

مطالعه اثرات تسکینی، قلبی، عروقی و همودینامیک دتومیدین هیدروکلراید در گوسفند

دکتر اسداله کریمان* دکتر داود شریفی* دکتر مسعود تشفام** دکتر ایرج نوروزیان* دکتر علی مجابی**

واژه‌های کلیدی: مسکن، بیهوشی، دتومیدین، آگونیست‌های آلفادو، گوسفند

خلاصه:

داروی دتومیدین هیدروکلراید با میزان دوز متوسط $91/1 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به پنج گوسفند با وزن بین ۳۰ تا ۶۰ کیلوگرم به صورت وریدی تزریق گردید. اثرات بالینی، تسکینی، قلبی، عروقی، تنفسی و تغییرات خونی این دارو که شامل ضربان قلب، میانگین فشار خون، فشار دیاستولیک، فشار سیستولیک، فشار مرکزی وریدی، تعداد تنفس، درجه حرارت، الکتروکاردیوگراف، گازهای خون، pH و بیکرینات قبل از تزریق دارو و در ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق با استفاده از تکنیک‌های استاندارد شده مورد ارزیابی قرار گرفت. با استفاده از خون وریدی در فواصل قید شده PCV، هموگلوبین، گلوکز، BUN، کراتینین، پروتئین، سدیم، پتاسیم و کلسیم نیز اندازه‌گیری شد. تزریق این دارو باعث ایجاد حالت تسکینی در تمام گوسفندان گردید به طوری که، اثرات حاصل از مدت زمان تسکینی مؤثر باعث ایجاد افت فشار خون موقت و معنی‌دار و برادیکاردی، هیپوکسی بدون «هیپرکپنیا همراه با تاکی‌کاردیا گردید. افت سریع ۴۷٪ در میانگین فشار خون و ۳۶٪ بعد از ۵ دقیقه تزریق با افزایش جزئی فشار مرکز وریدی و کاهش PaO₂ بدون تغییر چندان در PaCO₂ به عنوان تغییرات اصلی قلبی و عروقی ثبت گردید. تمام رفلکس‌های حیاتی به غیر از قریبه و آنال از بین رفتند. تغییرات معنی‌داری در پارامترهای دیگر مشاهده نگردید به جز هیپرکلسمی که در تمام حیوانات در طول مشاهدات ثبت گردید. هیچکدام از حیوانات به تحریکات خارجی و نیش سوزن واکنشی نشان نداده و همگی آنها زنده ماندند.

مقدمه:

دتومیدین هیدروکلراید ۴ (۵) - (۲ و ۳ دس‌متیل) بنزیل‌ایمیدازول) یک داروی آلفادو آدرنوسپتوراگونیست به شمار می‌رود که آثار تسکینی و ضددردی آن در اسب توسط استنبرگ و همکاران ۱۹۸۶ و جوکل‌وهام ۱۹۸۶ بررسی گردیده است. هم چنین تجارب درمانگاهی در مورد استفاده این دارو توسط کلارک و تایلور ۱۹۸۶ (۱) گزارش گردیده است. اثرات تسکینی این دارو در گوساله‌های ۶ ماه

با وجود داشتن داروهای مختلف آرامبخش و مسکن در طب دامپزشکی هنوز دانشمندان به دنبال داروی جدیدتری هستند که بتواند ضمن دارا بودن آثار مفید تسکینی و پیش‌بیهوشی، حداقل آثار جانبی را نیز دارا باشد. در این راستا داروی دتومیدین هیدروکلراید^۱ در سال ۱۹۸۳ در کارخانه فارموس فنلاند سنتز گردید.

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

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

1 - Detomidine hydrochloride (Domosedan) farmos group " LTD " Turku, Finland

تا یک سال نیز توسط Peshin و همکاران در سال ۱۹۹۰ مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعه حاضر نیز به بررسی اثرات تسکینی دتومیدین و همچنین بر روی بعضی از سیستم‌های حیاتی بدن در گوسفند می‌پردازد که به دلیل اهمیت بیهوشی گوسفند در جراحی‌های تجربی می‌تواند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد.

مواد و روش کار :

۵ رأس گوسفند سالم با وزن بین ۳۰ تا ۶۰ کیلوگرم انتخاب گردیده، این گوسفندان قبلاً تحت تجویز داروی ضدانگلی‌آلبندازول^۱ با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو وزن بدن قرار گرفته بودند. قبل از تجویز دارو به حیوانات آزمایشی ۲۴ ساعت پرهیز غذایی و ۱۲ ساعت پرهیز آب داده می‌شد سپس پشم حیوان چیده شده و ناحیه سمت چپ گردن جهت انجام برش و کاتترگذاری تراشیده و ضدعفونی شده و آماده جراحی می‌گردید.

در روز انجام آزمایش پس از تعیین وزن حیوان و اخذ درجه حرارت و تعداد تنفس و ضدعفونی مجدد موضع (سمت چپ گردن)، حیوان به آرامی به پهلوئی راست روی میز خوابانده شده و مقید فیزیکی می‌گردید سپس با تزریق لیگنوکائین هیدروکلراید^۲ ۲٪ به دو طرف ناودان وداجی موضع بی‌حس می‌گردید.

برشی به طول ۱۰ سانتی‌متر در ناحیه ناودان وداجی داده و پس از جداسازی بافت‌های همبند زیرجلدی و عضلانی، ورید وداج به آرامی جدا شده و در قسمت قدامی لیگاتور می‌شد سپس با ایجاد برش بر روی ورید وداج کاتتر پلاستیکی متصل به سه راهی نوع (Three-way stop)

(cock) با استفاده از سوند شیاردار به داخل ورید قرار می‌گیرد و بعد از اتصال به فشارسنج آبی حاوی سرم نمکی هپارینه کاتتر به داخل دهلیز راست هدایت می‌شود تا فشار وریدی مرکزی (Central venous pressure) اندازه‌گیری شود. این فشار از طریق خط کش کنار مانومتر که از سطح جناغی حیوان بالاتر قرار داشت محاسبه می‌شد. سپس شریان کاروتید نیز به همین صورت خارج شده و کاتترگذاری می‌گردید. این کاتتر از طریق یک ترانسدیوسر فشار به دستگاه فیزیوگراف^۳ متصل شده و تغییرات فشار خون را به صورت منحنی ثبت می‌نمود. حساسیت آمپلی‌فایر دستگاه بین صفر تا ۱۰۰ میلی‌متر جیوه کالیبره شده تا نوسانات حاصل از تغییرات فشار خون را ثبت نماید.

