



Comparing the Effects of Alfaxalone and Alfaxalone/Midazolam on the Quality of Anesthesia and Hematological and Biochemical Parameters in Rabbits Premedicated with Acepromazine

Firoozeh Saghaei¹ , Naghmeh Mansouri Boroogeni² , Mohammad Reza Jalali²

¹ Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

² Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Received: 23 Dec 2024, Reciver in revised from: 22 Feb 2025, Accepted: 26 Feb 2025, Available online: 10 Jun 2025

10.22059/jvr.2024.380183.3453

J Vet Res, Volume 80, Number 2, 2025, 99-110

Abstract

BACKGROUND: Anesthesia in rabbits is difficult because rabbits are sensitive animals. Researchers are always looking for suitable methods and drugs to induce anesthesia in rabbits.

OBJECTIVES: This study aims to investigate the effect of using acepromazine/alfaxalone and acepromazine/alfaxalone/midazolam on the quality of anesthesia and the biochemical and blood parameters of rabbits after anesthesia.

METHODS: Twelve New Zealand male rabbits were divided into two groups of alfaxalone (4 mg/kg) and alfaxalone + midazolam (0.3 mg/kg). Acepromazine was administered as a pre-anesthesia (0.02 mg/kg, intramuscular) followed by catheterization in the lateral saphenous vein of the right leg. Alfaxalone and midazolam were administered slowly through the catheter. Blood sampling was done before drug injection and 30 minutes after induction of anesthesia. Biochemical and hematological factors as well as blood electrolytes were measured in the laboratory using relevant kits. Physiological parameters and anesthesia indicators were recorded 0, 30, and 60 minutes after induction of anesthesia by determining the return of standing and pedal reflexes.

RESULTS: The biochemical parameters in the two groups receiving acepromazine/alfaxalone and acepromazine/alfaxalone/midazolam slightly increased compared to baseline, but it was not statistically significant. There was a significant increase in aspartate aminotransferase 30 minutes after administration of alfaxalone. Changes in blood electrolytes were not significant. Regarding hematological parameters, there was a significant increase in neutrophils and a significant decrease in lymphocytes 30 minutes after anesthesia. The duration of anesthesia and analgesia increased with the addition of midazolam, but this increase was not significant.

CONCLUSIONS: The injection of acepromazine, as a pre-anesthetic agent, followed by administration of alfaxalone and alfaxalone/midazolam, has no significant effect on hematological and serum biochemical parameters in rabbits. The addition of midazolam to the anesthesia protocol can increase the duration of anesthesia and analgesia. Further studies are needed to determine whether this protocol is useful in rabbits undergoing surgery.

Keywords: Acepromazine, Alfaxalone, Anesthesia, Midazolam, Rabbit

Copyright © The Author(s).

Publisher: University of Tehran

Conflict of interest: The authors declared no conflict of interest.

Corresponding author: Firoozeh Saghaei, Tel/Fax: +9838-32244443



How to cite this article:

Saghaei F, Mansouri Boroogeni N, Jalali MR. Comparing the Effects of Alfaxalone and Alfaxalone/Midazolam on the Quality of Anesthesia and Hematological and Biochemical Parameters in Rabbits Premedicated with Acepromazine. J Vet Res. 2025; 80(2): 99-110. doi: 10.22059/jvr.2024.380183.3453

Figure Legends and Table Captions

Table 1. Biochemical parameters in the blood of rabbits in two study groups. ^a: No significant difference compared to T0 in each column ($P < 0.05$). ^b: Significant difference compared to T0 in each column ($P < 0.05$).

Table 2. Changes in blood electrolytes of the two study groups. ^a: No significant difference compared to T0 in the acepromazine-alfaxalone group ($P < 0.05$). ^b: No significant difference compared to T0 in the acepromazine-alfaxalone-midazolam group ($P < 0.05$).

Table 3. Changes in hematological parameters of the two study groups. ^a: No significant difference compared to T0 in the acepromazine-alfaxalone group ($P < 0.05$). ^b: No significant difference compared to T0 in the acepromazine-alfaxalone-midazolam group ($P < 0.05$). ^c: Significant difference compared to T0 in the acepromazine-alfaxalone-midazolam group ($P < 0.05$).

Table 4. The duration of anesthesia and analgesia in two study groups. ^a: No significant difference in means in each column ($P < 0.05$).

Figure 1. Connecting the rabbit to the monitoring device.

Figure 2. The changes in physiological parameters at 0, 30, and 60 minutes after induction of anesthesia in two groups. ^{a,b}: Columns with different Latin letters significantly differ from T0 ($P < 0.05$).

Figure 3. The changes in body temperature at 0, 30, and 60 minutes after induction of anesthesia in two groups. ^{a,b}: Columns with different Latin letters significantly differ from T0 ($P < 0.05$).



مطالعه کیفیت بیهوشی و تغییرات هماتولوژیک و بیوشیمیایی با آلفاکسالون و ترکیب آلفاکسالون+میدازولام در خرگوش های دریافت کننده داروی پیش بیهوشی آسپرومازین

فیروزه سقایی^۱، نغمه منصوری بروجنی^۲، محمدرضا جلالی^۲

^۱ گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

^۲ دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: ۳ دی ۱۴۰۳، تاریخ بازنگری: ۴ اسفند ۱۴۰۳، تاریخ پذیرش: ۱۸ اسفند ۱۴۰۳، تاریخ انتشار: ۲۰ خرداد ۱۴۰۴

doi: [10.22059/jvr.2024.380183.3453](https://doi.org/10.22059/jvr.2024.380183.3453)

دوره ۸۰، شماره ۲، ۱۴۰۴، ۹۹-۱۱۰

چکیده

زمینه مطالعه: بیهوشی در خرگوش به دلیل حساسیت آن با مشکلاتی مواجه است. محققین همواره در پی یافتن روش و داروهای مناسب برای ایجاد بیهوشی در خرگوش می باشند.

هدف: مطالعه حاضر به منظور بررسی کیفیت بیهوشی و پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک خرگوش پس از بیهوشی با آسپرومازین-آلفاکسالون و آسپرومازین-آلفاکسالون+میدازولام انجام شد.

روش کار: ۱۲ راس خرگوش نر نژاد نیوزیلندی به دو گروه تقسیم شدند. آسپرومازین به عنوان پیش بیهوشی (۰/۰۲ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل عضلانی) تجویز و به دنبال آن کاتترگذاری در سیاهرگ صافن جانبی پای راست انجام شد. در گروه ۱: آلفاکسالون (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) و در گروه ۲: آلفاکسالون+میدازولام (۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم) به آهستگی در سیاهرگ مزبور تجویز شد. پیش از تزریق دارو و ۳۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی خون گیری انجام شد. فاکتورهای بیوشیمیایی، هماتولوژیک و الکترولیت های خون در آزمایشگاه و با کیت های مربوطه اندازه گیری شدند. در زمان های ۰ و ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی پارامترهای فیزیولوژیک و شاخص های بیهوشی با تعیین بازگشت رفلکس ایستایی و پدال ثبت گردید.

نتایج: میزان پارامترهای بیوشیمیایی در هر دو گروه دریافت کننده با آسپرومازین-آلفاکسالون و آسپرومازین-آلفاکسالون+میدازولام نسبت به قبل از تجویز دارو اندکی افزایش یافت اما از لحاظ آماری معنی دار نبود. مشاهده افزایش معنی دار آسپارات آمینوترانسفراز ۳۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی احتمالاً به دلیل اثر دارو بر بافت های عضلانی می باشد. تغییرات در الکترولیت های خون معنی دار نبود و در پارامترهای هماتولوژیک افزایش معنی دار نوتروفیل ها و کاهش لنفوسیت ها ۳۰ دقیقه پس از القای بیهوشی رخ داد. طول دوره بیهوشی و بی دردی با افزودن میدازولام افزایش یافت اما این افزایش معنی دار نبود.

نتیجه گیری نهایی: نتایج نشان می دهد پیش بیهوشی با آسپرومازین و در ادامه تجویز آلفاکسالون و آلفاکسالون+میدازولام تغییرات معنی داری در پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک سرم خرگوش نداشته است. افزودن میدازولام به پروتکل بیهوشی، طول دوره بیهوشی و زمان بی دردی را افزایش داد. ارزیابی بیشتر برای تعیین اینکه آیا این پروتکل برای خرگوش های تحت عمل جراحی مفید است یا خیر، مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: آسپرومازین، آلفاکسالون، بیهوشی، خرگوش، میدازولام

ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران.

