 0.2 ml가 함유된 진공 튜브에 혼합 후 2500 rpm으로 10분간 원심분리 하여 얻어진 혈장으로 PT를 측정하였다.

PT는 3분간 37 °C로 incubation한 혈장 0.1 ml에 PT 시약(KUCKJE, Japan) 0.2 ml를 가하여 응고되는 시간을 dual-channel CLOT-2(SEAC, Italy)를 사용하여 측정하였다. 모든 검사는 두 번 반복 실험하였다.

2) 혈액 검사

채취한 혈액은 항응고제(EDTA-2K)가 처리된 bottle(녹십자, Korea)에 보관하여 적

혈구용적(Packed cell volume; PCV)은 microhematocrit method로, 적혈구 수(Red blood cell; RBC), 백혈구 수(White blood cell; WBC), 혈소판 수(Platelet) 등은 자동 혈액분석기(Coulter electric co., USA)를 이용하여 측정하였고, 섬유소원(Fibrinogen)은 Schalm's method(McCurnin, 1998)에 준하여 측정하였다. 그리고 혈청 총 단백질(Total protein; TP)은 굴절계(AO spencer, USA)를 이용하여 측정하였다.

3) 혈청 생화학적 검사

무처리된 vacutainer tube(Sherwood, USA)에 혈액을 채취하여 실온에서 혈액을 응고시킨 후 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상층액을 취하고 검사 할 때까지 냉동(-72 ℃) 보관하였다.

혈청의 serum glutamic oxaloacetic transaminase(SGOT)는 Reitman-Frankel 법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였고, sorbitol dehydrogenase(SDH)는 Bergeyer 등의 방법(1983)으로, 혈청의 총 빌리루빈(total bilirubin)의 농도는 Evelyn-Malloy 변법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였다. 혈액요소질소(blood urea nitrogen; BUN)는 Urease 효소법(영동, Korea)을 이용하여 측정하였으며, 혈청의 크레아티닌(Creatinine) 농도는 Jaffe modified 직접법(영동, Korea)을 이용해 측정하였다.

4. 통계처리

Warfarin 투여 전과 투여 후의 검사값은 repeated measures ANOVA test와 다중 비교(Bonferroni's method)를 이용하여 유의성 검증을 실시하였다.

III. 결 과

1. 혈액응고 검사

1) 프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)의 변화

PT의 변화는 warfarin 투여 전에 15.1 ± 0.5 초에서 warfarin 투여 후부터 점차적으로 증가하여 3일째에 26.4 ± 3.5 초에 도달해 warfarin 투여기간 동안 PT 비가 1.5에서 2의 치료범위를 유지하였다. Warfarin 투여 중단 후 PT는 점차 감소하여 28일까지 22.7 ± 1.2 초로 치료범위 내에 있다가 투여 정지 후 5일째에 투여 전의 값으로 되었다(Figure 1).