متوسط فشار شریانی (Mean Arterial

Pressure) از طریق فرمول زیر محاسبه گردید :

(فشار دیاستولیک × ۲) + (فشار سیستولیک) = متوسط فشار شریانی

نوارهای الکتروکاردیوگرام توسط دستگاه الکتروکاردیوگراف^۴ به‌طور جداگانه با استفاده از اشتقاق دو قطبی Base-Apex گرفته شد که سوزن الکتروود مثبت در زیر جلد ناحیه پائین سینه در قسمت نوک قلب و سوزن الکتروود منفی در زیر جلد ناحیه ناودان وداجی (ثلث خلفی) قرار می‌گرفت. الکتروود زمین Earth هم در پشت استخوان شانه قرار داده می‌شد و دستگاه با سرعت ۲۵ میلی‌متر در ثانیه و ارتفاع ۱۰ میلی‌متر برابر یک میلی‌ولت کالیبره می‌گردید.

جهت ارزیابی عمق و تعداد تنفس از الکتروود

۱ - Albendazole ۱۵۲ میلی‌گرم فرآورده کارخانه داملران، بروجرد - ایران

۲ - Lignocaine hydrochloride 2% 50 ml injectable solution B - 2320 Hoogstraten - Belgium

۳ - Physiograph CPM, Narco, Bio - Systems INC Houston, Texas

۴ - Electrocardiograph, Modcl, Cardiostat, 701 Siemens, West Germany

حساس مخصوص بینی استفاده گردید که پس از قرار گرفتن در داخل بینی به وسیله جریان هوای دم و بازدم منحنی رسم می‌کرد.

به منظور تعیین میزان گازهای خون از جمله اکسیژن، دی‌اکسیدکربن و pH و بالانس اسید و باز از دستگاه تجزیه گازهای خون استفاده گردید که نمونه‌های خون شریانی و وریدی در سرنگ‌های دو سی‌سی هپارینه شده جمع‌آوری شد و پس از مسدود نمودن سوزن، مورد آزمایش قرار می‌گرفت. همچنین نمونه‌های خون وریدی نیز به طور جداگانه در دو سری لوله یکی دارای ماده ضدانعقاد جهت آزمایشات هماتولوژیکی و بدون ماده ضدانعقاد جهت آزمایشات بیوشیمیایی اخذ می‌گردید. پارامترهای بیوشیمیایی شامل پروتئین تام از طریق روش بیوره دستگاهی، کراتینین از طریق روش جاف دستگاهی، کلسیم از طریق روش کالری متری دستگاهی، اندازه‌گیری گلوکز و BUN از طریق دستگاه اتوآنالیزر^۱ و اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم از طریق روش فلام فتومتری^۲ انجام گشت. حدود نیم ساعت پس از کاترگذاری شریان و ورید و پایدار شدن پارامترها و تنظیم دستگاه‌ها اولین نمونه از کلیه پارامترها به عنوان نمونه‌های قبل از تزریق (Base Value) گرفته می‌شد و به این ترتیب وضعیت قلب، فشار خون شریانی و وریدی، گازهای خون، بیوشیمی و هماتولوژی خون به طور نرمال در آن گوسفند مشخص می‌گشت سپس داروی دتومیدین با دوز $91/1 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن تزریق می‌گردید و بلافاصله از زمان تزریق دارو الکتروکاردیوگرام و ثبت منحنی‌های فشار خون و عمق تنفس صورت می‌گرفت و در

عین حال در فواصل زمانی ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه پس از تزریق دارو کلیه پارامترها مجدداً اندازه‌گیری می‌شد. در طول مدت یک ساعت تمام رفلکس‌های حیاتی شامل قرنیه، پلک، بلع، واکنش نسبت به فرو بردن سوزن (Pin-Prick)، میزان شل‌شدگی عضلات پاها و دست‌ها، دفع ادرار و مدفوع، ترشح بزاق، شل شدن لب پائین و درجه حرارت در فواصل زمانی ذکر شده مورد ارزیابی واقع گردید. پس از اتمام یک ساعت کنترل، زمان بازگشت به حالت طبیعی (Complete Recovery Time) و ایستادن حیوان نیز یادداشت می‌گردید. در خاتمه با استفاده از آزمون تجزیه واریانس یک طرفه (One Way Analysis of Variance) و آزمون (Duncan, s Multiple Range Test) ارزش‌های عددی حاصله مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتیجه :

اثرات تسکینی مؤثر تزریق وریدی $91/1 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم دتومیدین به این پنج گوسفند پس از $1/8 \pm 0/14$ دقیقه با کاهش واکنش نسبت به تحریکات پوستی، چشمی، افت پلک بالا، شل شدن لب پائینی، شل شدن زبان و عضلات دست و پا و عدم پاسخ به نیش سوزن همراه گردید. دوام حالت تسکینی یا مدت زمان مؤثر دارو $83 \pm 18/75$ دقیقه و زمان برگشت به حالت طبیعی $127 \pm 26/36$ دقیقه ثبت گردید (تابلوی شماره ۱). تزریق این دارو هم‌القاء تسکین سریع و هم عمق تسکین خوبی را به همراه داشت. ترشح بزاق در دقیقه ۵ بعد از تزریق شروع و تا ۱۵ دقیقه پس از تزریق به حد قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت. کاهش انعکاسات عصبی ناحیه

1 - Auto - Analyser, Epos Analyser, 5060 Eppendorf

2 - Flamephotometry. Elex 6361, Eppendorf

تابلو ۱ - شروع اثر، مدت تسکین مؤثر و بازگشت کامل از بیهوشی (میانگین \pm انحراف معیار) برحسب دقیقه پس از تزریق وریدی دتومیدین