کپی رایت © نویسندگان.



نویسنده مسئول: فیروزه سقایی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

مقدمه

خرگوش سومین گونه حیوان آزمایشگاهی پر استفاده در مطالعات آزمایشی می باشد، اما در مقایسه با سگ حداقل ۱۴ برابر بیشتر در معرض خطر مرگ ناشی از بیهوشی قرار دارد (۱). دلیل این امر می تواند حساسیت بیش از حد به عوامل استرس زا، دشواری در لوله گذاری داخل تراشه، احتباس تنفس طولانی در واکنش به بیهوش کننده های استنشاقی، فشار مضاعف توده روده به ریه ها، چاقی و افزایش وزن آن ها و نیز عفونت های ریوی شایع با منشأ پاستورلا پنوموتروپیکا و حجم پایین ریوی خرگوش باشد. خرگوش ها همچنین مستعد ابتلا به افت

فشار خون در طول بیهوشی می‌باشند (۲). شناسایی بیهوشی ایمن و قابل‌اعتماد برای جوندگان همچنان یک چالش در مطالعات زیست‌پزشکی است (۳).

بیهوشی عمومی شامل چهار فاز خواب، شلی عضلانی، بی‌دردی و فراموشی است. با این حال، هیچ عامل واحدی نمی‌تواند این کارها را انجام دهد؛ از این رو به کار بردن چند دارو در عمل بیهوشی در انسان و حیوان نقش اساسی دارد. سه مرحله اصلی بیهوشی عمومی عبارتند از مرحله القاء، نگهداری و ریکاوری. القای بیهوشی عمومی معمولاً با یک عامل القایی اولیه تزریقی (مانند پروپوفول یا آلفاکسالون) به تنهایی یا در ترکیب با بنزودیازپین‌ها یا اوپیئوئیدها انجام می‌شود (۴).

آلفاکسالون با تعامل با گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید نوع A در سیستم اعصاب مرکزی موجب شلی عضلات و القای بیهوشی می‌گردد. متابولیسم و کلیرانس سریع دارو مانع تجمع آن در بافت‌ها می‌شود؛ از آنجاکه شروع اثر سریع و طول اثر کوتاهی دارد و همچنین دارای حریم امنیتی عالی و بیهوشی وابسته به دُز می‌باشد (۵)، در دامپزشکی به‌عنوان یک القاکننده بیهوشی ایدئال معرفی شده است. اگرچه نسبتاً گران‌تر از سایر عوامل القایی است، اما اغلب به‌دلیل فقدان اثرات تضعیفی بر سیستم قلبی‌عروقی ترجیح داده می‌شود (۶). البته شایع‌ترین عارضه جانبی آن، تضعیف تنفسی است. فرمول جدیدی از آلفاکسالون استفاده شده است که بیهوشی سبکی بین ۳۰ دقیقه در خرگوش، تا چند ساعت در گربه و سگ، بسته به دُز مصرفی، و بهبودی سریع با حداقل اثرات قلبی‌عروقی ایجاد می‌کند (۷). تجویز داخل وریدی کنترل‌شده آلفاکسالون حاشیه ایمنی گسترده و مشخصات قلبی‌عروقی قابل‌قبولی را ارائه می‌دهد و آن را به انتخابی عالی برای القا و نگهداری بیهوشی در خرگوش تبدیل می‌کند (۸).

تجویز داروهای آرام‌بخش و ضد درد قبل از القای بیهوشی یا هم‌زمان با داروی اصلی، قدرت آلفاکسالون را به‌عنوان یک عامل القایی افزایش می‌دهد (۴). داروهای پیش از بیهوشی شامل آگونیست‌های آلفا-۲ آدرنرژیک (زایلازین، مدتومیدین و دکسمدتومیدین)، اپیوئیدها (بوپرنورفین، بوتورفانول و پنتازوسین)، بنزودیازپین‌ها (دیازپام، میدازولام) و فنوتیازین‌ها (آسپرومازین) می‌باشند. مطالعات اخیر نشان داده است با کاربرد میدازولام مقدار مصرف پروپوفول و آلفاکسالون کاهش می‌یابد که می‌تواند در کاهش بروز عوارض جانبی آن‌ها نقش مؤثری داشته باشد (۹). آسپرومازین نیز بیشتر به‌عنوان آرام‌بخش برای حیوانات مختلف استفاده می‌شود و مسئول کاهش اضطراب، تضعیف سیستم عصبی مرکزی، افت فشار خون و ضربان قلب است (۱۰).

باتوجه به اینکه امروزه نگهداری از حیوانات خانگی رونق بسیار یافته است و نیز استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در توسعه مطالعات علوم پزشکی و دامپزشکی رایج می‌باشد، بنابراین بررسی اثرات و عوارض جانبی احتمالی داروهای مختلف ضروری است تا بتوان به پروتکل‌ها و ویژگی‌های بهتر در پروسه بیهوشی دست یافت. بنابراین مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثر تجویز آسپرومازین-آلفاکسالون و آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام و بررسی کیفیت بیهوشی و آثار همتولوژیک و بیوشیمیایی آن در خرگوش طراحی شده است، زیرا علی‌رغم ویژگی‌های خوب آلفاکسالون، متأسفانه در ایران استفاده از آن هنوز مرسوم نیست.

مواد و روش کار

داروهای مورد استفاده: ویال آلفاکسالون (با نام تجاری alfaxan، ساخت شرکت Jurox، استرالیا)، آمپول میدازولام (ساخت شرکت کاسپین تامین، ایران)، ویال آسپرومازین (ساخت شرکت alfasan، هلند) داروهای به‌کاربرده شده در مطالعه حاضر می‌باشند.

در مطالعه پیش‌رو از ۱۲ راس خرگوش نیوزلندی نر بالغ با دامنه وزنی ۲ تا ۲/۵ کیلوگرم و سن ۶ ماه استفاده شد. به‌منظور سازگار شدن حیوانات با محیط، خرگوش‌ها به‌مدت ۱ هفته در شرایط استاندارد دمایی (۲۰-۲۲ درجه سانتی‌گراد) و چرخه نور (۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی)، دسترسی یکسان و آزاد به آب و غذا (پلت آماده مخصوص حیوانات آزمایشگاهی) در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

به خرگوش‌ها ۲ ساعت قبل از آزمایش پرهیز غذایی داده شد اما آب به میزان کافی در اختیار آن‌ها قرار داشت. ابتدا به هر خرگوش، آسپرومازین (به‌عنوان پیش‌بیهوشی) با دُز ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت داخل عضلانی تزریق شد. سپس محل سیاهرگ صافن جانبی پای راست خرگوش‌ها ضدعفونی و موی آن تراشیده و کاتترگذاری شد. خرگوش‌ها به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول آلفاکسالون با دُز ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت داخل وریدی و آهسته دریافت کردند (۸). ابتدا نیمی از دارو تزریق و علائم حیاتی شامل ضربان قلب، تعداد

تنفس و تون عضلات چک شد و باقیمانده دارو در طی ۲ دقیقه تزریق گردید. در گروه دوم ابتدا میدازولام (۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم) تجویز و بلافاصله داروی آلفاسالون به آهستگی تزریق شد. به محض مشاهده علائم شلی عضلات و کاهش تعداد تنفس و ضربان قلب و مهار رفلکس درد و پلک و تأیید بیهوشی عمومی، تجویز دارو قطع شد. محاسبه مقدار داروی باقیمانده نشان داد ۳ میلی گرم/کیلوگرم آلفاسالون همراه با میدازولام توانسته است بیهوشی ایجاد کند. بعد از تزریق آلفاسالون دو راس از خرگوش‌ها در گروه اول دچار آپنه گذرا و متعاقباً هیپوکسی شدند که به دلیل مهیا نبودن ونتیلاتور، صرفاً با قرار دادن ماسک اکسیژن روی پوزه حیوان به مدت ۱ دقیقه، اکسیژن‌تراپی انجام شد و تنفس به صورت خودبه‌خودی به شرایط مناسب بازگشت. در طول دوره بیهوشی و ریکاوری از پد گرم‌کننده برای حفظ دمای بدن خرگوش استفاده شد.

