اثرات هالوتان بر روی برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم گوسفند و گوساله

دکتر سعید نظیفی‌حبیب‌آبادی* دکتر حمید رجائیان** دکتر فریدون صابری‌افشار***

واژه‌های کلیدی : هالوتان، پارامتر بیوشیمیایی، سرم، گوسفند، گوساله

خلاصه :

به منظور بررسی اثر هالوتان بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی سرم، پنج رأس گوسفند ایرانی و چهار رأس گوساله نژاد مخلوط انتخاب گردیدند. به حیوانات مورد مطالعه قبل از بیهوشی پرهیز غذایی داده شده، پس از خوابانیدن آنها به پهلوی راست بر روی میز بالش‌گذاری شده، القای بیهوشی با ماده هالوتان به وسیله ماسک انجام گردید. بعد از آماده کردن حیوان و لوله‌گذاری در نای بیهوشی به مدت دو ساعت ادامه یافت. در طی بیهوشی رفلکس‌های پلک، قرنیه و درد تحت کنترل بودند. این مطالعه بدون حضور فاکتورهای دخالت‌کننده در نتیجه آزمایش‌ها مثل دارو و یا استرس جراحی انجام شد. نمونه خونی گرفته شده از ورید وداج قبل از بیهوشی را به عنوان کنترل در نظر گرفته، یک ساعت، دو ساعت، یک روز و هفت روز بعد از بیهوشی نیز نمونه‌های خون تهیه گردید. پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون شامل آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، فسفاتاز قلیایی (ALP)، کراتین فسفوکیناز (CPK)، گلوکز، کلسترول، ازت اوره، سدیم، پتاسیم و بیلیروبین به روش‌های متداول آزمایشگاهی اندازه‌گیری شدند. بیوپسی کبد گوسفندان و گوساله‌های مورد مطالعه در طی ۱۴ تا ۳۰ روز پس از بیهوشی تهیه شد.

نتایج به دست آمده نشان دهنده افزایش فعالیت AST و ALT در طول بیهوشی و یک روز پس از آن بود و بازگشت به مقادیر کنترل هفت روز پس از بیهوشی مشاهده شد. فعالیت CPK و ALP در طول بیهوشی زیاد شده بود. تغییری در میزان بیلیروبین سرم حاصل نگردید. فقط در کبد یکی از گوساله‌ها به میزان متوسطی تخلیه گلیکوژنی دیده شد. تغییرات پاتولوژیکی مشخصی در کبد گوسفندها مشاهده نشد.

مقدمه :

استفاده از بیهوشی‌های عمومی استنشاقی یکی از روش‌های معمول در بسیاری از جراحی‌هاست. القاء و ادامه بیهوشی توسط این مواد آسان بوده و در مواقع ضروری می‌توان با قطع استنشاق ماده بیهوشی سریعاً به برگشت حیوان به حالت هوشیاری اقدام نمود. در حال حاضر هالوتان یکی از بهترین داروها جهت بیهوشی عمومی استنشاقی شناخته شده است و در طب انسانی و دامپزشکی جایگاه ویژه‌ای برای خود دارد. تاکنون در سراسر دنیا تحقیقات زیادی بر روی اثرات هالوتان انجام گرفته است. اما بیشتر این تحقیقات بر روی سگ و گربه و یا حیوانات آزمایشگاهی نظیر موش صحرایی بوده و اثرات آن بر روی نشخوارکنندگان بسیار کمتر بررسی شده است.

نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده نشان می‌دهند

* - گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.
** - گروه آموزشی علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.
*** - دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.

که هالوتان عوارض بسیار کمی بر روی فعالیت اعضای مختلف بدن دارد. اما وجود گزارشاتی دال بر هپاتیت و نکروز کبدی ناشی از هالوتان توجه پژوهشگران را به اثرات سوء این ماده بیهوشی بر روی عضو مهمی چون کبد معطوف کرد. با توجه به اعمال بسیار گوناگون کبد واضح است که در صورت تغییر در فعالیت کبد، پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون نیز تغییر خواهند کرد. از آنجایی که در این بررسی شرایط حیوان در بیهوشی تفاوت زیادی با آنچه که در درمانگاه دامپزشکی معمول است ندارد، بنابراین نتایج به دست آمده می‌تواند راهنمایی برای تفسیر صحیح‌تر آزمایشات پاراکلینیکی متعاقب بیهوشی با هالوتان در گوسفند و گوساله (نشخوارکنندگان) باشد. تحقیق حاضر قصد آن دارد تا تأثیر ماده بیهوشی هالوتان را بر روی کبد و پارامترهای بیوشیمیایی سرم گوسفند و گوساله (نشخوارکنندگان) سنجیده و از این طریق میزان تأثیر این دارو و دامنه سلامت آن را بر روی پارامترهای بیوشیمیایی سرم و به خصوص کبد تعیین نماید.