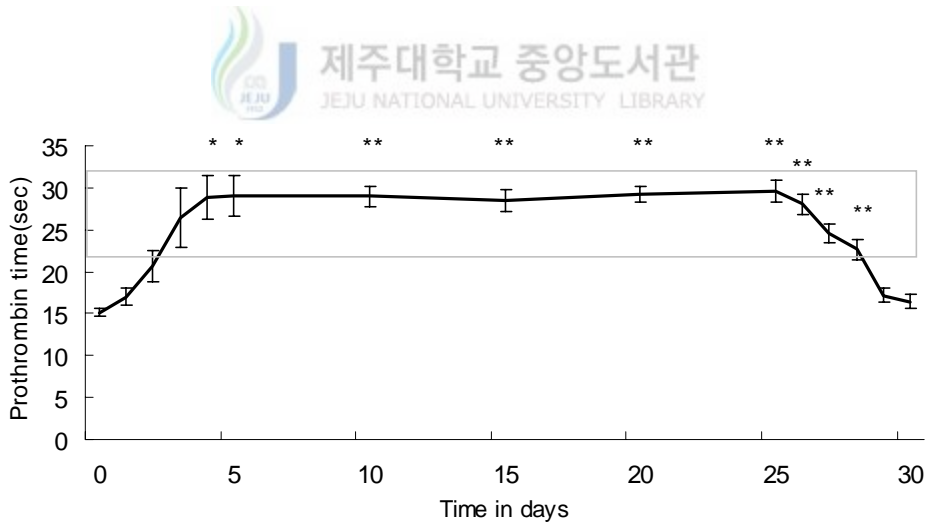


Figure 1. Mean prothrombin time versus days. The prothrombin time became therapeutic range from the 3rd till the 28th day. Closed area(□) indicated the therapeutic range. There was significantly increased at the 4th~the 28th day during the study period(*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$). Values represent mean \pm SE.

2. 혈액검사

송아지에 warfarin을 투여하고 5일 간격으로 검사한 실험군의 혈액 검사결과는 표 1과 같다.

1) 적혈구 용적

Warfarin 투여 전의 적혈구 용적은 26.5 ± 1.5 %에서 감소하여 10일째와 20일째에 각각 23.2 ± 1.3 %와 22.8 ± 1.7 %를 나타냈으며, 25일째까지 22.5 ± 1.3 %로 점차적인 감소를 보였다. Warfarin 투여 중단 후, 5일째에 24.3 ± 1.1 %로 약간의 증가를 보였다.

2) 적혈구 수

적혈구 수는 warfarin 투여 전 $579 \pm 18 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 이었다가 점차적으로 감소하여 20일째에는 $496 \pm 23 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 를 나타냈으며, 25일째에 $479 \pm 24 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 으로 가장 낮은 수치로 유의성 있는 감소를 보였다($p < 0.05$). Warfarin 투여 중단 후 5일째에는 $499 \pm 38 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 로 약간의 증가를 보였다.

3) 백혈구 수

백혈구 수는 warfarin 투여 전 $8.2 \pm 0.48 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 에서 15일째에 $6.6 \pm 0.70 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 가장 낮은 값을 나타내었다가 20일째에 $7.7 \pm 0.56 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 다시 증가한 후에 25일째까지 $6.6 \pm 0.39 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 약간의 감소를 보였다가 warfarin 투여 중단 후에는 $8.7 \pm 0.76 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 증가를 보였다.

4) 섬유소원 농도

섬유소원 농도의 변화는 warfarin 투여 전 467 ± 42 mg/dl에서 10일째에 533 ± 42 mg/dl로 가장 높은 값을 나타내었다. 20일째에는 433 ± 61 mg/dl으로 가장 낮은 값을 나타내었고 warfarin 투여 중단 후 467 ± 84 mg/dl으로 증가하였으나, 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

5) 혈청 총 단백질

혈청 총 단백질의 변화는 warfarin 투여 전 6.4 ± 0.23 g/dl이었다가 10일째 6.4 ± 0.09 g/dl로 가장 낮은 값을 나타내었으나 15일째에 6.7 ± 0.20 g/dl로 가장 높은 값을 나타냈으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.

6) 혈소판 수

혈소판수의 변화는 warfarin 투여 전 $466 \pm 38 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 에서 5일째 $531 \pm 66 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 으로 증가하였다가, 20일째 $453 \pm 78 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 가장 낮은 값을 나타내었으며, 30일째에는 $496 \pm 78 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 로 증가하였으나 유의성 있는 변화는 나타나지 않았다.