جمع‌آوری داده‌ها: شاخص‌های بیهوشی شامل طول بیهوشی (Anesthesia duration) و طول دوره بی‌دردی (Duration of analgesia) با استفاده از تعیین زمان برگشت رفلکس پدال و برگشت رفلکس ایستایی (Righting) در دو گروه مورد آزمایش اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین در زمان‌های صفر و ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی تعداد تنفس، ضربان قلب، درصد اشباع اکسیژن خون و فشار خون با استفاده از دستگاه مونیتورینگ و نصب لیدهای مناسب ثبت گردید (تصویر ۱). پالس اکسیمتری به گوش چپ خرگوش وصل شد. برای اندازه‌گیری فشار خون نیز از کاف شماره ۱ (به طول ۳-۶ سانتی‌متر) استفاده و دمای بدن نیز با ترمومتر دیجیتالی رکتال اندازه‌گیری شد. پارامترهای هماتولوژیک و بیوشیمیایی و الکترولیت‌های خون نیز در زمان‌های صفر و ۳۰ دقیقه پس از القای بیهوشی با خونگیری از ورید پای راست اندازه‌گیری شد. باز بودن کاتتر قبل از القای بیهوشی بررسی گردید. طول دوره بیهوشی فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس ایستایی تا برگشت آن و طول مدت بی‌دردی، فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس پدال تا برگشت آن در نظر گرفته شد.

جدول ۱. پارامترهای بیوشیمیایی خون خرگوش در دو گروه مورد مطالعه.

میانگین $\pm$ انحراف معیار				پارامترهای بیوشیمیایی
آسپرومازین - آلفاسالون - میدازولام		آسپرومازین - آلفاسالون		
T ₃₀	T ₀	T ₃₀	T ₀	
۴/۴۰ $\pm$ ۰/۱۹ ^a	۴/۰۷ $\pm$ ۰/۱۲ ^a	۴/ $\pm$ ۳۲ $\pm$ ۰/۵۹ ^a	۴/۰۸ $\pm$ ۰/۵۲ ^a	آلبومین
۰/۳۸ $\pm$ ۰/۰۰۶ ^a	۰/۳۵ $\pm$ ۰/۰۰۵ ^a	۰/۳۶ $\pm$ ۰/۰۳ ^a	۰/۳۴ $\pm$ ۰/۰۲ ^a	بیلی روبین
۶/۱۲ $\pm$ ۰/۳۲ ^a	۵/۷۰ $\pm$ ۰/۲۲ ^a	۵/۸۳ $\pm$ ۰/۷۰ ^a	۵/۷۴ $\pm$ ۰/۵۶ ^a	توتال پروتئین
۷۲/۲۰ $\pm$ ۱۰/۶۶ ^a	۶۴/۴۷ $\pm$ ۵/۷۳ ^a	۶۰/۰۰ $\pm$ ۱۱/۲۸ ^a	۵۰/۵۵ $\pm$ ۵/۱۲ ^a	آلانین آمینوترانسفراز (ALT)
۵۷/۳۰ $\pm$ ۱۱/۹۴ ^a	۵۱/۴۵ $\pm$ ۷/۷۰ ^a	۷۲/۴۰ $\pm$ ۱۶/۷۳ ^b	۵۳/۰۷ $\pm$ ۸/۹۰ ^a	آسپارات آمینوترانسفراز (AST)
۳۵/۱۰ $\pm$ ۳/۸۶ ^a	۳۱/۶۸ $\pm$ ۴/۴۶ ^a	۲۷/۹۵ $\pm$ ۹/۷۲ ^a	۲۶/۷۱ $\pm$ ۵/۱۱ ^a	کلسترول
۶۳/۰۸ $\pm$ ۵/۳۵ ^a	۵۵/۷۵ $\pm$ ۹/۵۹ ^a	۷۳/۴۲ $\pm$ ۱۷/۶۷ ^a	۵۸/۶۲ $\pm$ ۱۲/۶۲ ^a	تری گلیسرید
۱۲۲/۶۰ $\pm$ ۲۳/۴۷ ^a	۱۱۱/۲۸ $\pm$ ۱۶/۵۴ ^a	۱۳۲/۱۷ $\pm$ ۳۵/۴۶ ^a	۱۱۱/۳۳ $\pm$ ۲۳/۴۴ ^a	گلوکز

^a: عدم اختلاف معنی‌دار در مقایسه با T₀ در هر ستون ($P < ۰/۰۵$). ^b: اختلاف معنی‌دار در مقایسه با T₀ در هر ستون ($P < ۰/۰۵$).

جدول ۲. تغییرات در الکترولیت‌های خون دو گروه مورد مطالعه.

میانگین $\pm$ انحراف معیار				الکترولیت های خون
آسپرومازین - آلفاکسالون - میدازولام		آسپرومازین - آلفاکسالون		
T ₃₀	T ₀	T ₃₀	T ₀	
۱/۳۸±۰/۷۵ ^b	۱/۸۱±۰/۲۲ ^b	۲/۳۸±۰/۷۰ ^a	۲/۶۷±۰/۶۰ ^a	فسفر
۱/۳۱±۰/۰۲ ^b	۱/۳۵±۰/۰۱ ^b	۱/۲۷±۰/۰۵ ^a	۱/۳۰±۰/۰۲ ^a	کلسیم
۱۱۷/۵۰±۱/۹۷ ^b	۱۱۸/۳۳±۳/۶۱ ^b	۱۱۶/۳۳±۳/۳۸ ^a	۱۱۶/۸۳±۲/۴۸ ^a	کلر
۲۶/۳۷±۴/۰۲ ^b	۲۱/۲۰±۲/۷۲ ^b	۲۱/۲۸±۶/۱۰ ^a	۱۹/۴۸±۲/۴۸ ^a	پتاسیم
۱۲۸/۰۰±۳/۴۱ ^b	۱۳۳/۳۳±۱/۶۳ ^b	۱۳۱/۳۳±۴/۸۴ ^a	۱۳۵/۳۳±۴/۱۱ ^a	سدیم

^a: عدم اختلاف معنی‌دار در مقایسه با T₀ در گروه آسپرومازین - آلفاسالون ($P < ۰/۰۵$). ^b: عدم اختلاف معنی‌دار در مقایسه با T₀ در گروه آسپرومازین - آلفاسالون - میدازولام ($P < ۰/۰۵$).

رفلکس ایستایی تمایلی خودکار است که جهت گیری بدن را هنگامی که از وضعیت طبیعی و تعادل خود خارج شده یا در وضعیت خوابیده قرار گرفته اصلاح می کند. رفلکس ایستایی با چرخاندن حیوان به پشت ارزیابی شد و از دست دادن رفلکس به عنوان عدم حرکت ارادی تعریف شد. برگشت رفلکس ایستایی در مطالعه حاضر زمانی در نظر گرفته شد که خرگوش سر خود را بلند می کرد (۱۱).

رفلکس پدال با قرار دادن فورسپس هموستات و فشردن بر پرده بین انگشتان ۳ و ۴ در پای راست هر ۵ دقیقه ۱ بار تعیین شد که شروع و مدت زمان بی دردی را نشان می دهد (۱۲). حرکت اندام عقبی پاسخ منفی و عدم پاسخ، مثبت در نظر گرفته شد.

همه خرگوش ها پس از آزمایش بدون هیچ حادثه ای بهبود یافتند. آن ها هر ۲ ساعت ۱ بار در یک دوره ۲۴ ساعته برای رفتار طبیعی، تغذیه و دفع مدفوع مشاهده شدند.

تجزیه و تحلیل داده ها: داده ها با استفاده از روش ناپارامتری و با تست تعقیبی کروسکال والیس $kruskal wallis$ برای مقایسه بین گروه های مختلف و من ویتنی یو $Mann-Whitney U$ برای مقایسه بین دو گروهی ارزیابی شدند و اختلافات در سطح $(P < 0.05)$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی: ۳۰ دقیقه پس از تجویز آسپرومازین-آلفاکسالون و آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام در کلیه پارامترهای اندازه گیری شده اندکی افزایش مشاهده گردید که فقط در میزان آسپاراتات آمینوترانسفراز در گروه دریافت کننده آسپرومازین-آلفاکسالون معنی دار بود $(P < 0.05)$ و در سایر پارامترها تغییرات معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول ۳. تغییرات در پارامترهای خونی دو گروه مورد مطالعه.