مواد و روش کار :

در این بررسی ۵ رأس گوسفند و ۴ رأس گوساله مورد استفاده قرار گرفتند. گوسفندان همگی ماده و غیرآبستن بوده و سنی بین یک تا سه سال و وزنی حدود ۵۵-۳۵ کیلوگرم داشتند و از نژاد مخلوط ایرانی بودند. گوساله‌ها سنی بین ۴-۲ ماه و وزنی حدود ۶۰-۳۰کیلوگرم داشتند و از نژاد دو رگ بودند. تمامی گوسفندان و گوساله‌ها متعلق به واحد امور دام دانشکده دامپزشکی شیراز بوده و در شرایط یکسان تغذیه‌ای و مدیریتی نگهداری می‌شدند. روز قبل، به وسیله معاینات فیزیکی سلامت حیوانی که قرار بود تحت بیهوشی قرار بگیرد تأیید می‌شد. در مورد گوسفند ۲۴ ساعت و در مورد گوساله ۱۸ ساعت پرهیز غذایی داده شده و در این مدت به مقدار لازم آب در اختیار آنها قرار می‌گرفت.

در روز بیهوشی، حیوان را به بخش آورده و سپس محل ورید وداج و نواحی اتصال دستگاه الکتروکاردیوگرام به وسیله ماشین برقی تراشیده می‌شد. به منظور آرامش حیوان، حدود ۲۰ دقیقه صبر می‌شد و پس از گرفتن خون از ورید وداج به وسیله سرنگ‌های ۲۰ سی‌سی و انتقال آن به لوله‌های سانتریفوژ، یکبار دیگر معاینات فیزیکی کامل از جمله ضربان قلب، تنفس و درجه حرارت انجام می‌گردید. سپس حیوان را به پهلوی راست روی میز خوابانده و دستگاه الکتروکاردیوگرام به منظور بررسی کار قلب به حیوان متصل و بیهوشی به وسیله ماسک به حیوان القاء می‌گردید. زمان از لحظه شروع القاء بیهوشی صفر در نظر گرفته می‌شد. القاء بیهوشی معمولاً ۵/۵-۵ دقیقه طول می‌کشید. برای اطمینان از القاء بیهوشی از رفلکس‌های پلک، قرنیه، بلع و درد استفاده می‌شد. در ضمن نمایشگر[1] دستگاه الکتروکاردیوگرام راهنمای خوبی برای تعیین عمق بیهوشی بود. پس از القاء بیهوشی، لوله‌گذاری در نای صورت می‌گرفت. پس از لوله‌گذاری در نای و تثبیت آن، دستگاه بیهوشی را به لوله متصل کرده و از آن به بعد میزان مصرف هالوتان با توجه به عمق بیهوشی تعیین می‌گردید. سعی بر این بود تا حیوان در مرحله بیهوشی جراحی نگاه داشته شود. در ساعت‌های اول و دوم پس از بیهوشی نیز از حیوان خون‌گیری می‌شد. پس از خون‌گیری ساعت دوم جریان هالوتان قطع می‌گردید و برای مدتی فقط اکسیژن خالص به حیوان داده می‌شد. سپس اتصال دستگاه به داخل نای قطع و پس از برگشت رفلکس بلع، لوله نایی بیرون آورده می‌شد.

1 - Monitor

زمان یکبار دیگر پس از قطع جریان هالوتان صفر و از آن به بعد زمان بهبودی در نظر گرفته می‌شد. در تمام حیوانات مورد مطالعه برگشت رفلکس‌های پلک، قرنیه و درد بیش از ده دقیقه طول نکشید. در ضمن تمام حیوانات مورد مطالعه پس از گذشت نیم ساعت قادر به حرکت بودند. ۲۴ ساعت و یک هفته بعد از بیهوشی نیز از حیوانات مورد مطالعه خون‌گیری و معاینات فیزیکی معمول به عمل آمد. پس از هر بار خون‌گیری و اطمینان از لخته شدن آنها ، نمونه‌ها سانتریفوژ و سرم آنها جدا می‌گردید. بر روی سرم‌های شفاف جدا شده آزمایشات زیر انجام گردید :

۱ - سنجش AST و ALT به روش ریتمن فرانکل[1] (۱۴)

۲ - سنجش ALP به روش بسی‌لوری‌بروک[2] (۱۴)

۳ - سنجش CPK به روش کالری متریک کیت سیگما (۱۴)

۴ - سنجش گلوکز به روش ارتوتولوئیدین[3] (۱۴)

۵ - سنجش کلسترول به روش کلروفریک[4] (۱۴)

۶ - سنجش ازت اوره به روش دی‌استیل منوکسیم[5] (۱۴)

۷ - سنجش بیلیروبین به روش اصلاح شده وان‌دن‌برگ[6]

۸ - سنجش سدیم و پتاسیم به روش شعله‌سنجی و با دستگاه فلیم فتومتر[7] مدل FLM2S1 (۱۴).