Table 1. Hematological values of calves according to the administration of warfarin in days

Time in Days	PCV (%)	RBC ($10^4/\mu\ell$)	WBC ($10^3/\mu\ell$)	Fibrinogen (mg/dl)	Total Protein (g/dl)	Platelet ($10^3/\mu\ell$)
0	26.5±1.5	579±18 ^{1)A}	8.2±0.48	467±42	6.4±0.23	466±38
5	23.7±1.9	514±9	8.2±0.72	467±42	6.4±0.28	531±66
10	23.2±1.3	505±8	6.7±0.64	533±42	6.4±0.10	488±67
15	23.7±2.0	511±23	6.4±0.70	467±42	6.7±0.20	472±42
20	22.8±1.7	496±23	7.6±0.56	433±61	6.5±0.10	453±78
25	22.5±1.3	479±24 ^{a*}	6.6±0.39	467±67	6.6±0.16	477±85
30	24.3±1.1	499±38	8.7±0.76	467±84	6.6±0.24	496±78

1); Mean ± SE

A : a; Significantly differential pairs (*; p<0.05)

3. 혈청 생화학적 검사

1) SGOT의 변화

SGOT의 측정값은 그림 2에서와 같이 warfarin 투여 전 23.5 ± 3.42 IU/ℓ 과 비교해서 투여 후 5일째와 10일째에 각각 37.2 ± 5.22 IU/ℓ 와 35.8 ± 5.40 IU/ℓ 로 증가하는 상을 보였다. 그리고 15일째에는 warfarin 투여 전에 비하여 34.3 ± 3.90 IU/ℓ 로 유의성 있게 증가되었다가($p < 0.05$), 그 이후에는 점차 감소하였다(Figure 2).

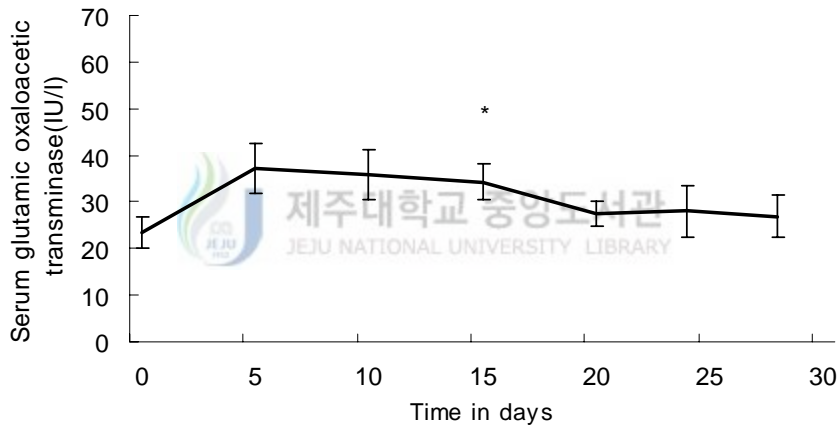


Figure 2. Course of SGOT in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at the 15th day during the study period(*; $p < 0.05$).

Values represent mean \pm SE.

2) SDH의 변화

Warfarin 투여 전 SDH의 측정값은 9.5 ± 0.75 IU/ ℓ 에서 5일째에 14.2 ± 1.80 IU/ ℓ 로 유의성 있게 증가하였으며($p < 0.05$), 그 후에도 점차적으로 증가하여 25일째에도 20.5 ± 2.08 IU/ ℓ 로 투여 전과 비교해 유의성 있는 증가를 하였다($p < 0.05$). Warfarin 투여 중단 후에는 감소하였다(Figure 3).