پارامترهای هماتولوژیک		آسپرومازین-آلفاکسالون		آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام	
	T ₀	T ₃₀	T ₀	T ₃₀	
گلبول قرمز	۶/۱۰±۰/۳۰ ^a	۵/۷۰±۰/۵۹ ^a	۵/۵۸±۰/۳۶ ^b	۵/۳۰±۰/۳۶ ^b	
هموگلوبین	۱۱/۸±۰/۹۰ ^a	۱۰/۸۳±۱/۲۱ ^a	۱۰/۵۳±۰/۷۸ ^b	۱۰/۱۷±۰/۹۶ ^b	
هماتوکریت	۳۴/۸۳±۱/۹۴ ^a	۳۲/۱۷±۳/۸۷ ^a	۳۱/۳۳±۳/۸۸ ^b	۲۹/۸۳±۴/۵۸ ^b	
MCV	۵۷/۴۸±۱/۱۸ ^a	۵۵/۷۴±۲/۵۷ ^a	۵۴/۱۲±۳/۷۳ ^b	۵۳/۹۸±۴/۶۵ ^b	
MCH	۱۹/۲۸±۰/۶۵ ^a	۱۹/۷۲±۰/۵۰ ^a	۱۸/۵۶±۰/۴۵ ^b	۱۹/۱۹±۰/۹۳ ^b	
MCHC	۳۳/۸۳±۰/۴۰ ^a	۳۴/۵۱±۱/۱۷ ^a	۳۴/۷۵±۲/۱۹ ^b	۳۶/۳۹±۲/۶۰ ^b	
پلاکت	۱۷۳/۳۳±۲۲/۹۵ ^a	۱۶۷/۷۰±۹/۳۱ ^a	۲۲۸/۳۳±۴۱/۷۹ ^b	۲۲۵/۸۰±۳۵/۴۱ ^b	
گلبول سفید	۱۰۷۴۲±۶۹۴/۶ ^a	۱۱۲۲۵±۷۰۴/۸ ^a	۱۱۰۶۷±۵۹۴/۴ ^b	۱۱۳۴۲±۵۲۲/۹ ^b	
نوتروفیل	۳۱/۳۳±۲/۹۴ ^a	۴۱/۸۳±۲/۳۲ ^a	۳۸/۰۰±۳/۵۸ ^b	۴۶/۱۷±۲/۹۳ ^b	
لنفوسیت	۶۲/۱۷±۲/۲۳ ^a	۵۲/۶۷±۳/۶۱ ^a	۵۴/۵۰±۳/۶۲ ^b	۴۵/۵۰±۲/۵۹ ^b	
منوسیت	۳/۰۰±۰/۸۹ ^a	۳/۶۷±۰/۷۲ ^a	۴/۰۰±۰/۵۸ ^b	۴/۵۰±۰/۵۵ ^b	
اِئوزینوفیل	۱/۸۳±۰/۴۱ ^a	۱/۵۰±۱/۰۳ ^a	۲/۵۰±۰/۵۵ ^b	۱/۱۷±۰/۴۱ ^c	
بازوفیل	۱/۰۰±۰/۰۳ ^a	۱/۶۷±۰/۵۲ ^a	۱/۳۳±۰/۵۲ ^b	۲/۱۷±۰/۷۵ ^b	
پی اچ خون	۶/۸۰±۰/۰۶ ^a	۶/۶۰±۰/۱۷ ^a	۶/۷۷±۰/۰۵ ^b	۶/۴۸±۰/۱۳ ^b	

^a: عدم اختلاف معنی دار در مقایسه با T₀ در گروه آسپرومازین-آلفاکسالون $(P < 0.05)$. ^b: عدم اختلاف معنی دار در مقایسه با T₀ در گروه آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام $(P < 0.05)$. ^c: اختلاف معنی دار در مقایسه با T₀ در گروه آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام $(P < 0.05)$.

جدول ۴. مدت زمان بیهوشی و بی دردی در دو گروه مورد مطالعه.

تیمار/زمان		میانگین±انحراف معیار	
اسپرومازین-آلفاکسالون	طول دوره بیهوشی (دقیقه)	طول دوره بی دردی (دقیقه)	
آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام	۶۵/۵۰±۸/۴۱ ^a	۴۵/۱۷±۴/۱۷ ^a	
	۷۴/۸۳±۶/۳۰ ^a	۴۹/۸۳±۶/۱۴ ^a	

^a: عدم اختلاف معنی دار میانگین ها در هر ستون $(P < 0.05)$.

تغییرات الکترولیت‌های خون: نتایج حاصل در **جدول ۲** مشاهده می‌شود. مقدار فسفر، کلسیم و سدیم خون بعد از تجویز دارو در هر دو گروه با کاهشی اندک روبه‌رو بود که این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان کلر بدون تغییر بود و پتاسیم بعد از تجویز دارو اندکی افزایش داشت که این تغییر نیز معنی‌دار نبود ($P < 0.05$).

تغییرات فاکتورهای خونی: باتوجه به **جدول ۳** بعد از تجویز دارو در هر دو گروه کاهش تعداد گلبول‌های قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت و پلاکت‌ها مشاهده شد، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. میزان MCV، MCH و MCHC هم تغییرات قابل‌توجهی نداشتند. پس از تجویز دارو در هر دو گروه افزایش گلبول‌های سفید به میزان اندک و غیرمعنی‌دار دیده شد. نوتروفیل‌ها در هر دو گروه نسبت به زمان صفر دارای افزایش معنی‌دار بوده و لنفوسیت‌ها در هر دو گروه پس از ۳۰ دقیقه کاهش معنی‌داری داشتند. تغییرات در منوسیت‌ها محسوس و معنی‌دار نبود. اتوزینوفیل‌ها در گروه دریافت‌کننده آسپرومازین - آلفاکسالون-میدازولام پس از ۳۰ دقیقه، کاهش معنی‌داری یافتند. افزایش میزان بازوفیل‌ها در هر دو گروه مورد مطالعه نیز معنی‌دار نبود. PH خون پس از تجویز دارو در هر دو گروه کاهش یافت اما معنی‌دار نبود.

تغییرات شاخص‌های بیهوشی: طول بیهوشی و طول دوره بی‌دردی در گروه دریافت‌کننده آسپرومازین - آلفاکسالون-میدازولام نسبت به گروه آسپرومازین - آلفاکسالون افزایش اندکی یافت اما این افزایش زمان از نظر آماری معنی‌دار نبود (**جدول ۴**).

