

ارزیابی بالینی اثرات آنتاگونیستی تولازولین بر زایلازین هیدروکلراید در گوساله

دکتر ایرج نوروزیان* دکتر فریدون مهرجو* دکتر سعید امانپور*

خلاصه :

بمنظور پی بردن به تأثیرات آنتاگونیستی تولازولین بر زایلازین هیدروکلراید، ۱۲ رأس گوساله نر ۸ الی ۱۲ ماهه با متوسط وزن ۲۱۰ کیلوگرم انتخاب و در دو گروه ۶ رأسی (آزمایش و شاهد) قرار داده شدند. به فاصله ۱۵ دقیقه پس از تجویز عضلانی مقدار ۰/۴ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم زایلازین هیدروکلراید به گوساله‌های هر دو گروه، در گروه آزمایش به تجویز وریدی ۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم از محلول ۱۰٪ تولازولین و در گروه شاهد به تجویز هم حجم تولازولین از محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹٪ مبادرت گردید. مقایسه پارامترهای حیاتی نظیر میزان درجه حرارت بدن، تعداد ضربان قلب و حرکات تنفس متأثر از تجویز زایلازین هیدروکلراید و برطرف شدن آنها پس از تجویز تولازولین و نیز کوتاه شدن معنی‌دار زمان برگشت کامل بحالت طبیعی (۰/۷ ± ۹/۶۷ دقیقه) ($P < 0/05$) مشخص نمود که داروی تولازولین قادر است که اثرات نامطلوب ناشی از خوابیدن طولانی مدت دام روی زمین متأثر از زایلازین هیدروکلراید را با سرپا نمودن دام در فاصله زمانی‌ای کوتاه و با کمترین عوارض برطرف نماید.

مقدمه :

شرارت، تحریک، سرسختی، مقاومت و حس ترس در بعضی نشخوارکنندگان مانع از معاینه و انجام اعمال جراحی کوچک در شرایط دلخواه روی آنها می‌شود. لذا در انقیاد داشتن حیوان آنهم با استفاده از تجویز داروهای مختلف که طیف وسیعی از اثرات تسکینی تا آرامش‌بخشی را باعث می‌شوند هدفی است که کلینیسین جراح دنبال می‌نماید.

در نشخوارکنندگان با توجه به فضای ششی کوچکتری که در مقایسه با اسب دارند استعداد بیشتری برای مسائل آمفیزم وجود داشته (۵)، بطوریکه توده متراکم دستگاه گوارش و زنش را روی دیافراگم تحمیل نموده و از

حرکات آن جلوگیری بعمل می‌آورد. علاوه بر آن، برگشت محتویات شکمبه، افزایش ترشحات بزاقی و احتمال استنشاق آنها که سبب پنومونی استنشاقی می‌شود از عمده مسائلی‌اند که در ارتباط با بیهوشی عمومی در نشخوارکنندگان مطرح می‌گردد و همین امر باعث شده که اعمال جراحی با استفاده توأم آرامش‌بخش‌ها و بیحسی موضعی صورت پذیرد (۵ و ۷).

مطالعه اندکی در زمینه خنثی نمودن تأثیرات منفی زایلازین هیدروکلراید انجام پذیرفته است که می‌توان به مطالعات Thurmon و همکاران در سال ۱۹۸۹ روی مقایسه یسوهیمین و تولازولین بعنوان آنتاگونیست‌های زایلازین در گوساله (۴) و نیز بررسی‌ای که

* - گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران - ایران.

داروی زایلازین هیدروکلراید و در زمان تأثیر تولازولین و بازگشت کامل به حالت طبیعی اقدام شد. در خاتمه ارزشهای عددی حاصله با استفاده از آزمون "t" Student به محک آماری زده شدند.