شماره حیوان	شروع اثر	مدت اثر تسکین	بازگشت کامل از بیهوشی
۱	۱/۸	۸۰	۱۲۰
۲	۲	۷۵	۱۱۵
۳	۱/۶	۶۰	۱۰۰
۴	۱/۸	۹۰	۱۳۰
۵	۱/۹	۱۱۰	۱۷۰
میانگین \pm انحراف معیار	۱/۸ \pm ۰/۱۴	۸۳ \pm ۱۸/۸	۱۲۷ \pm ۲۶/۳

۴

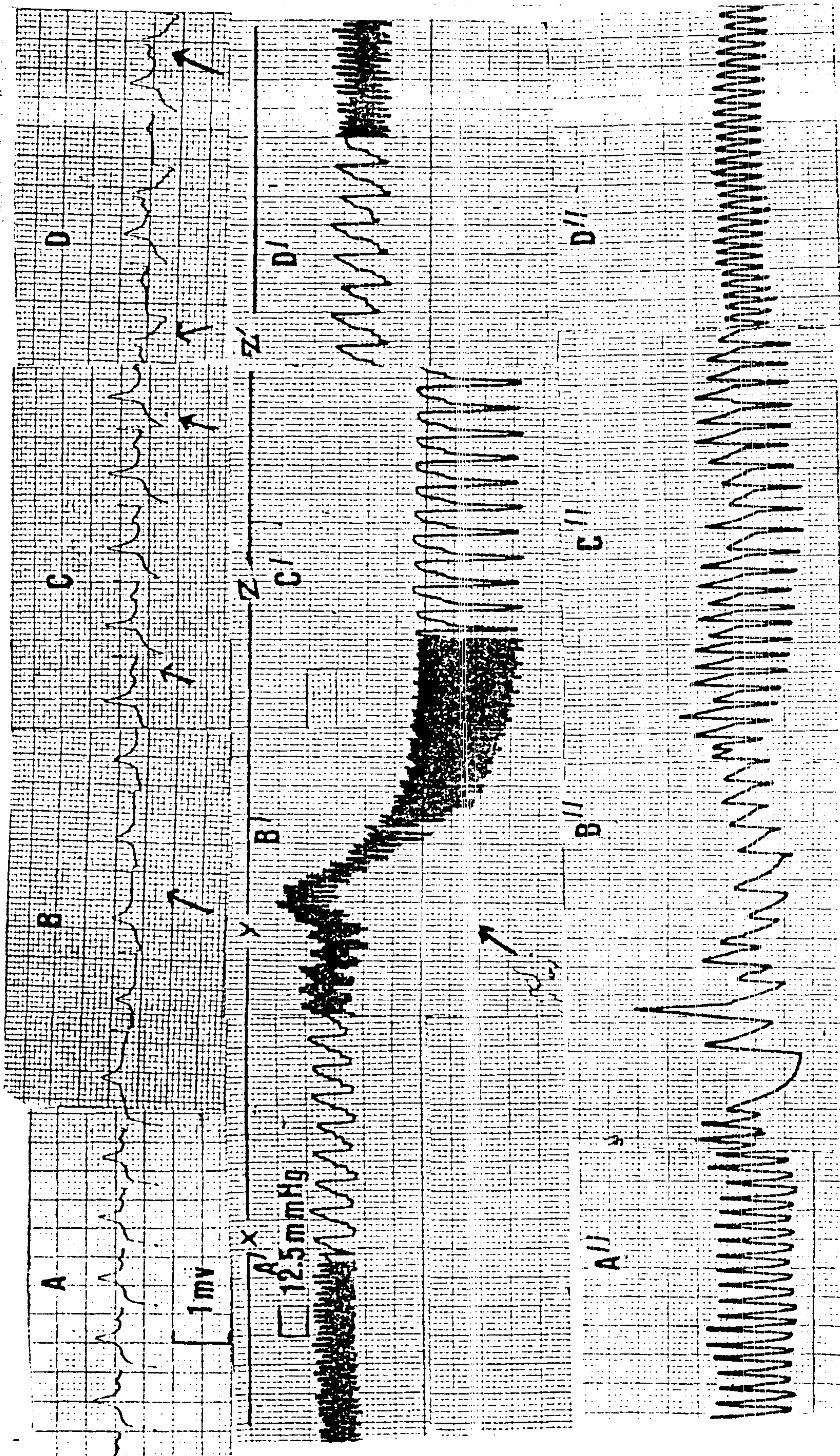
گلو جهت قرار دادن لوله داخل نائی کافی نبود.

بعد از گذشت تنها ۴۳ ثانیه از تزریق دتومیدین میانگین فشار خون حدود ۴۷ درصد کاهش یافت (معنی دار با $P < 0/5$) و از $89/7 \pm 4/92$ میلی متر جیوه به $47/1 \pm 2/3$ میلی متر جیوه رسید ولی دوباره شروع به افزایش گذاشت و پس از ۵ دقیقه به $57/4 \pm 6/20$ میلی متر جیوه رسید و پس از ۱۵ دقیقه به حد نرمال بازگشت فشارهای سیستولیک و دیاستولیک نیز وضعیت مشابهی را نشان دادند. تغییرات الکتروکاردیوگرام بلافاصله پس از تزریق در دو حیوان انحراف قطعه S-T به سمت پائین، در سه حیوان (S-T Segment Depression) ضربان‌های زودرس بطنی در سه حیوان (Premature Ventricular Beat) و افزایش ارتفاع موج T در چهار حیوان (T wave Elevation) همراه بود. برادری کاردی حاصله از تزریق دتومیدین در دقایق اولیه بسیار جلب توجه می‌کرد ولی به تدریج از شدت آن کاسته شد. تزریق دتومیدین در این بررسی بر روی گوسفندان تغییرات معنی داری در تعداد تنفس ایجاد نکرد لیکن بلافاصله پس از تزریق به دلیل نامنظم شدن وضعیت قلب و

عروق ریتم تنفس دچار اختلال گردید.