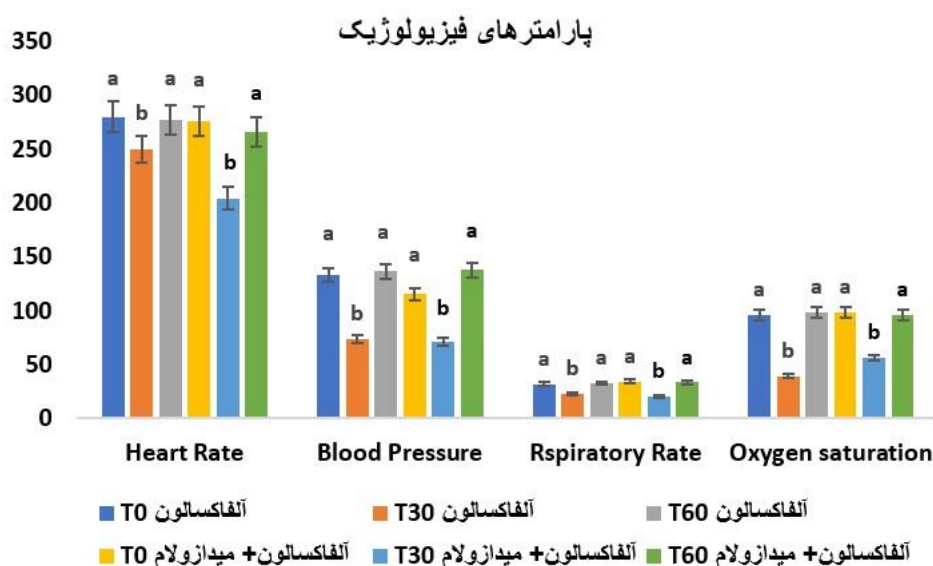
تغییرات پارامترهای فیزیولوژیک: نتایج در **تصویر ۲** مشاهده می‌شود. در گروه اول ضربان قلب ابتدا ۲۸۰ ثبت شد و پس از ۳۰ دقیقه به ۲۴۹ رسید و پس از ۶۰ دقیقه افزایش و به میزان اولیه نزدیک گردید ($P < 0.05$). در گروه دوم ضربان قلب ۲۷۶ بود و پس از ۳۰ دقیقه به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد و به ۲۰۴ رسید و در زمان ۶۰ دقیقه پس از القای بیهوشی مجدداً افزایش یافت و به سطح اولیه (۲۶۶) نزدیک شد ($P < 0.05$). تغییرات فشار خون نیز در ۳۰ دقیقه اول در هر دو گروه دریافت‌کننده دارو روند کاهشی محسوسی داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود. در گروه اول از ۱۳۳ به ۷۳ رسیده و در گروه دوم از ۱۱۵ به ۷۱ کاهش یافت. در زمان ۶۰ دقیقه پس از القای بیهوشی در هر دو گروه مجدداً افزایش پیدا کرد و به سطح اولیه نزدیک شد ($P < 0.05$). تعداد تنفس در دقیقه نیز با القای بیهوشی در دو گروه مورد مطالعه تا دقیقه ۳۰، کاهش معنی‌داری نشان داد. در گروه اول از ۳۲ به ۲۳ رسید و در گروه دوم از ۳۴ به ۲۰ کاهش پیدا کرد. پس از ۶۰ دقیقه تنفس در هر دو گروه به حد نرمال بازگشت ($P < 0.05$).

درصد اشباع اکسیژن خون در ۳۰ دقیقه اول در هر دو گروه کاهش قابل‌توجه و معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). در گروه اول از ۹۵ به ۳۹ رسید و در گروه دریافت‌کننده آسپرومازین - آلفاکسالون-میدازولام این کاهش کمتر بود و از ۹۸ به ۵۶ رسید که احتمالاً ناشی از کاهش دُر مصرفی آلفاکسالون می‌باشد. پس از ۶۰ دقیقه، درصد اشباع اکسیژن خون در هر دو گروه به حد نرمال بازگشت.

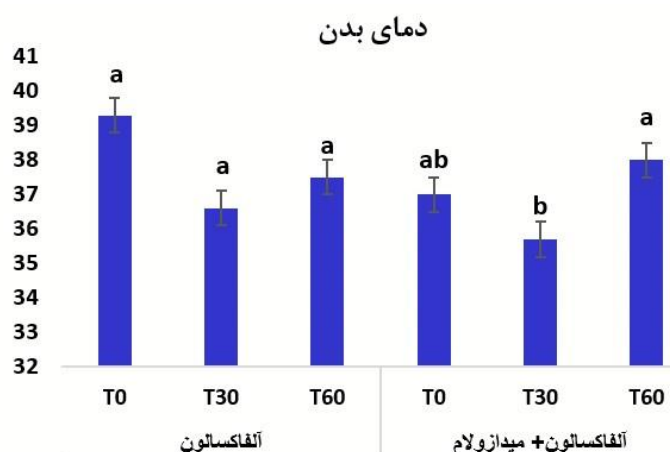
دمای بدن خرگوش‌ها در گروه آسپرومازین - آلفاکسالون پیش از تجویز داروها به‌طور متوسط ۳۸/۴ درجه سلسیوس ثبت و ۳۰ دقیقه پس از القای بیهوشی کاهش پیدا کرد و به ۳۶/۶ رسید. در گروه آسپرومازین - آلفاکسالون-میدازولام ابتدا ۳۷ درجه سلسیوس ثبت شد و سپس در ۳۰ دقیقه اول به ۳۵/۷ درجه سلسیوس کاهش یافت و مجدداً پس از ۶۰ دقیقه افزایش یافته و به ۳۸ درجه سلسیوس رسید (**تصویر ۳**). در طی روند بیهوشی و ریکاوری از پد گرم‌کننده برای خرگوش‌ها استفاده شد.



تصویر ۱. اتصال خرگوش به دستگاه مونیتورینگ.



تصویر ۲. تغییرات پارامترهای فیزیولوژیکی ۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از القای بیهوشی در دو گروه. ^{a,b}: ستون‌های با حروف لاتین متفاوت نسبت به زمان T₀ دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($P < 0.05$).



تصویر ۳. تغییرات دمای بدن در ۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از القای بیهوشی در دو گروه. ^{a,b}: ستون‌های با حروف لاتین متفاوت نسبت به زمان T₀ دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($P < 0.05$).

بحث

آگاهی از تغییرات هماتولوژیک، بیوشیمیایی و فیزیولوژیک ناشی از داروها و استرس و ترومای وارده در اثر جراحی در حیوانات سالم، امکان پیش‌بینی عوارض احتمالی حین و پس از جراحی را فراهم می‌کند. نتایج بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی، الکترولیت‌ها و شمارش سلول‌های خونی در خرگوش‌های مورد آزمایش نشان داد تغییرات اندکی رخ داده اما معنی‌دار نبود. Sano و همکاران در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ ارائه کردند اثرات چند داروی بیهوشی از جمله ترکیب کتامین-زایلازین، ایزوفلوران و پنتوباریتال را بر فاکتورهای خونی در رت بررسی کردند. نتایج حاکی از عدم تغییرات معنی‌دار در فاکتورهای مورد نظر بود. فقط در گروه‌های دریافت‌کننده ایزوفلوران و ترکیب کتامین-زایلازین غلظت سرمی گلوکز افزایش و سطح سرمی انسولین کاهش داشته است (۱۳). نتایج این تحقیق با مطالعه حاضر همخوانی دارد، چراکه اندکی افزایش گلوکز خون پس از ۳۰ دقیقه از تجویز آسپرومازین-آلفاکسالون مشاهده شد که می‌تواند ناشی از تداخل با ترشح انسولین باشد. افزایش گلوکز خون همراه با کاهش انسولین در بیهوشی‌های مختلف در رت نیز گزارش شده است (۱۴).

Sogebi و همکاران در سال ۲۰۲۰ اثر ترکیبی دکسمتومیدین و بوپرنورفین را بر القای بیهوشی با آلفاکسالون در خرگوش بررسی کردند و نتایج حاکی از افزایش گلوکز خون پس از تجویز داروها بود (۴). در مطالعه دیگر، اثر آلفاکسالون به تنهایی یا همراه با میدازولام و کتامین در سگ برای ایجاد بیهوشی و تعیین دُز لازم جهت لوله‌گذاری و اثرات فیزیولوژیک آن بررسی شد. نتایج نشان داد گرچه میدازولام و کتامین دُز آلفاکسالون مورد نیاز برای لوله‌گذاری را کاهش می‌دهند اما غلظت گلوکز و انسولین سرم تحت تأثیر تجویز آلفاکسالون به تنهایی و یا همراه با کتامین و میدازولام قرار نگرفت (۱۵). اثر انفوزیون مداوم پروپوفول بر سطح سرمی گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسرید در سگ بیانگر تغییرات معنی‌داری در میزان گلوکز و کلسترول در زمان‌های مختلف نبوده اما غلظت تری‌گلیسرید سرم در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از القای بیهوشی افزایش یافته است (۱۶). در مطالعه حاضر نیز افزایش تری‌گلیسرید خون در هر دو گروه مورد آزمایش پس از ۳۰ دقیقه مشاهده شد اما این افزایش معنی‌دار نبود و می‌تواند بیانگر اثر دارو بر پانکراس باشد. معمولاً افزایش تری‌گلیسرید همراه با افزایش گلوکز خون می‌باشد که در مطالعه حاضر نیز همین گونه است. ۳۰ دقیقه پس از القای بیهوشی با آسپرومازین-آلفاکسالون افزایش معنی‌دار AST ثبت شد. این افزایش احتمالاً ناشی از اثرات دو دارو بر کبد یا بافت ماهیچه‌ای حیوان می‌باشد و در گروه دریافت‌کننده آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام این تغییر معنی‌دار نبود. گزارش شده است ترکیب کتامین-زایلازین باعث افزایش سطح ALT، AST و BUN در خرگوش می‌شود. با این حال، این مقادیر پس از ۲۴ ساعت به حالت عادی برمی‌گردند و عوامل مختلف بیهوشی بر میزان آنزیم‌های سرم و پارامترهای بیوشیمیایی تأثیر می‌گذارند. با اندازه‌گیری میزان آنزیم‌های کبدی مانند ALT، AST و ALP می‌توان به سلامت کبد و یا آسیب‌های کبدی پی برد (۱۷). اعتقاد بر این است که کتامین-زایلازین غلظت سرمی ALT و AST را در حیوانات آزمایشگاهی بدون ایجاد ضایعه هیستوپاتولوژیک در کبد و صفاق افزایش می‌دهد. علت بالقوه این افزایش‌ها آسیب به بافت ماهیچه‌ای در طول تزریق ماده بیهوش‌کننده بوده است. بنابراین، چنین افزایش‌هایی از نظر تشخیصی ناچیز بوده و می‌توان آن را به‌عنوان بازتاب حداقل اثرات متابولیکی عوامل بیهوش‌کننده تعبیر کرد (۱۲، ۱۸).