نتایج:

متعاقب تجویز زایلازین هیدروکلراید کاهش مختصری در درجه حرارت بدن رخ می‌دهد. این کاهش با تجویز تولازولین از بین رفته در حالیکه در گروه شاهد (تجویز سرم فیزیولوژی) بشکل معنی‌داری ادامه می‌یابد ($P < 0/05$) و در زمان برگشت کامل بحالت طبیعی درجه حرارت بدن در هر گروه به میزان طبیعی بازگشت نمود (تابلو ۱). کاهش تعداد ضربان قلب پس از تجویز زایلازین هیدروکلراید مشاهده گردید که تا زمان بازگشت کامل بحالت طبیعی نیز ادامه داشت (تابلو ۱). این تغییر در تعداد ضربان قلب متعاقب تجویز تولازولین (گروه آزمایش) در مقایسه با تجویز سرم فیزیولوژی (گروه شاهد) بشکل معنی‌داری (21 ± 4 ضربان/دقیقه در مقایسه با 56 ± 2 ضربان/دقیقه) ($P < 0/05$) برآورد گردید. در ارتباط با تعداد حرکات تنفس نیز اگرچه کاهش چشمگیری پس از تجویز زایلازین هیدروکلراید مشاهده شد (تابلو ۱)، لیکن پس از تجویز تولازولین حرکات تنفس فزونی یافته (47 ± 1 مرتبه/دقیقه) بطوریکه در مقایسه با گروه شاهد (سرم فیزیولوژی) این مقدار بصورت معنی‌داری محاسبه گردید ($P < 0/05$). در بازگشت کامل بحالت طبیعی حرکات تنفس بمیزان قبل از تزریق داروها برگشت نمود. در هر دو گروه مورد مطالعه زمان شروع تأثیر و طول مدت حداکثر تأثیر زایلازین هیدروکلراید تقریباً مشابه برآورد شده، در حالیکه زمان بازگشت کامل بحالت طبیعی در گروه آزمایش (تجویز تولازولین) در مقایسه با گروه

توسط Young و همکاران در سال ۱۹۸۹ در مورد عمل معکوس‌کنندگی تولازولین روی بیهوشی ایجاد شده بازایلازین - کتامین در گوساله اشاره نمود (۸). مطالعه حاضر تلاشی است در جهت پاسخگویی به اثرات آنتاگونیستی تولازولین در نشخوارکننده کوچک که ضرورتاً اعمال جراحی روی آنها تحت آرامش‌بخشی ناشی از زایلازین هیدروکلراید و بیحسی موضعی در حالت خوابیده به پشت یا پهلو صورت می‌گیرد.

مواد و روش کار:

در این ارزیابی از دوازده رأس گوساله نر ۸ الی ۱۲ ماهه با متوسط وزن ۲۱۰ کیلوگرم استفاده شد. معاینات بالینی از کلیه گوساله‌ها سلامتی ظاهری آنها را تأیید نمود. گوساله‌های مزبور در دو گروه ۶ رأسی (آزمایش و شاهد) تقسیم شدند و کلیه اعمال حیاتی مشتمل بر فعالیت قلبی عروقی، تنفسی، درجه حرارت، زمان افتادن روی زمین و برخاستن حیوان و زمان برگشت کامل بحالت طبیعی ثبت گردیدند. جهت دستیابی به اثرات آنتاگونیستی تولازولین روی زایلازین هیدروکلراید به کلیه گوساله‌ها پس از پرهیز غذایی ۲۴ ساعته و پرهیز آب ۱۲ ساعته مقدار ۴/۰ میلی‌گرم از محلول زایلازین هیدروکلراید ۰.۲٪ بازاء هر کیلوگرم وزن بدن از طریق عضلانی تزریق گردید و حدوداً ۱۵ دقیقه بعد از تجویز آن فقط در ۶ رأس از گوساله‌ها (گروه آزمایش) میزان ۲ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم وزن بدن از محلول ۱۰٪ تولازولین بصورت وریدی (ورید وداج) تزریق شد و بمنظور حفظ شرایط یکسان در گروه شاهد نیز به تزریق وریدی سرم فیزیولوژی در حجمی مشابه حجم تولازولین مبادرت گردید. جهت داشتن تابلویی که بتوان بر مبنای آن قضاوت بالینی نمود به ثبت علائم حیاتی در زمانهای قبل از تجویز داروی زایلازین، حداکثر تأثیر

تابلو ۱ - متوسط میزان درجه حرارت، ضربان قلب و حرکات تنفس در گروه‌های آزمایش (زایلازین هیدروکلراید/تولازولین) و شاهد (زایلازین هیدروکلراید/سرم فیزیولوژی)