فشار جزئی اکسیژن شریانی (P_{aO_2}) که قبل از تزریق $83 \pm 8/38$ میلی متر جیوه بود ۵ دقیقه بعد از تزریق به $72/04 \pm 6/06$ میلی متر جیوه رسید و تا دقیقه آخر زمان کنترل هم چنان به صورت معنی داری پائین تر از حد قبل از تزریق باقی ماند ولی در میزان فشار جزئی دی‌اکسیدکربن شریانی، اکسیژن وریدی، دی‌اکسیدکربن وریدی، pH شریانی و وریدی تغییرات معنی داری مشاهده نگردید اگر چه به مقدار جزئی اکسیژن وریدی کاهش و دی‌اکسیدکربن شریانی و وریدی افزایش یافت (تابلوی شماره ۲ و شکل شماره ۳).

فشار وریدی مرکزی از $6/6 \pm 1/14$ سانتی متر آب قبل از تزریق کمی افزایش یافت ولی معنی دار نبود. تزریق دتومیدین هیدروکلراید هیچ گونه تغییر معنی داری در درجه حرارت و تعداد تنفس بجا نگذاشت در حالی که میزان بیکربنات خون شریانی و وریدی، هماتوکریت و گلوکز خون تغییرات معنی داری ($P < 0.05$) پیدا کرد (تابلوی شماره ۲). تغییرات اساسی در میزان هموگلوبین، پروتئین تام، کراتینین، اوره از ته خون، پتاسیم و سدیم رخ نداد و تنها



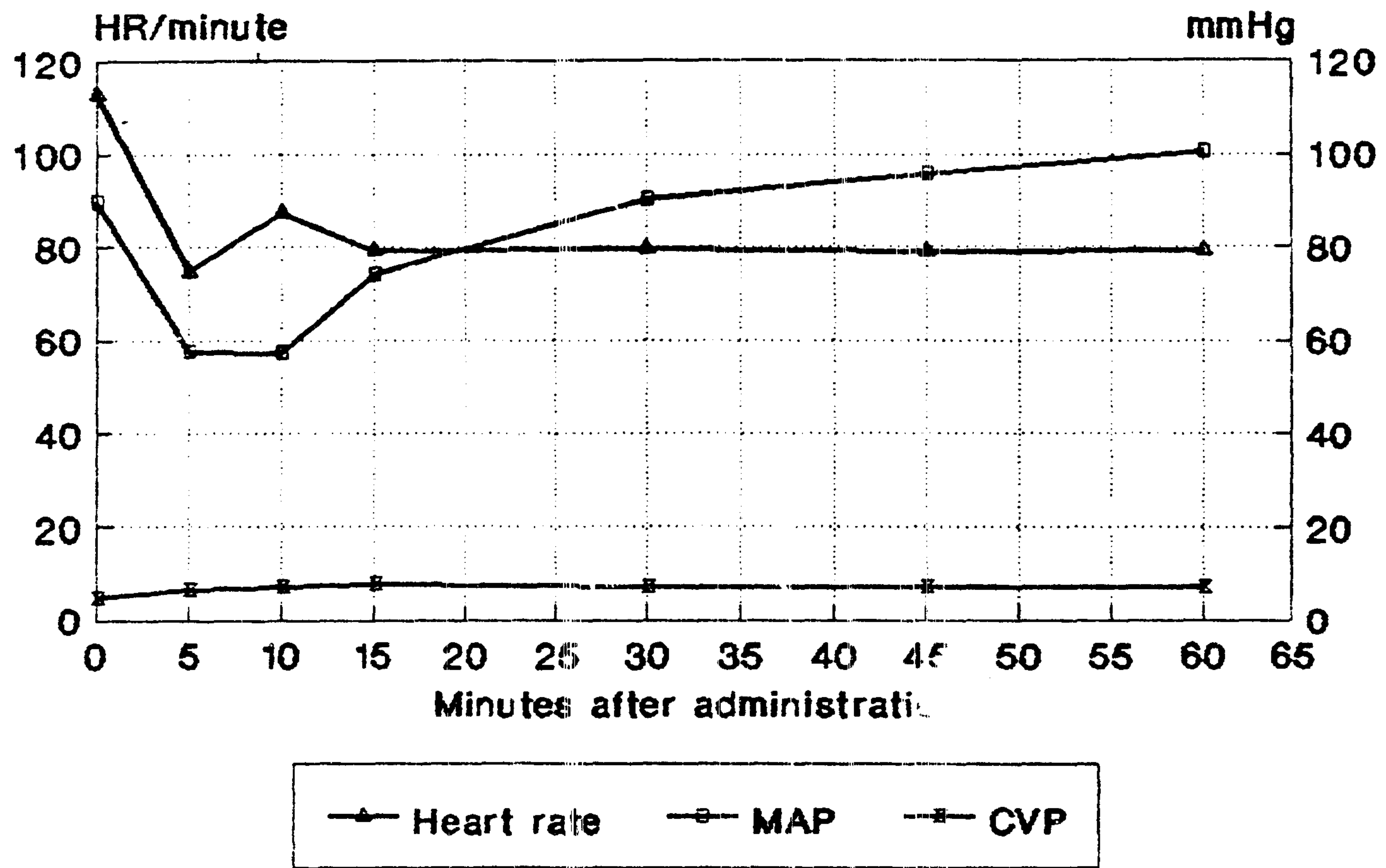
شکل ۱ - اثرات دتومیدین هیدروکلراید ($91/1 \pm 4/0$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم) بر روی قلب و عروق و تنفس در گوسفند
 X: نوار قلب، فشار خون شریانی و پنوموگراف قبل از تزریق دارو (حالت نرمال)
 Z: نوارهای گرفته شده پنج دقیقه پس از تزریق
 B: الکتروکاردیوگرام نشاندهنده بلوک کامل دهلیزی بطنی
 D: ضربان های زودرس بطنی
 D': افزایش پیشرونده فشار خون
 C'': تغییرات در حجم حیاتی تنفسی

Y: نوارهای گرفته شده بلافاصله پس از تزریق
 Z': نوارهای گرفته شده پس از چهل و پنج دقیقه از شروع تزریق
 C: سقوط قطعه ST
 B': افزایش ناگهانی و سپس کاهش در فشار خون
 B'': ریتم نامنظم تنفسی
 D'': ریتم منظم تنفسی