بیوپسی از کبد در فاصله زمانی حداقل ۲ هفته و حداکثر یک ماه پس از بیهوشی از تمام نمونه‌ها و به روش آسپیراسیون تهیه و جهت مطالعات هیستوپاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. به منظور پی‌بردن به وجود اختلاف آماری معنی‌دار بین زمان‌های قبل و بعد از بیهوشی (یک ساعت، دو ساعت، ۲۴ ساعت و یک هفته بعد از القاء بیهوشی) از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس و دانکن استفاده گردید.

نتایج :

نتایج حاصل از بررسی اثر هالوتان بر روی پارامترهای بیوشیمیایی سرم پنج رأس گوسفند و چهار رأس گوساله مورد مطالعه در جداول ۱ و ۲ آورده شده است.

افزایش آنزیم AST در ساعت دوم بعد از بیهوشی در مقایسه با مقادیر قبل از بیهوشی معنی‌دار بوده است ($P<0.05$). این افزایش در ساعت بیست و چهارم پس از بیهوشی نیز کاملا مشهود است ($P<0.05$).

آنزیم ALT نیز همانند AST افزایش مشابهی را نشان می‌دهد. افزایش ALT در ساعت دوم تا بیست و چهارم پس از بیهوشی در مقایسه با مقادیر کنترل معنی‌دار بوده است ($P<0.05$).

افزایش فعالیت آنزیم‌های AST و ALT تا بیست و چهار ساعت پس از بیهوشی ادامه دارد. در مورد گوساله‌ها در ساعت دوم بیهوشی در مقایسه با مقادیر کنترل افزایش آنزیم ALP معنی‌دار ($P<0.05$) بوده است (جدول شماره ۲). کاهش آنزیم ALP در هفته اول پس از بیهوشی در مقایسه با ساعت دوم بیهوشی در گوسفندان و گوساله‌های موردمطالعه معنی‌دار بوده است ($P<0.05$).

افزایش آنزیم CPK در ساعت دوم بیهوشی در مقایسه با مقادیر کنترل در گوسفندان و گوساله‌های مورد مطالعه معنی‌دار بوده است ($P<0.05$). در تمام حیوانات مورد مطالعه نیز افزایش آنزیم CPK در ساعت اول در مقایسه با ساعت دوم معنی‌دار بوده است ($P<0.05$).

مقادیر بیلیروبین سرم قبل از بیهوشی و در طی آن و پس از آن کاملاً ثابت بوده و اختلاف معنی‌داری بین آنها وجود ندارد.

---

1 - Reitman - Frankel method
2 - Bessey - Lowry - Broke (BLB)
3 - Orto - toluidine
4 - Chloroferric
5 - Diacetyl monoxime
6 - Van denberg
7 - Flame photometer

جدول ۱ - میزان* پارامترهای بیوشیمیایی سرم پنج رأس گوسفند قبل و بعد از بیهوشی با هالوتان (دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، ۱۳۷۳)