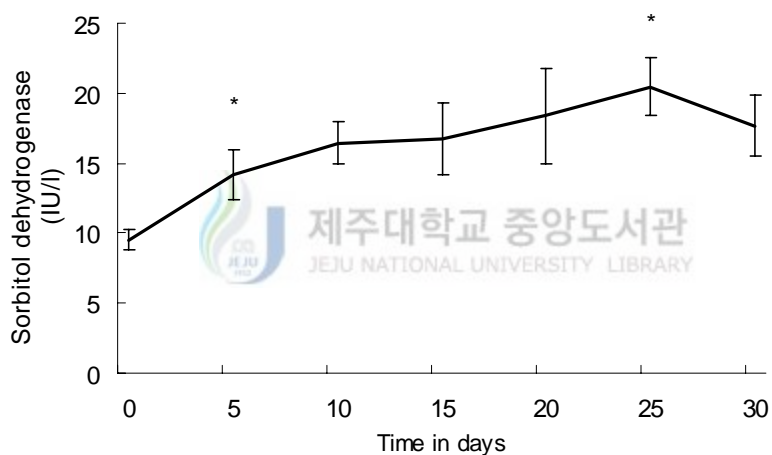


Figure 3. Course of SDH in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly increased at the 5th and the 25th day during the study period(*; $p < 0.05$).

Values represent mean \pm SE.

3) Total bilirubin의 변화

Total bilirubin의 측정값은 warfarin 투여 전 0.3 ± 0.06 mg/dl에서 점차적으로 증가하여 10일째에는 0.5 ± 0.21 mg/dl를 나타내었으며, 20일째와 25일째에 각각 0.7 ± 0.18 mg/dl와 0.9 ± 0.22 mg/dl로 투여 전과 비교해 증가하는 상을 보였다가, warfarin을 투여 중단한지 5일 후에는 투여 전 값으로 낮아졌다(Figure 4).

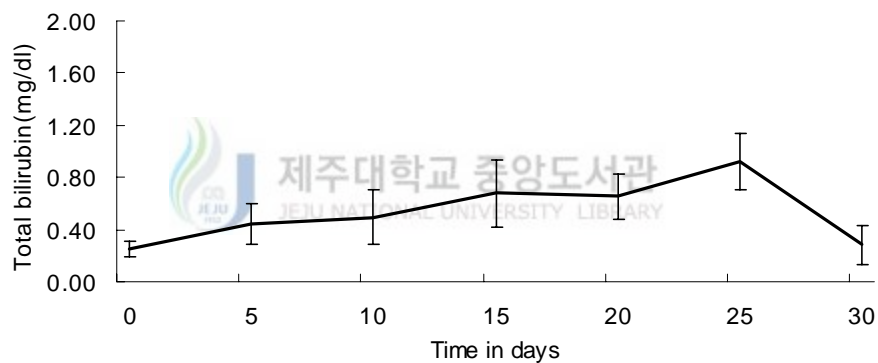


Figure 4. Course of total bilirubin in relation to time during warfarin treatment.

Day zero represents baseline screening values.

Values represent mean \pm SE.

4) BUN의 변화

BUN의 측정값은 warfarin 투여 전 14.5 ± 0.80 mg/dl서 점차적인 감소를 보이다가 15일째에 9.9 ± 0.97 mg/dl로 유의성 있게 낮았다($p < 0.05$). 20일째는 가장 낮은 수치인 8.4 ± 1.60 mg/dl를 나타내었다가 20일째 이후에는 점차 증가하였다(Figure 5).

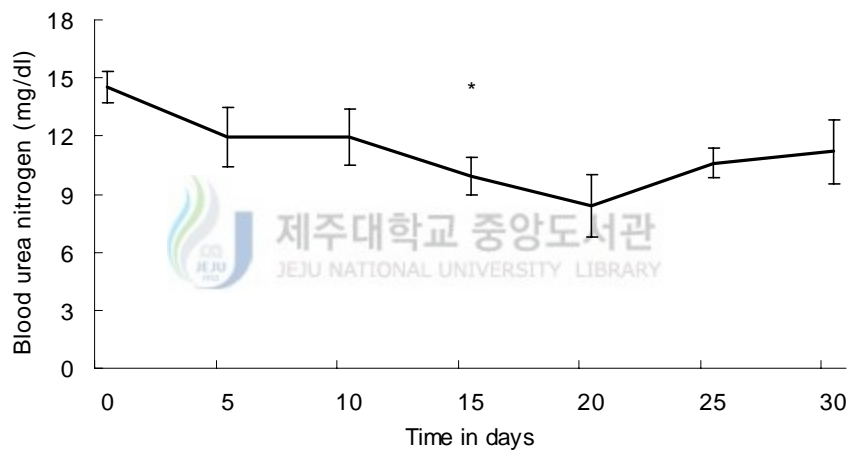


Figure 5. Course of BUN in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. There was significantly decreased at the 15th day during the study period(*; $p < 0.05$).