برخی مطالعات کاهش آلبومین سرم را در انسان و برخی مطالعات کاهش آلبومین سرم را در خرگوش‌های سفید نیوزیلندی در معرض ایزوفلوران گزارش کرده‌اند (۱۹)، اما در خرگوش‌های مورد مطالعه، سطح پروتئین کل و آلبومین پس از تجویز داروی بیهوش‌کننده ثابت ماند. همچنین در نتایج مطالعه حاضر، غلظت‌های سدیم و پتاسیم سرم در محدوده مرجع طبیعی خرگوش‌ها بود، اما در صورت مواجهه با کوچک‌ترین تغییرات در این رابطه بایستی در طی بیهوشی و مانیتورینگ حیوان احتیاط لازم را مدنظر داشت، زیرا الکترولیت‌ها در حفظ تعادل و PH مایعات بدن، حجم خون و فشار خون نقش مهمی دارند.

تغییرات هماتولوژیک و بیوشیمیایی در سگ‌های ماده‌ای که تخمدان آن‌ها برداشته شده است، با استفاده از داروهای آلفاکسالون، میدازولام، مرفین و سوفلوران نیز بررسی گردیده است. در ۳۰ دقیقه اول پس از بیهوشی گلبول‌های قرمز، هموگلوبین، لنفوسیت‌ها و رتیکولوسیت‌ها کاهش، گلبول‌های سفید افزایش، ائوزینوفیل‌ها و مونوسیت‌ها کاهش، پلاکت‌ها کاهش و گلوکز اندکی افزایش یافته‌اند. همچنین تری‌گلیسرید کاهش و فسفر افزایش یافته است که این تغییرات معنی‌دار نبود اما با گذشت زمان تغییرات معنی‌داری حاصل شد که احتمالاً تغییرات حاصل ناشی از تجمع خون در طحال، استرس و تحریک غده آدرنال می‌باشد (۲۰). ارزیابی درصد اشباع هموگلوبین برای داروهای بیهوشی بسیار مهم است، زیرا کاهش اکسیژن دریافتی یا کاهش برون‌ده قلبی در طول جراحی می‌تواند خطر آفرین باشد (۲۱). نتایج اندازه‌گیری هموگلوبین در مطالعه حاضر بیانگر عدم تغییر قابل توجه و معنی‌دار در دو رژیم دارویی موردنظر می‌باشد.

مطالعات بر روی سگ پس از القای بیهوشی با زایلازین-کتامین و زایلازین-تیوپنتال بیانگر تغییرات هماتولوژیک و بیوشیمیایی قطعی در سگ می‌باشد. این تغییرات شامل کاهش معنی‌دار هموگلوبین، اریتروسیت‌ها و PCV در طول بیهوشی و بازگشت مقادیر به سطح نرمال در طی ریکاوری بوده است. همچنین میزان سدیم و پتاسیم در طول بیهوشی تغییرات معنی‌داری نداشته است، اما کلر افزایش قابل قبولی در حد آماری از خود نشان داده است (۲۲). تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با مطالعه پیش‌گفت می‌تواند ناشی از داروهای مختلف و گونه حیوانی متفاوت باشد.

یک بررسی اجمالی ساده بر روی متون علمی متعدد نشان می‌دهد که مطالعه اثر آلفاکسالون به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها بر روی خرگوش عموماً به‌منظور تعیین اثرات آرام‌بخشی و یا اثرات قلبی-عروقی آن می‌باشد. ازجمله مطالعه‌ای که اثر تجویز عضلانی آلفاکسالون را به تنهایی و به‌صورت ترکیبی برای آرام‌بخشی و بیهوشی در خرگوش بررسی کرده است. براساس این مطالعه افزودن

میدازولام به آلفاکسالون مدت آثار تضعیفی را تا ۲۵ دقیقه افزایش داده، زیرا هر دو القا کننده اثر گابا می‌باشند و اثر هم‌افزایی دارند (۲۳). در مطالعه حاضر، کاربرد هم‌زمان میدازولام و آلفاکسالون موجب کاهش زمان القای بیهوشی شد. همچنین افزودن میدازولام موجب بیهوشی عمیق‌تر و تضعیف طولانی‌تری گردید. هرچند استفاده از اکسیژن و پشتیبانی تنفس نیز توصیه می‌گردد. نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها بعد از تجویز هم‌زمان آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام در دقیقه ۳۰ افزایش معنی‌داری نسبت به زمان صفر داشته‌اند. احتمالاً این اثر گذرا است، زیرا اثر مجموعه آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام بیش از ۶۵ دقیقه نبوده است. چکیده مطالعه حاضر و سایر مطالعات بیانگر عدم تغییرات معنی‌دار هماتولوژیک و بیوشیمیایی در خون خرگوش توسط آلفاکسالون در ترکیب با سایر داروهای آرام‌بخش و بیهوش‌کننده می‌باشد.

شاخص‌های بیهوشی شامل طول بیهوشی و طول دوره بی‌دردی با افزودن آسپرومازین و میدازولام به آلفاکسالون گرچه اندکی افزایش داشته اما معنی‌دار نمی‌باشد. سطح آرام‌بخشی عمیقی پس از افزودن میدازولام در ۵ خرگوش در هر گروه دیده شد. آلفاکسالون باعث ایجاد تضعیف عصبی و شلی عضلانی از طریق گیرنده گابا می‌شود اما خاصیت ضد درد ندارد (۲۴).

Huynh و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند با فشردن اندام عقبی بین دو ناخن پس از استفاده از دُزهای مختلف آلفاکسالون رفلکس، درد وجود داشت (۱۱). بنابراین در مطالعه حاضر کمترین میزان تحریک درد (یعنی دستکاری) در طول ارزیابی اثر آرام‌بخش و متغیرهای قلبی-تنفسی اتخاذ گردید.

مطالعات مختلف گزارش کردند طول دوره بیهوشی تعریف‌شده به‌عنوان دوره زمانی بین ناپدید شدن و ظهور مجدد رفلکس ایستایی، وابسته به دُز است (۱۱، ۲۴). به نظر می‌رسد تجویز هم‌زمان آسپرومازین-آلفاکسالون و میدازولام با اثر هم‌افزایی این داروها بر گیرنده‌های گابا موجب افزایش طول دوره بی‌دردی و بیهوشی گردید. استفاده از مرفین نیز همراه با آلفاکسالون در مطالعه‌ای که توسط Navarrete و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام شد نیز موجب افزایش زمان بازگشت رفلکس‌های ایستایی و پدال گردید (۸) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. کیفیت ریکاوری نسبتاً آرام ارزیابی شد و فقط با چند واکنش نامطلوب مانند لرز و تکان‌های ضعیف در گروه آسپرومازین-آلفاکسالون همراه بود. این یافته‌ها با نتایج مطالعه Sogebi و همکاران در سال ۲۰۲۰ همخوانی دارد. کیفیت ریکاوری مهم است، زیرا بهبودی پس از بیهوشی می‌تواند برای حیوانات استرس‌زا باشد و ارائه یک ریکاوری آرام، شرایط کلی حیوان مرتبط با رویداد بیهوشی را بهبود می‌بخشد.