پارامترهای بیوشیمیایی / زمان / سرم	AST** (U/L)	ALT** (U/L)	ALP (U/L)	CPK** (U/L)	گلوکز** (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)	ازت اوره (mg/dl)	سدیم** (Meq/lit)	پتاسیم** (Meq/lit)	بیلیروبین تام mg/dl)	بیلیروبین مستقیم ((mg/dl)	بیلیروبین غیرمستقیم (mg/dl)
قبل از بیهوشی	۷۳/۲ ± ۱۱/۰۳	۱۳/۶ ± ۱/۲۰	۲/۴۰ ± ۰/۶۹	۳/۴۰ ± ۰/۹۲	۵۶/۹ ± ۶/۰۱	۷۳/۷ ± ۳/۱۹	۱۱/۴ ± ۰/۳۸	۱۵۸/۲ ± ۱۱/۴۰	۵/۱ ± ۰/۴۴	۰/۱۸ ± ۰/۰۵	۰/۱۱ ± ۰/۰۴	۰/۰۷ ± ۰/۰۴
۶۰ دقیقه بعد از بیهوشی	۷۴/۲ ± ۱۰/۰۶	۱۴/۴۰ ± ۱/۲۷	۲/۵۶ ± ۰/۷۶	۴/۴ ± ۰/۷۴	۵۸/۷۴ ± ۲/۸۳	۴۶/۷۴ ± ۲/۴۳	۱۱/۷ ± ۰/۲۸	۱۴۴/۴ ± ۷/۶۴	۴/۵۴ ± ۰/۲۳	۰/۱۹ ± ۰/۰۴	۰/۱۰ ± ۰/۰۳	۰/۰۹ ± ۰/۰۳
۱۲۰ دقیقه بعد از بیهوشی	۷۵/۶۰ ± ۱۰/۶۷	۱۵/۳ ± ۱/۲۳	۲/۶۶ ± ۰/۷۵	۶/۶ ± ۱/۰۲	۵۸/۴۴ ± ۴/۲۰	۵۰/۲۸ ± ۲/۱۶	۱۱/۸ ± ۰/۲۴	۱۴۵/۴ ± ۴/۶۳	۴/۹۴ ± ۰/۲۲	۰/۱۷ ± ۰/۰۴	۰/۱۲ ± ۰/۰۳	۰/۰۵ ± ۰/۰۳
۲۴ ساعت بعد از بیهوشی	۸۲/۲ ± ۱۱/۹۷	۱۸/۲ ± ۱/۳۱	۲/۴۶ ± ۰/۶۲	۴/۶ ± ۱/۰۲	۴۵/۲۴ ± ۳/۳۸	۶۵ ± ۶/۰۱	۱۱/۵ ± ۰/۱۶	۱۴۶/۴ ± ۲/۵۴	۵/۱۴ ± ۰/۲۲	۰/۱۸ ± ۰/۰۵	۰/۱۱ ± ۰/۰۴	۰/۰۷ ± ۰/۰۳
یک هفته بعد از بیهوشی	۷۲/۰۰ ± ۱۱/۳۳	۱۳/۶ ± ۱/۴۳	۲/۴۴ ± ۰/۶۲	۳/۲ ± ۰/۶۶	۴۷/۵ ± ۳/۲۱	۶۹/۵ ± ۲/۹۶	۱۰/۴ ± ۰/۳۷	۱۴۶/۴ ± ۸/۱۵	۵/۳۲ ± ۰/۲۱	۰/۱۹ ± ۰/۰۴	۰/۰۹ ± ۰/۰۳	۰/۱۰ ± ۰/۰۴

* میانگین ± خطای معیار ($\bar{X} \pm SE$)

** در سطح ($P<0.05$) اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد.

جدول ۲ - میزان* پارامترهای بیوشیمیایی سرم چهار رأس گوساله قبل و بعد از بیهوشی با هالوتان (دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، ۱۳۷۳)