Statistical Significance	گروه		
	شاهد	آزمایش	
			درجه حرارت
NS	۳۸/۸±۰/۰۳	۳۹/۲±۰/۰۲	قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید
NS	۳۸/۷±۰/۰۳	۳۸/۶±۰/۰۳	زمان حداکثر تأثیر زایلازین هیدروکلراید (۱۵ دقیقه پس از تزریق)
S	۳۸/۴±۰/۰۰۵	۳۹/۱±۰/۰۱	تولازولین/سرم فیزیولوژی
NS	۳۸/۹±۰/۰۰۴	۳۹/۲±۰/۰۱	برگشت کامل بحالت طبیعی ضربان قلب (تعداد/دقیقه)
NS	۷۰±۱	۷۱±۲	قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید
S	۴۹±۱	۴۳±۲	زمان حداکثر تأثیر زایلازین هیدروکلراید (۱۵ دقیقه پس از تزریق)
S	۵۶±۲	۲۱±۴	تولازولین/سرم فیزیولوژی
S	۷۷±۳	۵۶±۲	برگشت کامل بحالت طبیعی حرکت تنفس (تعداد/دقیقه)
NS	۲۵±۲	۲۴±۱	قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید
NS	۱۷±۱	۲۱±۱	زمان حداکثر تأثیر زایلازین هیدروکلراید (۱۵ دقیقه پس از تزریق)
S	۲۰±۳	۴۶±۱	تولازولین/سرم فیزیولوژی
NS	۲۳±۱	۲۳±۱	برگشت کامل بحالت طبیعی

NS = اختلاف معنی‌دار وجود ندارد.

S = اختلاف معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۵)

تابلو ۲ - متوسط پارامترهای زمانی متعاقب تجویز زایلازین هیدروکلراید/تولازولین (گروه آزمایش) و زایلازین هیدروکلراید/سرم فیزیولوژی (گروه شاهد).

Statistical Significance	گروه		
	شاهد	آزمایش	
-	۶	۶	تعداد (رأس)
NS	۴/۰۰±۰/۰۵	۳/۱۷±۰/۰۴	زمان شروع تأثیر زایلازین هیدروکلراید (دقیقه)
NS	۱۵	۱۵	زمان حداکثر تأثیر زایلازین هیدروکلراید (دقیقه)
S	۱۵۰	۹/۶۷±۰/۰۷	زمان برگشت کامل بحالت طبیعی (دقیقه)

NS = اختلاف معنی‌دار وجود ندارد.

S = اختلاف معنی‌دار وجود دارد (P<۰/۰۵)

شاهد (تجویز سرم فیزیولوژی) کاهش معنی‌داری را نشان داد ($9/67 \pm 0/7$ دقیقه در مقابل دقیقه >150) ($P < 0/05$) (تابلو ۲).

بحث :

زایلازین هیدروکلراید که با نام تجارتي رامپون معروف می‌باشد مسکنی است که برای اولین مرتبه در سال ۱۹۶۲ توسط کمپانی بایر عرضه گردید، بطوریکه در طی ۳ دهه گذشته بشکل مطلوبی مورد استفاده قرار گرفته است (۱، ۳ و ۴). زایلازین هیدروکلراید آگونیست گیرنده آلفا و آدرنرژیک است که بر طبق آن اثراتش را اعمال می‌نماید (۴). این دارو مسکن غیرمخدر قوی و ضددردی است (۵) که بخوبی از آن بعنوان شل‌کننده عضلانی نیز استفاده می‌شود. در گاو از توانایی زیادی برای ایجاد حالت تسکینی به همراه اثرات بی‌دردی برخوردار می‌باشد (۲).

فعالیت تسکینی و ضددردی آن را مربوط به کاهش فعالیت سیستم اعصاب مرکزی می‌دانند. اثرات اساسی آن ۱۰ الی ۱۵ دقیقه بعد از تزریق عضلانی و ۳ الی ۵ دقیقه بعد از تجویز وریدی توسعه می‌یابد. حالتی شبیه به خواب که عمق آن وابسته به مقدار داروست ایجاد می‌کند که معمولاً برای مدت یک یا دو ساعت حفظ می‌شود در حالیکه خاصیت ضددردی بین ۱۵ الی ۳۰ دقیقه بطول می‌انجامد (۲).