Values represent mean \pm SE.

5) 혈청 creatinine의 변화

혈청 creatinine의 측정값은 warfarin 투여 전 0.8 ± 0.22 mg/dl에서 10일째에 1.1 ± 0.16 mg/dl로 가장 높은 값을 나타내었다가 다시 감소하였으나 유의성 있는 변화는 없었다 (Figure 6).

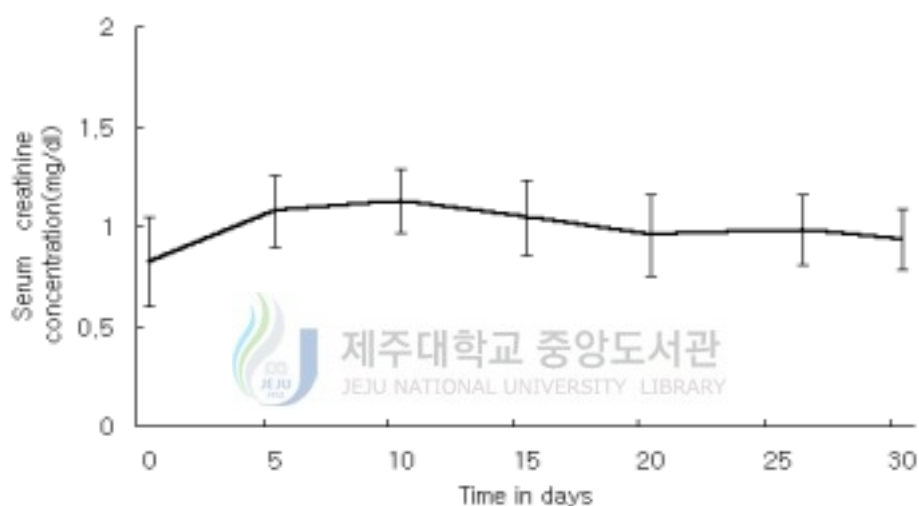


Figure 6. Course of serum creatinine in relation to time during warfarin treatment. Day zero represents baseline screening values. No significant variation exist the values of serum creatinine concentration.

Values represent mean \pm SE.

IV. 고 찰

항응고제인 warfarin은 간에서 비타민 K 작용을 방해함으로써 네 가지의 혈액응고 인자(II, VII, IX, X)의 carboxylation을 억제하여 프로트롬빈 복합체의 형성을 방해하여 항응고 효과를 나타낸다. 항응고제 투여의 효과를 측정하기 위해 혈액 프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)을 측정한다(Wessler와 Gitel, 1986; Triplett, 1998). PT의 측정은 혈액 내 프로트롬빈의 전체 양을 측정하는 검사방법으로 warfarin을 항응고제로 투여했을 때에 주로 이용된다.

Philip 등(1992)은 warfarin을 경구 투여 할 때에 위장관에서 완벽하게 흡수되며, 복용 후 2~8시간에 혈 중 최고치에 이른다고 하였다. 그리고 warfarin은 주로 알부민과 결합하여 체내에 분포하고, 간이나 신장에서 대사되어 요나 변으로 배출되고 반감기는 25시간에서 60시간으로 평균 40시간이며, 작용 기간은 2~5일로 보고하였다. 비타민 K 의존성 응고인자의 반감기가 II 인자는 50시간, VII 인자가 6시간, IX 인자가 24시간, X 인자가 36시간, 단백질 C는 8시간 및 단백질 S가 30시간임을 고려할 때 PT가 연장되어 완전한 항응고 효과를 나타내기 위해서는 수일이 필요하다고 하였다. 본 실험에서도 PT는 warfarin 투여 전과 비교해서 3일째에 심혈관계 수술 후의 치료 범위의 PT 비인 1.5~2에 들어갔으며, warfarin 투여 후 약 3일이 경과해야 안정적인 항응고 작용을 나타내었다.