پارامترهای بیوشیمیایی / زمان سرم	AST** (U/L)	ALT** (U/L)	ALP (U/L)	CPK** (U/L)	گلوکز** (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)	ازت اوره (mg/dl)	سدیم** (Meq/lit)	پتاسیم** (Meq/lit)	بیلیروبین تام mg/dl	بیلیروبین مستقیم ((mg/dl)	بیلیروبین غیرمستقیم (mg/dl)
قبل از بیهوشی	۴۱/۲۵ ± ۱۱/۲۷	۱۳/۷۵ ± ۱/۵۴	۱۰/۹۵ ± ۲/۱۱	۲/۷۵ ± ۰/۸۵	۵۷/۱۵ ± ۲/۹۲	۲۰۱/۹۳ ± ۱۷/۷۲	۷/۷۳ ± ۱/۲۶	۱۳۷/۷۵ ± ۳/۳۲	۴/۹۳ ± ۰/۰۷	۰/۸۰ ± ۰/۳	۰/۴۰ ± ۰/۱۸	۰/۴۰ ± ۰/۱۵
۶۰ دقیقه بعد از بیهوشی	۴۳/۰ ± ۱۱/۰۳	۱۴/۲۵ ± ۱/۴۹	۱۱/۶۷ ± ۲/۱۳	۳/۷۵ ± ۰/۸۵	۶۱/۰ ± ۲/۲۷	۱۹۵/۴۵ ± ۱۹/۳۳	۷/۳۷ ± ۰/۹۳	۱۴۰/۵ ± ۷/۵	۵/۸۷ ± ۰/۵۱	۰/۷۰ ± ۰/۲۵	۰/۳۶ ± ۰/۱۵	۰/۳۴ ± ۰/۱۶
۱۲۰ دقیقه بعد از بیهوشی	۴۴/۲۵ ± ۱۰/۶۶	۱۵/۵ ± ۱/۲۵	۱۲/۸۷ ± ۱/۷۷	۶/۵۰ ± ۰/۸۶	۶۵/۱۲ ± ۱/۷۱	۲۲۳/۲۲ ± ۲۱/۳۶	۷/۸۰ ± ۱/۳۸	۱۳۲/۲۵ ± ۹/۳۷	۶/۰۳ ± ۰/۳۹	۰/۸۰ ± ۰/۳۵	۰/۳۸ ± ۰/۱۹	۰/۴۲ ± ۰/۲۰
۲۴ ساعت بعد از بیهوشی	۴۹/۲۵ ± ۱۰/۲۵	۱۷ ± ۱/۲۲	۱۱/۵۲ ± ۲/۸۶	۴/۲۵ ± ۰/۷۵	۵۸/۷ ± ۲/۵۶	۱۹۸/۹۶ ± ۱۳/۱۳	۸/۸۵ ± ۰/۷۶	۱۳۷/۰ ± ۹/۰۵	۵/۲۸ ± ۰/۲۰	۰/۷۰ ± ۰/۳۰	۰/۴۲ ± ۰/۲۰	۰/۲۸ ± ۰/۱۹
یک هفته بعد از بیهوشی	۴۰/۵۰ ± ۱۱/۳۶	۱۳/۷۵ ± ۱/۳۷	۷/۸۲ ± ۱/۲۷	۳/۰ ± ۰/۷۰	۵۲/۵۲ ± ۱/۷۲	۲۴۷/۲ ± ۱۸/۴۴	۸/۱۲ ± ۰/۹۸	۱۳۳/۵ ± ۵/۹	۵/۲۳ ± ۰/۱۶	۰/۷۰ ± ۰/۳۰	۰/۴۱ ± ۰/۱۹	۰/۲۹ ± ۰/۱۸

* میانگین ± خطای معیار ($\bar{X} \pm SE$)

** در سطح ($P<0.05$) اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد.

مقدار گلوکز سرم گوسفندان و گوساله‌های مورد مطالعه در طول بیهوشی افزایش و بعد از آن کاهش می‌یابد ($P<0.05$).

مقدار کلسترول سرم گوسفند در طول بیهوشی کاهش و بعد از آن افزایش می‌یابد. میزان ازت اوره خون گوسفند تا ساعت دوم بیهوشی افزایش و بعد از آن کاهش می‌یابد (جدول شماره ۱). در گوساله مقدار ازت اوره تا ۲۴ ساعت پس از بیهوشی افزایش و از آن به بعد کاهش می‌یابد (جدول شماره ۲).

مقدار سدیم سرم گوسفند و گوساله تا ساعت دوم بیهوشی کاهش اندکی را نشان می‌دهد. اما پس از آن به مقدار قبل از بیهوشی نزدیک می‌شود ($P<0.05$).

مقدار پتاسیم سرم گوسفند در ساعت اول بیهوشی کاهش اما پس از آن افزایش می‌یابد. افزایش آن در ساعت دوم بیهوشی نسبت به ساعت اول معنی‌دار ($P<0.05$) می‌باشد (جدول شماره ۱). مقدار پتاسیم سرم گوساله در ساعت دوم بیهوشی نسبت به ساعت اول و قبل از بیهوشی افزایش معنی‌دار ($P<0.05$) را نشان می‌دهد اما بعد از آن کاهش می‌یابد (جدول شماره ۲).

مطالعات هیستوپاتولوژیک انجام شده بر روی بیوپسی کبد، تغییراتی را نشان نداده و به جز در یک مورد که تخلیه گلیکوژنی[1] در گوساله شماره ۳ مشاهده شد در بقیه موارد نمونه‌ها طبیعی بوده و ضایعه خاصی وجود نداشت.