داروهای بیهوشی معمولاً با تضعیف قلبی-عروقی و تنفسی همراه می‌باشند که ارتباط نزدیکی با مصرف داروهای بیهوش‌کننده و همچنین تداخلات آن‌ها دارند. کاهش ضربان قلب در ۳۰ دقیقه اول پس از القای بیهوشی با آسپرومازین-آلفاکسالون و آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام مشاهده شد که البته درمقایسه بین دو گروه تغییر معنی‌داری مشاهده نشد، هرچند افزودن میدازولام موجب کاهش بیشتر ضربان قلب گردید. فشار خون نیز پس از تزریق داروها در ۳۰ دقیقه اول روند کاهشی داشت. این نتایج با یافته‌های Nishimura و همکاران در سال ۲۰۱۸ و Sogebi و همکاران در سال ۲۰۲۰ همخوانی دارد (۴، ۲۵). البته کاهش فشار خون و ضربان قلب به‌ویژه در ۳۰ دقیقه اول پس از تزریق می‌تواند ناشی از تجویز آسپرومازین هم باشد (۱۰).

دو خرگوش دوره کوتاهی از هیپوکسی را تجربه کردند که در سایر مطالعات نیز اثبات شده است (۲۶). Huynh و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند این اثر وابسته به دُز است و با دُز بالای آلفاکسالون (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) هیپوکسی به‌شدت ایجاد شده و به مرگ خرگوش‌ها منجر شده است (۱۱). تجویز میدازولام همراه با آسپرومازین-آلفاکسالون موجب کاهش دُز مصرفی آلفاکسالون و به دنبال آن کاهش رنج تنفسی شد. براین‌اساس درصد اشباع اکسیژن خون نیز به‌صورت معنی‌داری در ۳۰ دقیقه پس از تجویز آسپرومازین-آلفاکسالون کاهش یافت که البته در گروه دریافت‌کننده آسپرومازین-آلفاکسالون-میدازولام میزان کاهش کمتر بود و پس از ۶۰ دقیقه مجدداً افزایش یافت و به میزان اولیه بازگشت.

نتایج مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات همخوانی دارد. Miller و همکاران در سال ۲۰۱۹ اثر القای بیهوشی هم‌زمان با آلفاکسالون و میدازولام در سگ را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که این ترکیب گرچه موجب القای بیهوشی بدون تغییرات قلبی-عروقی قابل توجه شد، اما پس از القای هم‌زمان، آپنه عارضه شایع بود (۹). در مطالعه دیگری به تجویز زودهنگام اکسیژن برای کاهش

هیپوکسی ناشی از بییهوشی با آلفاکسالون و دکسمتومیدین و میدازولام در خرگوش اشاره شده است (۲۷). درمقایسه بییهوشی با آلفاکسالون+میدازولام و کتامین+میدازولام در الاغ مشخص شد هیچ تفاوتی در ضربان قلب و فشار خون بین تیمارها وجود نداشت. همچنین تفاوت بالینی مهمی در گازهای خون بین تیمارها مشاهده نشد. وقوع هیپوکسی در گروه دریافت کننده آلفاکسالون کمتر بود (۲۸). نتایج مطالعات دیگری که دُزهای مختلف آلفاکسالون را در گربه بررسی کرده اند نیز بیانگر تضعیف قلبی عروقی وابسته به دُز و بروز آپنه به عنوان شایع ترین عارضه جانبی می باشد (۲۹-۳۱).

هیپوترمی یک عارضه شایع در حیوانات در طول بییهوشی عمومی است که موجب تضعیف عملکرد سیستم ایمنی، مهار پاسخ های التهابی و افزایش خطر عفونت می شود. مطالعات نشان داده است خرگوش ها در مقایسه با حیوانات بزرگ تر مانند سگ و گربه اغلب در معرض خطر بیشتری از عوارض ناشی از بییهوشی می باشند. بنابراین پیشگیری از هیپوترمی برای جلوگیری از عوارض بییهوشی در حیوانات کوچک تر مهم است. روش استاندارد استفاده از دستگاه های غیرفعال و فعال برای گرم کردن مجدد سطوح مانند پتو، بطری های آب گرم و پدهای گرمایش با آب گرم در گردش است (۳۲). در مطالعه حاضر به منظور جلوگیری از هیپوترمی در خرگوش ها از پد گرم کننده در حین بییهوشی استفاده شد که به کاهش شدت تغییرات دمایی در خرگوش های مورد مطالعه منجر شد. در ۳۰ دقیقه اول بعد از القای بییهوشی کاهش دمای بدن در خرگوش ها رخ داد که از نظر آماری معنی دار نبود و پس از ۶۰ دقیقه به حد نرمال بازگشت.

نتیجه گیری نهایی: در مطالعه حاضر آلفاکسالون و ترکیب آلفاکسالون-میدازولام برای القای بییهوشی در خرگوش پس از پیش بییهوشی با آسپرومازین مورد مطالعه قرار گرفت. تجویز میدازولام طول دوره بییهوشی و بی درد را اندکی افزایش داد. همچنین موجب کاهش دُز مورد نیاز آلفاکسالون گردید که به نظر می رسد هیپوکسی کمتری را در خرگوش ها موجب می شود. باتوجه به عدم تغییرات قابل توجه در پارامترهای مختلف بییهوشی، هماتولوژیک و بیوشیمیایی، هر دو رژیم دارویی می تواند بییهوشی و ریکاوری قابل قبولی در خرگوش ایجاد کنند.

ملاحظات اخلاقی

تمام اصول موجود در راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات با شناسه اخلاق IR.IAU.SHK.REC.1401.086 در مطالعه حاضر رعایت گردید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مسئولین و کارشناسان آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد که در انجام مطالعه حاضر ما را یاری کردند سپاسگزاری می شود.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافی در ارتباط با این مطالعه وجود ندارد.

References

1. Brodbelt D. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. Vet J. 2009;182(2):152-61. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.06.011 PMID: 19716328
2. Hedenqvist P, Edner A, Fahlman Å, Jensen-Waern M. Continuous intravenous anaesthesia with sufentanil and midazolam in medetomidine premedicated New Zealand White rabbits. BMC Vet Res. 2013; 9:1-9. doi: 10.1186/1746-6148-9-21 PMID: 23351150
3. Erickson RL, Blevins CE, Souza Dyer CD, Marx JO. Alfaxalone-xylazine anesthesia in laboratory mice (Mus musculus). J Am Assoc Lab Anim Sci. 2019; 58(1):30-9. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000010 PMID: 30572981