심혈관계 수술 후의 항응고제 투여를 통한 부작용으로는 주로 위장관의 출혈과 허혈성 쇼크가 주 증상을 이룬다(Petty 등, 1999). Warfarin으로 항응고 치료를 할 때 박 등(1998)은 위장관의 혈종, 빈혈 그리고 출혈 등의 부작용이 나타남을 보고하였고, 이(1993)는 warfarin을 지속적으로 투여 할 때에 PCV의 현저한 저하를 보고하였다. 본 실험에서도 warfarin 투여 후에 5일째부터 감소를 나타내었다. 적혈구 수도 PCV와 동일하게 warfarin 투여 전과 비교해서 점차적으로 감소하여 5일째에 유의성 있는 감소를 보여 warfarin 투여로 인해 어느 정도 내부 장거나 모세혈관 출혈이 있는 것으로 사료된다. 그러나 백혈구 수와 섬유소원, 혈청 총 단백질량과 혈소판 수는 유의성

있는 변화를 보이지 않았다.

혈청 생화학적 검사에서 SGOT의 측정값은 점차적으로 증가하여 15일째에는 투여 전에 비하여 유의성 있는 증가를 보였으며, 간특이 효소인 SDH의 측정값은 점차적으로 증가하여 25일째에 가장 높았다. 또한 total bilirubin의 측정값도 warfarin 투여 후에 점차적으로 증가하여 25일째에 제일 높은 수치를 보였다. 이는 Slagboom과 Loeliger(1980)와 Rehnqvist(1978)가 warfarin을 이용한 항응고 치료 할 때의 부작용으로 간염과 간내성 황달이 나타날 때 SGOT와 total bilirubin의 상승을 보고한 것과 같은 결과를 나타내었고, 이 결과로 warfarin 투여로 인해 간 기능의 손상이 있는 것으로 시사된다.

이와 이(1996)는 간 기능의 부전 시에 BUN의 감소를 보인다고 하였고, 본 실험에서 BUN의 측정값은 점차적인 감소를 보이다 15일째에는 유의성 있는 감소를 보였고, 20일째에 가장 낮은 수치를 나타내었다. 그러나 이 실험에서의 BUN 감소가 간의 장애에 의한 것인지 Kinzner(1998)의 보고와 같이 warfarin을 투여 할 때에 나타나는 식욕결핍으로 인한 영양장애의 결과로 나타난 것인지는 알 수 없었다.

Ehrenforth 등(1999)은 warfarin을 이용한 항응고제 투여 할 때의 간 손상 시에 혈중 creatinine농도는 정상치를 보고하였으나, Demirkan 등(2000)과 신 등(1995)의 경우 항응고제로 warfarin을 투여하였을 때, 신장기능장애와 급성신부전을 나타낸다고 하였다. 본 실험에서 혈청 creatinine 농도를 측정한 결과 warfarin 투여 전과 비교해서 유의성 있는 변화는 없었다. 이는 앞 연구가의 경우 본 실험기간보다 더 긴 장기간의 투여이거나 갑자기 많은 양의 투여 할 때에 일어나는 변화이어서 본 실험과 같은 25일간의 투여 시에는 혈청 생화학적으로 유의성 있는 변화를 보이지 않는 것으로 생각된다.

심혈관계 수술 후에 항응고제 투여로 warfarin을 투여하는 것은 소량으로 비교적 일정하게 항응고 효과를 나타내어 매우 유용하나 PCV와 적혈구 수의 감소로 출혈의 가능성이 있고, 혈청 생화학적 검사 중 SGOT, SDH와 total bilirubin의 상승의 결과로 간 기능에 이상이 나타나는 것으로 생각된다.