بحث :

اگرچه بیهوشی عمومی جهت مقید کردن حیوان برای انجام جراحی‌های بدون احساس درد لازم به نظر می‌رسد اما بیهوشی بدون اثرات نامطلوب نبوده و ممکن است با فعالیت طبیعی اعضای بدن تداخل نماید (۱۳). همانگونه که تغییرات عمق بیهوشی و احتمالاً کاهش فشار خون و افزایش دی‌اکسیدکربن شریانی در بیهوشی عمومی با هالوتان و تحت شرایط درمانگاهی غیرقابل اجتناب است، در اینجا نیز عوامل فوق با شدت کمتری مطرح بوده و در هر حال تأثیرات آنها را نباید از نظر دور داشت. بنابراین نتایج این تحقیق می‌تواند جهت مقایسه در شرایط کلینیک دامپزشکی کاربرد داشته باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروی بیهوشی هالوتان افزایش فعالیت آنزیم‌های AST، ALT و ALP را سبب شده که حتی این مقادیر به خصوص در مورد AST و ALT تا یک روز پس از بیهوشی هم بالاتر از مقادیر کنترل باقی مانده است. نظر به تأثیر هالوتان بر روی القاء آنزیم‌های کبدی، افزایش آنها در طول بیهوشی و یا پس از آن دور از انتظار نیست، چرا که کبد به عنوان مهمترین عضو بدن در جهت متابولیسم این دارو مطرح می‌باشد (۱۰ و ۷، ۳). در هر صورت تنظیم دوز دارو، زمان بیهوشی و مسائل جانبی دیگر به نحوی بوده که تأثیر داروی فوق را به حداقل رسانده و بالطبع تأثیر بر روی اندام‌های داخلی که تغییرات آنزیم‌های فوق را سبب می‌شوند ناچیز بوده است. یکی دیگر از عوارض هالوتان افزایش فعالیت آنزیم CPK می‌باشد (۸) و در این تحقیق افزایش فعالیت این آنزیم بسیار مشخص می‌باشد. مطالعات متعدد بر روی اسب افزایش آنزیم CPK را در اثر بیهوشی با هالوتان نشان می‌دهد بطوری که افزایش تا روز بعد هم ادامه داشته است (۱۲). ولی در این مورد آزمایش فعالیت آنزیم CPK در گوسفند و گوساله در طول بیهوشی مشاهده می‌شود و روز بعد از بیهوشی کاهش آن مشهود است. با این وجود

1 - Glycogen depletion

تغییرات این آنزیم نیز برگشت‌پذیر بوده و مبین تغییرات جزیی و موقت اندام‌های مولد آن است. البته در مورد علت دقیق و نحوه اثر هالوتان در جهت افزایش فعالیت آنزیم فوق توضیح کاملی در دست نیست.

جانزیک و همکاران (۱۹۸۸) طی تحقیقی اظهار داشتند که بعد از استرس فعالیت CPK سرم بطور معنی‌داری در خوک‌های بیهوش شده با هالوتان بیشتر از خوک‌های هوشیار می‌باشد (۹).

در این بررسی داروی هالوتان تأثیری بر روی میزان بیلیروبین سرم نداشته است. بنابر این هالوتان نه تنها به ظرفیت الحاق‌کنندگی و دفع بیلیروبین از کبد آسیبی وارد نکرده بلکه بر روی گلبول‌های قرمز نیز اثر نامطلوب و همولیزکننده نداشته است. با این حال داروی هالوتان ممکن است بطور موقتی و به میزان جزئی باعث افزایش بیلیروبین سرم شود (۱۳ و ۱۲). اصولاً در نشخوارکنندگان افزایش بیلیروبین سرم به یک بحران همولیتیکی اشاره دارد (۲). و از آنجا که هالوتان اثری بر روی گلبول‌های قرمز و همولیز آنها ندارد از این رو افزایش محسوس بیلیروبین سرم در طی مصرف این دارو غیرمعمول است.

افزایش نسبی ازت اوره خون در طول بیهوشی نشان‌دهنده اثر موقت هالوتان بر روی فعالیت کلیه می‌باشد و علت آن کاهش جریان خون کلیه‌ها می‌باشد که در این حالت تصفیه کمتری به وسیله کلیه‌ها انجام می‌شود (و ۵، ۱ ۱۳). بیهوشی‌های مکرر در اسب هیچ نوع ضایعه‌ای بر روی کلیه نمی‌گذارد و افزایش ازت اوره خون در روزهای بعد جبران می‌گردد و این حاکی از اثر موقت هالوتان بر روی سیستم قلبی - عروقی است (۱۱).

مقدار گلوکز در طول بیهوشی بالا رفته و این افزایش در اثر داروی بیهوشی هالوتان در اسب نیز نشان داده شده است (۱۲ و ۴). برگشت مقدار گلوکز به حالت قبل از بیهوشی، موقتی بودن اثر هالوتان بر روی این فاکتور را نشان می‌دهد. استرسی که به حیوان وارد می‌شود و ترشح آدرنالین در اثر هیجان و تقلای حیوان در مراحل اول و دوم بیهوشی می‌تواند عامل این افزایش باشد.