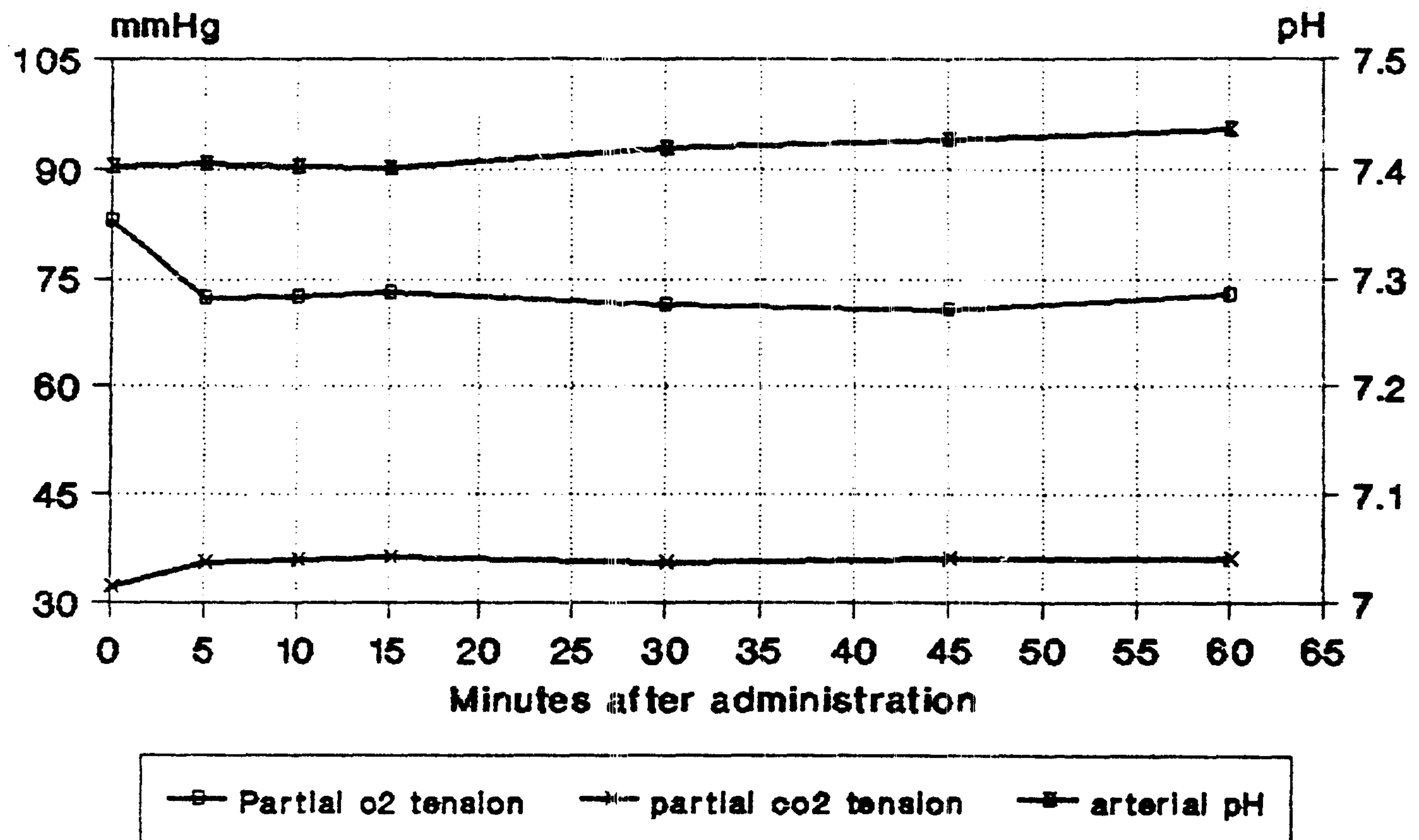
تابلو ۲ - اثرات دتومیدین هیدروکلراید ($91/1 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) بر روی سیستم قلبی عروقی و همودینامیک در گوسفندان