V. 결 론

송아지에서 항응고제로 warfarin을 투여한 후에 혈액 생화학적 검사로 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 프로트롬빈 시간(prothrombin time; PT)의 변화는 warfarin 투여 전에 15.1 ± 0.5 초에서 warfarin 투여 후부터 점차적으로 증가하여 PT 비의 치료범위인 1.5~2에 3일째에 도달한 후 투여기간 동안 치료범위를 유지하다가 투여 중단 후 5일째에는 정상치로 돌아왔다.
2. 혈액학적 검사에서 적혈구 용적은 점차적으로 감소하여 25일째에 22.5 ± 1.3 %로 가장 낮았고, 적혈구 수의 변화도 점차적으로 감소하여 25일째에 $479 \pm 24 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 로 유의성 있게 낮았다($p < 0.05$).
3. 혈청 생화학적 검사로 SGOT의 측정값은 15일째에 34.3 ± 3.90 IU/ ℓ 로 유의성 있는 증가를 보였고($p < 0.05$), SDH는 25일째에 20.5 ± 2.01 IU/ ℓ 로 유의성 있게 가장 높았으며($p < 0.05$), total bilirubin은 warfarin 투여 후 점차적으로 증가하여 25일째에 0.9 ± 0.22 mg/dl로 높아졌다.

본 실험의 결과로 항응고제로 warfarin을 간단히 소량으로 경구 투여하여, 투여 후 3일 이후부터 비교적 일정하게 항응고 효과를 나타내었으나, PCV와 적혈구 수의 감소의 결과로 출혈의 가능성을 보였으며, 혈청 생화학적 검사 결과 간에 손상을 나타낸 것으로 사료된다.

VI. 참고 문헌

Adams H. R. 2001. Drugs acting on blood and blood element. In Adams H. R. ed., *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 8th. Iowa State University Press. pp.571-585

Bergmeyer H. U., Bergmeyer J. and Graßl M. 1983. Samples, reagents, assessment of results vol.2. In Bergmeyer H. U. ed., *Methods of enzymatic analysis*. Verlag chemie. pp.309-310

Carter B. L. 1991. Therapy of acute thromboembolism with heparin and warfarin. *Clin. Pharm.* 10:503-518

Carter B. L., Jones M. E. and Waickman L. A. 1985. Pathophysiology and treatment of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Clin. Pharm.* 4:279-296

Demirkan K., Stephens M. A., Newman K. P., Self T. H. 2000. Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states. *South. Med. J.* 93(5):448-454

Ehrenforth S., Schenk J. F. and Scharrer I. 1999. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semi. thrombo. hemost.* 25(1):79-83

Hayashi J., Nakazawa S., Oguma F., Miyamura H., Eguchi S. 1994. Combined warfarin and aniplatelet therapy after St. jude medical valve replacement for mitral valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 23:672-677

Hyers T. M., Agnelli G., Hull R. D., Morris T. A., Samama M., Tapson V. and Weg J. G. 2001. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *CHEST* 119:176S-193S

Kinzner C. L. 1998. Warfarin sodium(coumadin) anticoagulant therapy for vascular access patency. *ANNA Journal.* 25(5):195-203

McCurnin D. M. 1998. Clinical textbook for veterinary technicians, 4th ed. W.B. saunders company. pp.89-90

Mochizuki S., Abe Y., Chinzei T., Isoyama T., Ono T., Saito I., Guba P., Karita T., Sun Y. P., Kouno A. Suzuki T., Baba K., Mabuchi K. and Imachi K. 2000. Results of animal experiments using an undulation pump total artificial heart: analysis of 10 day and 19 day survival. *ASAIO J.* 46:500-504

Park B. K. 1998. Warfarin: Metabolism and mode of action. *Biochemi. Pharmacol.* 37(1):19-27