تغییرات کلسترول در طول بیهوشی معنی‌دار نیست و افزایش مقدار کلسترول گوساله‌ها یک هفته بعد از بیهوشی نسبت به زمان قبل از بیهوشی را می‌توان به شیرخوار بودن آنها مربوط دانست. زیرا قبل از بیهوشی گوساله‌ها به مدت ۱۸ ساعت پرهیز غذایی داده می‌شدند و طبیعی است که بایستی مقدار کلسترول در این گوساله‌های شیرخوار پایین بیاید و بعد از یک هفته تغذیه کافی بیشتر از مقدار قبل از بیهوشی گردد. در گوسفندانی که علفخوار بودند این پدیده اتفاق نیفتاد و مقدار کلسترول در هفته بعد از بیهوشی در حد قبل از بیهوشی می‌باشد. اگر چه سودالایم تا حد زیادی دی‌اکسیدکربن هوای بازدم حیوان را جذب می‌کند اما همیشه در بیهوشی‌های استنشاقی فشار دی‌اکسیدکربن بالا می‌رود و در نتیجه اسیدوز تنفسی ایجاد می‌گردد (۴).

اسیدوز حاصل مسئول بالا رفتن مقدار پتاسیم و کاهش مقدار سدیم در طول بیهوشی است. بعد از اتمام بیهوشی و جبران اسیدوز حاصله مقادیر فوق به حد قبل از بیهوشی نزدیک می‌گردد. تغییرات مشاهده شده در میزان سدیم، پتاسیم و کلسترول سرم گوسفندان و گوساله‌های مورد مطالعه با تغییراتی که در اسب در اثر بیهوشی با هالوتان اتفاق افتاده مشابهت دارد (۱۲ و ۴).

نمونه‌های بیوپسی گرفته شده جهت بررسی اثر دارویی هالوتان بر روی کبد، همگی دال بر سلامت این عضو بود. با این توضیح که در گوساله سوم تخلیه

گلیکوژنی در نمونه بیوپسی مشاهده شد که می‌تواند زمینه‌ای برای تغییرات چربی[1] باشد. خوشبختانه این تغییرات هم می‌تواند برگشت‌پذیر باشد. گرچه در تحقیقات انجام شده در سگ و میمون، بیهوشی طولانی مدت با هالوتان توانسته باعث بروز تخلیه گلیکوژنی در کبد این حیوانات شود (۱۳) ولی در مورد گوساله مورد نظر این تغییرات را نمی‌توان صددرصد به هالوتان مربوط دانست. چرا که نمونه مذکور بیش از دو هفته پس از بیهوشی گرفته شده است و عوامل دیگری نیز می‌توانسته باعث بروز این حالت شوند. در مجموع باید اقرار کرد که بیهوشی با هالوتان در گوسفندان و گوساله‌های مورد آزمایش آسیب مشخصی به بافت کبد وارد نکرده و تغییرات آنزیم‌های اندازه‌گیری شده همگی در محدوده طبیعی بوده و برگشت آنها به مقادیر کنترل در تمام موارد مشاهده شده است.

هال و کلارک (۱۹۹۱) اظهار داشتند که در کبد و کلیه سگ، اسب و گوسفندانی که دوره‌های طولانی مدت تحت بیهوشی با هالوتان بوده‌اند تغییرات پاتولوژیک بسیار کمی مشاهده شده است. این محققین اظهار می‌دارند که جدا از بحث ظاهری مسمومیت کبدی ناشی از هالوتان در انسان وقوع حقیقی آن همچنان ناشناخته باقیمانده است. متخصصین بیهوشی نسبت به اشخاص معمولی به میزان بیشتری هالوتان را متابولیزه می‌کنند. چون در ادرار این افراد محصولات متابولیزه شده بیشتری از هالوتان وجود دارد که دلیل بر متابولیزه شدن هالوتان و دفع ادراری آن می‌باشد. هالوتان می‌تواند تولید آنزیم‌های کبدی را القاء کند. برای فردی که توانایی بیشتری در متابولیزه کردن هالوتان دارد. آیا تأثیر القاء آنزیمی هالوتان مفید است یا مضر؟ این مسئله هنوز نامشخص است و همچنان ناشناخته باقیمانده است. هپاتیت عودکننده ناشی از حساسیت به هالوتان در یک متخصص بیهوشی گزارش شده است (۷).