بر حسب دقیقه پس از تزریق						قبل از تزریق	پارامترها (بر حسب واحد)
۶۰	۴۵	۳۰	۱۵	۱۰	۵		
۷۹/۲±۱۳/۱۹	۸۷/۷±۲۲/۱۳	۷۹/۳±۶۷/۲۷	۷۹±۳۱/۰۲	۸۷/۲±۳۹/۹۷	۷۴/۶±۲۹/۹۰	۱۱۲/۸±۲۵/۲۵	ضربان قلب (در دقیقه)
۱۰۰/۵±۸/۴۳	۹۵/۶±۵/۰۵	۹۰/۴±۹/۲۰	۷۴/۰±۹/۷۰	۵۷/۳±۱۰/۷۸	۵۷/۴±۶/۲۰	۸۹/۷±۴/۹۲	میانگین فشار شریانی* (میلیمتر جیوه)
۱۰۶/۲±۸/۴۰	۱۲۰/۹±۴/۸۱	۱۰۰/۰±۸/۳۹	۹۲/۶±۱۲/۱۰	۷۷/۴±۱۰/۰۴	۷۰/۴±۷/۳۷	۹۹/۲±۳/۹۴	فشار سیستولیک* (میلیمتر جیوه)
۹۷/۷±۸/۷۹	۹۲/۱±۵/۸۵	۸۵/۶±۹/۸۸	۶۴/۶±۱۴/۰۶	۴۷/۲±۱۴/۳۹	۵۱/۰±۹/۳۷	۸۵/۰±۵/۷۷	فشار دیاستولیک* (میلیمتر جیوه)
۹/۶±۳/۲۰	۹/۸±۳/۶۳	۹/۸±۲/۹۷	۱۰/۴±۲/۰۷	۹/۶±۰/۸۹	۸/۸±۰/۸۳	۶/۶±۱/۱۴	فشار وریدی مرکزی (سانتی متر آب)
۷۲/۷±۶/۹۳	۷۰/۶±۸/۵۲	۷۱/۴±۶/۱۴	۷۳/۱±۶/۱۴	۷۲/۶±۵/۴۸	۷۲/۴±۶/۰۶	۸۳/۰±۸/۳۸	فشار جزئی اکسیژن شریانی (میلی متر جیوه)
۳۶/۰±۴/۶۶	۳۶/۰±۳/۷۵	۳۵/۴±۳/۷۱	۳۶/۲±۳/۰۶	۳۵/۷±۳/۹۳	۳۵/۵±۳/۸۱	۳۲/۱±۱/۸۲	فشار جزئی دی اکسید کربن شریانی (میلی متر جیوه)
۴۵/۶±۲/۳۲	۴۷/۸±۲/۶۲	۴۸/۱±۵/۰۵	۵۰/۴±۵/۹۵	۴۷/۸±۵/۲۷	۳۸/۸±۸/۲۵	۴۹/۲±۴/۴۲	فشار جزئی اکسیژن وریدی (میلی متر جیوه)
۴۳/۲±۳/۸۴	۴۱/۹±۴/۲۰	۴۰/۹±۳/۱۸	۴۰/۹±۴/۲۳	۴۰/۵±۴/۰۳	۴۰/۶±۳/۶۹	۳۷/۶±۲/۵۸	فشار جزئی دی اکسید کربن وریدی (میلی متر جیوه)
۷/۴۳۶±۰/۰۲	۷/۴۲۷±۰/۰۱	۷/۴۱۹±۰/۰۲	۷/۴۰۲±۰/۰۲	۷/۴۰۳±۰/۰۲	۷/۴۰۵±۰/۰۲	۷/۴۰۳±۰/۰۱	pH شریانی
۲۳/۰±۲/۵۳	۲۲/۶±۲/۴۲	۲۱/۸±۱/۸۲	۲۱/۴±۱/۰۳	۲۱/۲±۱/۳۸	۲۱/۱±۱/۲۵	۱۹/۰±۰/۳۶	بیکربنات شریانی* (میلی مول بر لیتر)
۲۴/۷±۱/۶۴	۲۴/۳±۱/۸۰	۲۳/۲±۱/۲۱	۲۲/۵±۱/۶۲	۲۲/۵±۱/۲۶	۲۲/۲±۱/۲۹	۱۹/۸±۱/۲۶	بیکربنات وریدی* (میلی مول بر لیتر)
۲۸/۲±۳/۸۳	۳۱/۸±۷/۵۹	۳۲/۸±۸/۴۶	۳۳/۸±۷/۵۲	۳۴/۲±۱۱/۴۹	۳۶/۲±۸/۹۵	۳۶/۶±۱۳/۴۸	تعداد تنفس (در دقیقه)
۳۹/۳±۰/۶۲	۳۹/۴±۰/۵۴	۳۹/۳±۰/۶۱	۳۹/۵±۰/۵۱	۳۹/۵±۰/۶۰	۳۹/۷±۰/۵۲	۳۹/۷±۰/۲۶	درجه حرارت مقعدی (سانتیگراد)
۲۴۹/۶±۵۹/۹۰	۲۸۶/۶±۲۶/۳۳	۲۲۱/۸±۲۷/۷۶	۲۲۱/۶±۴۶/۲۵	۲۰۹/۴±۴۱/۲۶	۱۷۳/۲±۵۶/۷۶	۱۵۲/۴±۱۴/۹۹	گلوکز خون* (میلی گرم بر دسی لیتر)
۱۱/۴±۰/۷۹	۱۱/۷±۰/۸۹	۱۲/۰±۱/۰۶	۱۲/۳±۱/۰۹	۱۲/۸±۱/۴۲	۱۲/۶±۱/۰۰	۱۰/۹±۱/۴۶	هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)
۷/۷±۱/۷۶	۷/۹±۰/۶۴	۸/۱±۰/۴۶	۹/۲±۲/۰۸	۹/۴±۲/۲۱	۸/۷±۱/۸۷	۸/۷±۱/۹۸	پروتئین تام (گرم بر دسی لیتر)
۱/۴±۰/۵۴	۱/۶±۰/۵۴	۱/۰±۰/۷۰	۱/۴±۰/۵۴	۱/۶±۰/۵۴	۱/۲±۰/۴۴	۱/۶±۰/۵۴	کراتینین (میلی گرم بر دسی لیتر)
۱۹/۰±۷/۸۹	۲۴/۲±۳/۱۰	۲۴/۴±۴/۶۱	۲۴/۸±۵/۲۶	۲۵/۰±۵/۵۴	۲۴/۸±۳/۶۳	۲۵/۶±۶/۴۲	اوره ازته خون (میلی گرم بر دسی لیتر)
۳۳/۴±۱/۵۱	۳۳/۴±۲/۰۷	۳۵/۶±۳/۲۰	۳۷/۰۶±۰/۰۴	۳۷/۴±۴/۰۳	۳۵/۴±۲/۷۰	۳۱/۸±۳/۲۷	هماتوکریت (%)*
۴/۷±۰/۷۹	۶/۴±۴/۰۲	۴/۶±۱/۹۱	۶/۰±۲/۳۴	۴/۹±۱/۲۱	۵/۲±۱/۵۸	۵/۷±۱/۶۵	پتاسیم (میلی مول بر لیتر)
۱۴۹/۷±۱۱/۴۲	۱۶۰/۴±۱۹/۹۸	۱۴۴/۴±۵/۷۹	۱۴۴/۴±۱۶/۲۱	۱۵۲/۱±۱۶/۰۴	۱۶۹/۵±۴۹/۷۰	۱۶۸/۵±۳۸/۹۴	سدیم (میلی مول بر لیتر)
۷/۶±۰/۵۴	۸/۶±۰/۵۴	۷/۶±۱/۵۱	۹/۲±۰/۸۳	۹/۴±۰/۵۴	۸/۶±۰/۵۴	۸/۸±۰/۴۴	کلسیم* (میلی گرم بر دسی لیتر)

* - تغییر معنی دار وجود دارد



شکل ۲ - منحنی متوسط تعداد ضربان قلب، میانگین فشار شریانی و فشار وریدی مرکزی قبل و بعد از تزریق وریدی دتومیدین هیدروکلراید در گوسفند



شکل ۳ - منحنی های متوسط pH، فشار جزئی اکسیژن و فشار جزئی دی اکسید کربن خون شریانی قبل و بعد از تزریق دتومیدین هیدروکلراید در گوسفند

تغییر معنی دار در میزان کلسیم مشاهده گردید.