Petty G. W., Brown R. D. Jr., Whisnant J. P., Sicks J. D., O'Fallon W. M, and Wiebers D. O. 1999. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. *Ann. Intern. Med.* 130:14-22

Philip W. M., George J. B. Jr., Joseph P. M., and Douglas M. T. 1992. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. McGraw-Hill, New York. pp.1311-1331

Rehqvist N. 1978. Intrahepatic jaundice due to warfarin therapy. *Acta. Med. Scand.* 204:335-336

Scott D. K. 1989. Control of warfarin therapy. *Post. Med. J.* 65:611-612

Slagboom G., Loeliger E. A. 1980. Coumarin-associated hepatitis. *Arch. Intern. Med.* 140:1028-1029

Stein P. D., Alpert J. S., Bussey H. I., Dalen J. E. and Turpie A. G. G. 1998. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *CHEST* 114:602S-610S

Takahama T., Kanai F. and Onishi K. 2000. Anticoagulation during use of a left ventricular assist device. *ASAIO J.* 46:354-357.

Triplett D. A. 1998. Current recommendations for warfarin therapy. *Med. Clin.*

North Am. 82(3):601-611

Wesaby S., Katsumata T., Houel R., Evans R., Pigoot D., Frazier O.H. and Jarvik R. 1988. Jarvik 2000 heart potential for bridge to myocyte recovery. *Circulation* 98:1568-1574

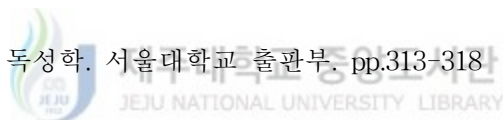
Wessler S., Gitel S. N. 1986. Pharmacology of heparin and warfarin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 8:10B-20B

박우찬, 김인철. 1998. 항응고제 warfarin 복용환자에서 발생한 위장관 합병증: 공장벽 혈중 및 장중침증. *대한외과학회지.* 54(1):141-147

신진호, 강경원, 김상목, 박찬현, 강종명, 박한철. 1995. Warfarin 과량 사용 후 발생한 Purple Toe 증후군과 동반된 급성 신부전 1예. *대한신장학회지.* 14(4):502-505

이귀녕, 이종순. 1996. 임상병리과일 II판. 의학문화사. pp.82-88, 278-282

이창업. 1993. 수의 독성학. 서울대학교 출판부. pp.313-318



The Change of Blood Biochemical Values during Warfarin Therapy

Kun-tae Lim

(supervised by professor Kyoung-kap Lee)

Department of Veterinary Medicine
Graduate School, Cheju National University
Jeju, Korea

Abstract

We have executed this experiment to observe side effects of warfarin, the anticoagulant that is used for preventing thrombus in cardiovascular surgery for calves by measuring blood biochemical value. We have used 6 calves in 70~130 kg regardless of their sexes. We have given them warfarin at 0.07 mg/kg daily for 25 days. We have sampled blood before warfarin input every five days for 30 days. We have measured PCV, RBC, WBC, fibrinogen, total protein and platelet as blood test, measured prothrombin time (PT) as blood coagulation test, and SGOT, SDH, total bilirubin, BUN and creatinine as blood serum biochemical test.

As the result of the experiment, we have seen that PT has been increased gradually after warfarin input. It has been increased gradually and remains within the therapeutic range from the third day till 28th day. PCV and RBC were decreased significantly from the value before the input ($p<0.05$). In the serum biochemical test, SDH shows significant increase comparing the value before the input ($p<0.05$). SGOT and total bilirubin were increased gradually from the value before the input.

Considering the result of the experiment, if we give warfarin to prevent thrombus in cardiovascular surgery, we can get anticoagulation effect with minimal input by mouth from the third day of the input. However because of the reduction of PCV and red blood cell it may cause anemia. It may cause damage to liver judged based on the result of serum biochemical test.

Key words: warfarin, PT, blood biochemical experiment. calves