به هنگام تزریق عضلانی زایلازین برادیکاردی و بی‌نظمی‌گذرای در قلب (معمولاً بلوک ناقص دهلیزی - بطنی) بوقوع می‌پیوندد. زمانیکه دارو بصورت وریدی تجویز می‌شود این حالت بیشتر جلوه می‌نماید (۲ و ۴). بعلت تحریکات سمپاتیکی و افزایش انقباض عروق محیطی، فزونی‌گذرای در فشار خون سرخرگی ایجاد می‌شود (۴). این دارو دارای اثراتی مشابه اوکسی‌توسین بر

روی رحم بوده و مصرف آن در اواخر آبستنی ممکن است سبب سقط گردد (۲).

زایلازین هیدروکلراید مراکز تنفسی را بطور مرکزی تضعیف می‌نماید. زمانی که دارو به مقدار زیاد و بصورت وریدی تجویز شود، مقدار گازی که در هر سیکل تنفسی از ریه‌ها وارد و خارج شده و تعداد تنفس و حجمی از هوا که در هر دقیقه از شش‌ها خارج می‌شود بطور کامل کاهش می‌یابد (۴).

اثر قلبی عروقی زایلازین پس از تزریق آن ابتدا یک اثر افزایش فشار خون گذرا ناشی از اثر دارو روی گیرنده‌های آلفایک (α_1) محیطی آدرنرژیک است که موجب قبض عروق سرخرگی گشته و متعاقب آن افت فشار خون طولانی مدت مربوط به اثر دارو روی گیرنده‌های آلفا دو (α_2) مرکزی آدرنرژیک و نتیجتاً باعث کاهش فعالیت سیستم اعصاب سمپاتیکی (مرکزی) می‌گردد. همچنین زایلازین با اثر تضعیفی روی قدرت انقباضی عضله قلب موجب کاهش بازده قلبی می‌شود (۴). تنها در اسبان جوان زایلازین موجب بروز برادیکاردی و وقفه نوع دوم گره دهلیزی - بطنی به خاطر افزایش فعالیت سیستم عصب واگ ناشی از اثر افزایش فشار خون اولیه می‌شود و بی‌نظمی بطنی و از جمله لرزش بطنی ایجاد شده از زایلازین در سگ مربوط به حساس شدن قلب به اثر اپی‌نفرین (کاته‌کولامینها) می‌باشد (۴).

از آنجایی که عوارض مربوط به خوابیدن روی زمین در نشخوارکنندگان که بدنبال هیپوکسی ایجاد می‌گردد توسط آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک افزایش می‌یابد، لذا باید با محدودسازی طول مدت خوابیدن با استفاده از معکوس‌کننده‌ها حالت تسکینی (داروهای یوهیمین و آتی‌پامزول) که ایمنی زایلازین را

افزایش می‌دهند از این عارضه ممانعت بعمل آورد (۴).
 آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفادو آدرنژیک نه تنها سبب برخاستن حیوان می‌گردند بلکه با بسیاری از عوارض جانبی آگونیست‌ها حالت آنتاگونیستی دارند که در این میان می‌توان به تصحیح حرکات شکمبه و برگرداندن آن به حالت طبیعی اشاره نمود. در این رابطه یوهمبین و تولازولین از آنتاگونیست‌های اختصاصی زایلازین هیدروکلراید بشمار می‌آیند (۴). گزارش شده است که تولازولین آنتاگونیست مؤثری برای زایلازین در گاو، گوسفند، گوساله و جوجه‌ها است و بعنوان آنتاگونیست بیهوشی با زایلازین/کتامین در گوساله، فیل آفریقایی و بیهوشی با زایلازین در شتر و گوسفند معرفی شده است (۴). همچنین در بررسی‌های انجام شده در گوساله‌های هلشتاین مشاهده شده است که تولازولین بمقدار ۶/۶ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم داخل وریدی آنتاگونیست مؤثری برای زایلازین که بمیزان ۱۱/۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم تجویز شده باشد در مقایسه با یوهمبین با میزان ۲۲/۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم وریدی می‌باشد (۶). تقریباً تمام آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفادو آدرنژیک در گاو‌هایی که با زایلازین تسکین یافته‌اند بکار رفته است بطوریکه

یوهمبین (۱۲۵/۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم) یا آمینوپریدین (۳/۰ میلی‌گرم بازاء هر کیلوگرم) حرکات شکمبه‌ای متوقف شده توسط زایلازین را معکوس نموده‌اند (۷).