بحث :

نتایج حاصله از تزریق وریدی $91/1 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم دتومیدین یک حالت تسکینی خوب و ضد درد مناسبی را در ناحیه شکمی به همراه داشت. البته قابل ذکر است که حس درد یا یک مکانیسم پیچیده توأم است و خاصیت آنالژژیکی آن رابطه مستقیمی با میزان دوز تزریق شده دارد (۹ و ۱۰). آنالژژی خوبی در اسب و نشخوارکنندگان با دوز ۲۰ تا ۸۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن که برای انجام کارهای بالینی روزمره به کار می رود گزارش گردیده است (۲۰، ۱۸، ۱۱، ۵). با توجه به این که دتومیدین مانند گزیلازین و کلونیدین یک داروی تحریک کننده بسیار قوی گیرنده های آلفا دو (Potent Alpha 2 Adrenoceptor Stimulant) می باشد (۲۲) با داشتن خاصیت آگونیسم آلفا دو مکانیسم عملکرد خاصیت آنالژژیکی آن از طریق آلفا دو آدرنرژیک در داخل سیستم اعصاب مرکزی است (۱۴ و ۱۲).

خاصیت آنالژژیکی دتومیدین در مدل های اسب و پونی مورد مطالعه قرار گرفته است (۸). هر چند خاصیت آنالژژیکی دتومیدین در گوسفند از طریق نیش سوزن صورت پذیرفت ولی ارزیابی کیفی خاصیت آنالژژیکی و یا میزان آنالژزی ایجاد شده در ناحیه شکمی و دست و پا قابل مباحثه می باشد. به طور کلی بیدردی خوبی ایجاد گردید به طوری که گوسفندان هیچ واکنشی نسبت به فرو بردن سوزن و تحریکات اطراف خود نشان نمی دادند. این طور به نظر می رسد که تزریق دتومیدین در گوسفند حساسیت به لمس و حتی صداهای ایجاد شده در اطراف حیوان را به طور معنی داری کاهش می دهد.

تزریق دوز $91/16 \pm 4/02$ میکروگرم به ازاء هر

کیلوگرم مدت زمان تسکین نسبتاً طولانی به مدت $83 \pm 18/57$ دقیقه را به همراه داشت. اگر چه گزارش شده است که این مدت زمان و افزایش عمق تسکینی رابطه مستقیمی با میزان دوز تزریق شده دارد ولی با افزایش دوز مدت زمان Recovery نیز طولانی تر می شود. انتخاب نحوه تزریق عضلانی و وریدی در طول زمان مؤثر تسکین و Recovery بسیار مؤثر است. به طوری که تزریق عضلانی دوزهای مختلف دتومیدین القاء تسکین و بازگشت از بیهوشی را به تأخیر می اندازد در صورتی که تزریق وریدی آن القاء سریع و Recovery سریعی را نیز به دنبال خواهد داشت (۱۳).

تزریق وریدی 30 میکروگرم این دارو به ازاء هر کیلوگرم در گوسفند مدت زمان تسکین مؤثر $60 - 50$ دقیقه را به همراه داشته است (۱۹). در ضمن گزارش شده است که افزایش دوز چندان تأثیری در عمق تسکین ندارد ولی مدت زمان مؤثر تسکین (Effective Sedation) و Recovery را افزایش می دهد. ترشح بزاق که در دقیقه ۵ بعد از تزریق شروع شده بود در دقیقه ۱۵ به میزان قابل ملاحظه ای افزایش یافت و تا زمان آخر کنترل هم چنان ترشح بزاق ادامه داشت. افزایش ترشح بزاق حتی در دوزهای 10 تا 20 و 40 میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم در گوساله (۱۳) و بز (۱۹) نیز گزارش شده است. در طول مدت یک ساعت کنترل بعد از تزریق حیوانات سه بار ادرار کردند که در حیوانات دیگر نیز مشاهده شده است. تزریق دتومیدین به عنوان داروی اصلی بیهوشی باعث کاهش فشار خون سیستولیک و دیاسیستولیک و هم چنین فشار میانگین خون گردید. برای کاردی ایجاد شده در دقایق اولیه پس از تزریق متعاقباً با تاکی کاردی جبران گردید. Short و همکارانش در سال ۱۹۸۶ نیز با تزریق دوزهای متعدد 20

حد قبل از تزریق باقی ماند که این مسئله با یافته‌های آقای Singh و همکارانش در سال ۱۹۹۱ مطابقت دارد.

تغییرات اساسی در الکتروکاردیوگرام به خصوص افزایش ارتفاع موج T و دپرسیون قطعه S-T و ضربانات پیش رس بطنی نشان‌دهنده اثر تضعیف‌کنندگی مستقیم دارو بر روی قلب است که منجر به عدم پخش و انتشار الکترولیت سطح سلولی می‌گردد (۱۵).

افزایش میزان گلوکز سرم (هیپرگلیسمی) در تمامی گوسفندان با این دوز مشاهده گردید. هیپرگلیسمی در اسب متعاقب تزریق گزیلازین توسط Gasthuys و همکارانش در سال ۱۹۸۵ گزارش گردیده است (۳). هنوز مکانیسم واقعی چگونگی ایجاد آن مشخص نشده است ولی ممانعت از تولید انسولین به عنوان یک فاکتور اصلی پیشنهاد شده است (۱۹ و ۴).