با این توضیح که در اکثر کتب جراحی دامپزشکی هالوتان را یکی از بهترین مواد بیهوشی جهت استفاده در گاو و گوسفند معرفی کرده‌اند چنانچه بتوان اثرات دپرسیون قلبی و تنفسی هالوتان را با تنظیم عمق بیهوشی و مراقبت از حیوان و تنظیم کردن آن در طی بیهوشی تحت کنترل درآورد، بروز اثرات نکروز کبدی این دارو بر طبق تحقیقات انجام شده در حیوانات سالم بسیار ناچیز بوده و آمارهای موجود در انسان نیز اثرات تخریبی آن را بیشتر از مواد بیهوشی دیگر معرفی نمی‌کند (۱۰ و ۷، ۶، ۵).

1 - Fatty change

References :

1 - Booth, N.H. and McDonald, L.E. 1982: Veterinary Pharmacology and therapeutic. 5th ed. The Iowa State University Press, Ames. PP: 181-189.

2 - Coles, E.H. 1986: Veterinary Clinical Pathology. 4th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. PP: 129-151.

3 - Eger, E.L 1976: Anesthetic uptake and action. The Williams and Wilkins Co. Baltimore. PP: 96-114.

4 - Engelking, L.R., Dodman, N.H. 1984: Effects of halothane anesthesia on equine liver function. Am. J. Vet. Res. 45: 607-615.

5 - Green, C.J. 1979: Animal Anaesthesia. Published by laboratory animals. LTD. London. PP: 68-69, 171, 175, 178, 184.

6 - Hall, L.W. 1971: Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 7th ed. Bailliere Tindall. London. PP: 220-223, 352-353.

7 - Hall, L.W. and Clarke, K.W. 1991: Veterinary anaesthesia. Ninth ed. Bailliere Tindall. Philadelphia. PP: 107.

8 - Henry, J.B. 1991: Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 18th ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. PP: 217-280.

9 - Janezic, M., Lazar, P., Sabec, D., Gerne, I. and Pokorn, A. 1988: Porcine stress syndrome as revealed by halothane, blood groups and CK activity after pharmacological stress. Vet. Bull. Abst. 59:852, No: 6002.

10 - Soma, L.R. 1971: Textbook of Veterinary Anesthesia. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. PP: 68-74, 345, 347, 351, 354, 360.

11 - Steffy, E.P. and Howland, D.J.R. 1978: Cardiovascular effects of halothane in the horse. Am. J. Vet. Res. 39: 611-615.

12 - Steffey, E.P., Farver, T. and Zinkl, J. 1980: Alterations in horse blood cell count and biochemical values after halothane anesthesia. Am. J. Vet. Res. 41: 934-939.

13 - Stover, S.M. and Steffey, E.P. 1988: Hematologic and serum biochemical alterations associated with multiple halothane anesthesia exposures and minor surgical trauma in horses. Am. J. Vet. Res. 49: 236-241.

14 - Tietz, N.W. 1986: Textbook of Clinical Chemistry. 1st ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. PP: 669-678, 682-689, 784, 796, 882-886, 1174-1175.

The effects of halothane on serum biochemical parameters of sheep and calves

Nazifi Habibabadi, S.* Rajaiyan, H.** Saber Afshar, F.***

Key words : Halothane, Biochemical parameter, Serum, Sheep, Calf

Summary :

For determination of the effects of halothane on the serum biochemical parameters, five healthy, non - pregnant fat tailed Iranian sheep with the age of 1-3 years, weighing 35-55 kg and four healthy mixed breed calves (3 females, one male) aged 2-4 months weighting 30-60 kg, all kept under the same condition, were used. Feed, but not water was withheld before anesthesia.

In each case, animal was placed on padded table on the right lateral recumbency and halothane in O_2 anesthesia was induced by mask. After orotracheal intubation and appropriate animal preparation, anesthesia was maintained for 2 hours. Physiological reflexes (Palpebral, corneal, pedal and swallowing) were checked during anesthesia. This study was performed in the absence of anesthetic modifying factors such as adjuvant drugs or surgical stress. Control blood samples were taken from the jugular vein before and following induction. Then, samples were collected 1 and 2 hours as well as 1 and 7 days later.

The biochemical tests were carried out for quantitative analysis of bilirubin, AST, ALT, ALP, CPK, glucose, cholesterol, BUN, sodium and potassium. Liver biopsies were taken 14-30 days after anesthesia. Results showed an increase in AST and ALT activities during and one day after anesthesia, returning to baseline values 7 days after exposure to halothane.

CPK and ALP activities increased during anesthesia. No significant alterations in other parameters were observed. No significant pathological changes were observed in microscopic examinations of sheep livers. Only one of the calves liver showed a moderate glycogen depletion.

* - Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz - Iran.

** - Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz - Iran.

** - Graduated in Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz - Iran.