نتایج حاصله از این ارزیابی که توسط نگارندگان در بیمارستان شماره ۱ دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در مورد اثرات معکوس‌کنندگی تولازولین روی بیهوشی ایجاد شده با زایلازین در گوساله بدست آمد و تطبیق دادن آن با نتایج بدست آمده از بررسی‌های Thurmon و همکاران (۷) و نیز Young و همکاران (۸) این نکته را مدلل ساخت که تولازولین قادر است اثرات نامطلوب ناشی از خوابیدن طولانی مدت گوساله روی زمین متأثر از تجویز زایلازین هیدروکلراید را با برپا نمودن حیوان برطرف نماید و روی این اصل بخوبی می‌توان از آن در نشخوارکنندگان استفاده نمود.

تشکر و قدردانی :

نگارندگان وظیفه خود می‌دانند که از جناب آقای دکتر سیدمهدی قمصری که با در اختیار قرار دادن داروی تولازولین امکان انجام این ارزیابی را فراهم آوردند سپاسگزاری و قدردانی نمایند.

منابع :

- (۱) الهی، ک. نوروزیان، ا. هورشتی، پ. حکمتی، پ. سلیمی، م. شلزل، ه. ۱۳۶۰: بررسی بالینی اثر هوشبری کتامین هیدروکلراید به تنهایی و توأم با گزیلازین هیدروکلراید در گاو. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، سال ۳۷، شماره ۱، صفحه ۱۳-۱.
- (۲) نوروزیان، ا. مألوفی، ف. کجوری، ز.ف. ۱۳۶۹: هوشبری در دامهای بزرگ، ترجمه انتشارات جهاد دانشگاهی، صفحات ۳۲-۵.

References :

- 3) Brown, J.R. 1986: Use of xylazine in cattle. *Modern Veterinary Practice*. 62(2): 125-126.
- 4) Hall, L.W., Clarke, KW. 1991: *Veterinary Anaesthesia*. 9th edition, Bailliere Tindall., London, PP: 60-61, 238-239.
- 5) Jennings, P.B., 1984: *The Practice of Large Animal Surgery*. Volume I, W.B Saunders, PP: 202.
- 6) Skarda, R.T., Jean, G.S., Muir, W. 1990: Influence of tolazoline of caudal epidural administration of xylazine hydrochloride in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 51(4): 559-560.
- 7) Thurmon, J.C., LIN, H.C., Tranquilli, W.J., Benson, G.J., Olson, W.A. 1989: A comparison of yohimbine and tolazoline as antagonist of xylazine sedation in calves. *Veterinary Surgery*, 18(2): 170-171.
- 8) Young, D.B. Shawley, R.V., Barron, S.J. 1989: Tolazoline reversal of xylazine - ketamine anesthesia in calves. *Veterinary Surgery*, 18(2), 171.

Clinical evaluation of antagonistic effects of tolazoline on xylazine Hcl in calves

Nowrouzian, I.* Mehrjoo, F.* Amanpour, S.*

Summary :

To determine the antagonistic effects of tolazoline on xylazine Hcl sedation, 12 male Holstein calves of 8 to 12 months age with an average weight of 210 Kg were considered and arranged in 2 groups of 6 calves as the test and control groups. All calves were received an initial IM injection of xylazine Hcl (0.4 mg/Kg of 2% solution) followed in 15 minutes by IV injection of Tolazoline (2 mg/Kg of 10% solution) in test group and IV injection of the same volume of 0.9% normal saline in control calves.

The significance reversal effects of tolazoline for xylazine Hcl on rectal temperature, heart and respiratory rates and recovery time (9.67 ± 0.7 minutes) ($P < 0.05$) indicated that, tolazoline is potentially able to diminish the undesirable effects of xylazine Hcl such as prolonged sternal recumbancy with minimal complications.

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