4. Sogebi E, Cliff AI. Anaesthetic and cardiopulmonary effects of dexamedetomidine, buprenorphine, dexmedetomidine-buprenorphine on alfaxalone in adult rabbits—a comparative study. *Egypt J Vet Sci.* 2020; 51(3):373-9. [doi: 10.21608/ejvs.2020.28770.1170](https://doi.org/10.21608/ejvs.2020.28770.1170)
5. Dehuisser V, Bosmans T, Devreese M, Gehring R, Croubels S, Duchateau L, et al. Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg.* 2019;46(5):605-12. [doi: hdl.handle.net/1854/LU-8633708](https://doi.org/hdl.handle.net/1854/LU-8633708) PMID: 31395484
6. Wei Y, Nakagawa M, Chen IY, Itami T, Sano T, Pasloske K, et al. Sedative and cardiorespiratory effects of intranasal atomized alfaxalone in Japanese White rabbits. *Vet Anaesth Analg.* 2023;50(3):255-62. [doi: 10.1016/j.vaa.2019.04.014](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.014) PMID: 36894405
7. Hunt JR, Goff M, Jenkins H, Harris J, Knowles TG, Lascelles BD, et al. Clinical measurements performed during alfaxalone total intravenous anaesthesia for radiography and neurophysiological investigations in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2019;46(4):483-487. [doi: 10.1016/j.vaa.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.11.010) PMID: 31178411
8. Navarrete- Calvo R, Gómez- Villamandos RJ, Morgaz J, Manuel Domínguez J, Fernández- Sarmiento A, Muñoz- Rascón P, et al. Cardiorespiratory, anaesthetic and recovery effects of morphine combined with medetomidine and alfaxalone in rabbits. *Vet Rec Open.* 2014;174(4):95. [doi: 10.1136/vr.101293](https://doi.org/10.1136/vr.101293) PMID: 24408312
9. Miller C, Hughes E, and Gurney M. Co-induction of anaesthesia with alfaxalone and midazolam in dogs: a randomized, blinded clinical trial. *Vet Anaesth Analg.* 2019;46(5):613-9. [doi: 10.1016/j.vaa.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.03.009) PMID: 31285156
10. Sarwar MS, Khan NU, Ali H, Gohar A. Pharmacodynamics of xylazine, Acepromazine and diazepam on various physiological parameter in rabbits. *Pak-Euro J Med L Sci.* 2022;5(1):147-54. [doi: 10.31580/pjmls.v5i1.2338](https://doi.org/10.31580/pjmls.v5i1.2338)
11. Huynh M, Poumeyrol S, Pignon C, Le Teuff G, Zilberstein L. Intramuscular administration of alfaxalone for sedation in rabbits. *Vet Rec Open.* 2015;176(10): 255. [doi: 10.1136/vr.102522](https://doi.org/10.1136/vr.102522) PMID: 25433053
12. Karasu A, Altug NU, Aslan L, Bakir B, Yüksek N. Evaluation of the anesthetic effects of xylazine-ketamine, xylazine-tiletamine-zolazepam and tiletamine-zolazepam using clinical and laboratory parameters in rabbits. *Med Weter.* 2018;74(10):646-652. [doi: 10.21521/mw.6119](https://doi.org/10.21521/mw.6119)
13. Sano Y, Ito S, Yoneda M, Nagasawa K, Matsuura N, Yamada Y, et al. Effects of various types of anesthesia on hemodynamics, cardiac function, and glucose and lipid metabolism in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311(6):H1360-6. [doi: 10.1152/ajpheart.00181.2016](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00181.2016) PMID: 27694213
14. Zuurbier CJ, Keijzers PJ, Koeman A, Van Wezel HB, Hollmann MW. Anesthesia's effects on plasma glucose and insulin and cardiac hexokinase at similar hemodynamics and without major surgical stress in fed rats. *Anesth Analg.* 2008;106(1):135-42. [doi: 10.1213/01.ane.0000297299.91527.74](https://doi.org/10.1213/01.ane.0000297299.91527.74) PMID: 18165568
15. Muñoz KA, Robertson SA, Wilson DV. Alfaxalone alone or combined with midazolam or ketamine in dogs: intubation dose and select physiologic effects. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(4):766-74. [doi: 10.1016/j.vaa.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.01.004) PMID: 28756063
16. Shojaei M, Selk Ghaffari M, Marjani M. Effect of Propofol infusion on serum concentrations of glucose, cholesterol, triglyceride and related arrhythmia in dogs. *Vet Res Biol Prod.* 2018;31(3):44-9. [doi: 10.22092/vj.2018.120604.1434](https://doi.org/10.22092/vj.2018.120604.1434) (In Persian)
17. Mohammadian T, Jangarannejad A, Badiei E, Momeni H, Tabandeh M, Mousavi Khorasani S P. Effect of endogenous probiotics isolated from fish on biochemical factors and liver enzymes of rainbow trout. *J Vet Res.* 1400;76(1):22-30. [doi: 10.22059/jvr.2020.296608.3018](https://doi.org/10.22059/jvr.2020.296608.3018) (In Persian).
18. Golshan N, Mirdar Harijani J, Gharai A, Jamshidian A. The anesthetic effect of lavender essential oil (*Lavendula officinalis*) on tissue damage and biochemical blood enzymes of silver carp. *J Vet Res.* 2018;73(1):9-15. [doi: 10.22059/jvr.2018.139459.2408](https://doi.org/10.22059/jvr.2018.139459.2408) (In Persian).
19. Gil AG, Silván G, Villa A, Millán P, Martínez-Fernández L, Illera JC. Serum biochemical response to inhalant anesthetics in New Zealand white rabbits. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2010;49(1):52-6. PMID: 20122317

20. Rubio M, Satué K, Carrillo JM, Hernández Guerra Á, Cuervo B, Chicharro D, et al. Changes in hematological and biochemical profiles in ovariectomized bitches using an alfaxalone–midazolam–morphine–sevoflurane protocol. *Animals*. 2022;12(7):914. [doi: 10.3390/ani12070914](https://doi.org/10.3390/ani12070914) PMID: 35405902
21. Bellini L, Schrank M, Veladiano IA, Contiero B, Mollo A. Retrospective comparison of the effects of laryngeal mask and endotracheal tube on some cardio-respiratory variables in pet rabbits undergoing anaesthesia for elective gonadectomy. *Acta Vet Scand*. 2023;1;65(1):10. [doi: 10.1186/s13028-023-00673-2](https://doi.org/10.1186/s13028-023-00673-2) PMID: 36859294
22. Munif MR, Alam MM, Alam MR. Hemato-biochemical changes during xylazine-ketamine and xylazine-thiopentone anesthesia in dogs. *Bangladesh J Vet Med (BJVM)*. 2021;19(2):129-39. [doi: 10.33109/bjvmjd2021sam2](https://doi.org/10.33109/bjvmjd2021sam2)
23. Bradley MP, Doerning CM, Nowland MH, Lester PA. Intramuscular administration of alfaxalone alone and in combination for sedation and anesthesia of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2019;58(2):216-22. [doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000078](https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000078) PMID: 30819274
24. Ishikawa Y, Sakata H, Tachibana Y, Itami T, Oyama N, Umar MA, et al. Sedative and physiological effects of low-dose intramuscular alfaxalone in rabbits. *J Vet Med Sci*. 2019;81(6):851-6. [doi: 10.1292/jvms.18-0618](https://doi.org/10.1292/jvms.18-0618) PMID: 31061294
25. Nishimura LT, Auckburally A, Santilli J, Vieira BH, Garcia DO, Honsho CS, et al. Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. *Am J Vet Res*. 2018;79(3):267-75. [doi: 10.2460/ajvr.79.3.267](https://doi.org/10.2460/ajvr.79.3.267) PMID: 29466048
26. Grint NJ, Smith HE, Senior JM. Clinical evaluation of alfaxalone in cyclodextrin for the induction of anaesthesia in rabbits. *Vet Rec Open*. 2008;163(13):395. [doi: 10.1136/vr.163.13.395](https://doi.org/10.1136/vr.163.13.395) PMID: 18820329
27. Rousseau-Blass F, Pang DS. Hypoventilation following oxygen administration associated with alfaxalone–dexmedetomidine–midazolam anesthesia in New Zealand white rabbits. *Vet Anaesth Analg*. 2020;47(5):637-46. [doi: 10.1016/j.vaa.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.04.012) PMID: 32727673
28. Maney JK, Durham Jr HE, Goucher KP, Little EL. Induction of anesthesia and recovery in donkeys sedated with xylazine: a comparison of midazolam–alfaxalone and midazolam–ketamine. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(4):539-44. [doi: 10.1016/j.vaa.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.03.006) PMID: 29804882
29. Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T. The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg*. 2009;36(1):42-54. [doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00428.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00428.x) PMID: 19121158
30. Tamura J, Ishizuka T, Fukui S, Oyama N, Kawase K, Itami T, et al. Sedative effects of intramuscular alfaxalone administered to cats. *J Vet Med Sci*. 2015;77(8):897-904. [doi: 10.1292/jvms.14-0200](https://doi.org/10.1292/jvms.14-0200) PMID: 19121158
31. O'Hagan BJ, Pasloske K, McKinnon C, Perkins NR, Whittem T. Clinical evaluation of alfaxalone as an anaesthetic induction agent in cats less than 12 weeks of age. *Aust Vet J*. 2012;90(10):395-401. [doi: 10.1111/j.1751-0813.2012.00983](https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2012.00983) PMID: 23004232
32. Edis A, Pelligand L, Baldrey V, Hedley J. Effect of theatre temperature on body temperature during anaesthesia for routine neutering of domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Vet Anaesth Analg*. 2022;49(2):173-81. [doi: 10.1016/j.vaa.2021.06.019](https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.06.019) PMID: 35140058