هیپرگلیسمی در اسب‌ها توسط Short و همکارانش در سال ۱۹۸۶ و در گوسفند توسط Koicher در سال ۱۹۸۸ و Singh در سال ۱۹۹۱ و در گاو توسط Peshin و همکارانش در سال ۱۹۹۱ گزارش شده است. در مطالعه و بررسی اخیر میزان گلوکز افزایش یافته نسبت به زمان قبل از تزریق ۶۳/۸ درصد در پایان زمان کنترل بود. در این مطالعه فشار جزئی اکسیژن شریانی کاهش یافت هر چند Short و همکارانش در سال ۱۹۸۶ در مطالعه بررسی دتومیدین در اسب‌ها کاهش اکسیژن شریانی را گزارش داد ولی با توجه به این که حیوان در هوای آزاد تنفس می‌کرد چندان افزایش معنی‌داری در دی‌اکسیدکربن خون مشاهده نگردید که مطابقت با یافته ما در این بررسی دارد (۱۶). بنا به گزارش Vainio در سال ۱۹۸۵ دتومیدین در اسب سیستم تنفسی را تحریک می‌نماید و چندان تأثیر به سزایی در گازهای خونی باقی نمی‌گذارد.

تا ۱۶۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم به اسب، در اوایل تزریق کاهش معنی‌دار فشار میانگین خون را حتی در دوز ۲۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم گزارش دادند وضعیت قلب نیز در این بررسی کم و بیش با پروژه ما شباهت داشت. کاهش فشار خون نیز پس از ۵ دقیقه متوقف و شروع به افزایش نمود. برادی‌کاردی و اختلالات مربوط به انتقال الکتریکی گره‌های S-A و A-V نیز موقتی بود به طوری که Peshin و همکارانش در سال ۱۹۹۱ کاهش ضربان قلب را در تزریق ۱۰ الی ۴۰ میکروگرم در گوساله‌ها و Singh و همکارانش در سال ۱۹۹۱ بر روی بز گزارش دادند.

تزریق ۱۰ الی ۲۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم دتومیدین در اسب‌های بالغ کمترین تأثیر را در ضربان قلب به همراه داشت (۲). به طوری که کاهش ضربان حدود ۳۰ الی ۵۰ درصد تعداد ضربان قبل از تزریق بود در صورتی که در کره‌ها کاهش ضربان ۶۰ الی ۷۰ درصد میزان قبل از تزریق گزارش گردید در حالی که تزریق دتومیدین به گوسفند در این پروژه باعث کاهش ۳۶ درصد در تعداد ضربان قلب در مقایسه با تعداد ضربان قبل از تزریق در ۵ دقیقه پس از تزریق گردید.

برادی‌کاردی در اسب هنگام تزریق دتومیدین به دلیل بلوک گره S-A و A-V بوده است (۲). تزریق دتومیدین با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم به صورت عضلانی برادی‌کاردی به مدت ۴۵ الی ۱۲۰ دقیقه ایجاد کرده است (۶). در اسب‌های بالغ ضربان قلب به طور متوسط حدود ۳۰ دقیقه پایین‌تر از حد قبل از تزریق باقی ماند (۲۰). در حالی که برادی‌کاردی معنی‌دار در این گوسفندان تا دقیقه ۶۰ کنترل ادامه داشت به عبارت دیگر تعداد ضربان قلب تا دقیقه ۶۰ کنترل هم چنان پایین‌تر از

در تعداد تنفس و درجه حرارت هیچ تغییر معنی‌داری مشاهده نگردید هر چند در بز Singh و همکارانش در سال ۱۹۹۱ کاهش تعداد تنفس همراه با کاهش درجه حرارت را گزارش دادند. کاهش تعداد تنفس در گاوها توسط Vainio در سال ۱۹۸۵ و هم چنین در بز با تزریق ۰/۲۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو گزیلازین توسط Thurmon و Kumar در سال ۱۹۷۹ گزارش گردیده است (۷). البته قابل ذکر است که ممانعت از فعالیت Sympathetic Tone در سیستم اعصاب مرکزی توسط داروهای آلفادوآگونیست را عامل اصلی برادی‌کاردی و هیپوترمی و حتی حالت خواب‌آوری پیشنهاد کرده‌اند (۲۱). در مقایسه با کار Koicher و همکارانش یافته‌های ما روی اثرات دتومیدین تغییرات چندانی را در میزان هموگلوبین، پروتئین، کراتینین، اوره، پتاسیم و سدیم به

همراه نداشت و هیچ گونه تغییر معنی‌داری مشاهده نگردید در این راستا نتایج حاصل از این بررسی با نتایج آقای Singh و همکارانش در سال ۱۹۹۱ مطابقت می‌نماید (۱۷). افزایش میزان هماتوکریت به دلیل ترشح بزاق و تولید ادرار زیاد بوده و تغییرات PVC با درصد دهیدراتاسیون حیوان مطابقت می‌نماید. نتیجه به دست آمده از تزریق داروی دتومیدین به گوسفند در حد مرز سلامت (Safe-Margin) قرار دارد و با ایجاد حالت خواب‌آوری و تسکین بسیار مناسب بدون در برداشتن عوارض سوء جانبی و یا تغییرات کلی در همودینامیک خون حیوان فقط اختلالات موقت قلبی و تنفسی را ایجاد می‌نماید که جان حیوان را به خطر نمی‌اندازد.

- 18 - Stenberg, D., Standstorm, M., Pyythia, X. and Kuusaari, J. 1986: Sedative and analgesic action of detomidine in horses as evaluated from evoked potentials. Dornosedan Symposium. Acta. Vet. Scand. 82 (suppl). 97-109.
- 19 - Trim, C.M. and Hanson, R.R. 1986: Effects of Xylazine on renal function and plasma glucose in ponies. Vet. Rec. 118: 65-67.
- 20 - Vainio, O. 1985: Detomidine a new sedative and analgesic drug for veterinary use. Pharmacological and clinical studies in laboratory animals, horses and cattle, thesis, University of Helsinki-Finland.
- 21 - Virtanen, R. 1986: Pharmacology of detomidine and other alpha-2- adrenoceptor agonists in the brain. Deomosedan Symposium. Acta. Vet. Scand. 82 (suppl). 35-46.
- 22 - Virtanen, R. and Nyman, L. 1985: Evaluation of the 1 and 2 adrenoceptor effect of detomidine a novel veterinary sedative analgesic. Eur. J. Pharmacol. 108: 163-169.

References :

- 1 - Alitala, I. 1986: Clinical experience with domosedan in horses and cattle Domosedan Symposium. Acta. Vet. Scand. 82(suppl): 193-196.
- 2 - Clarke, K.W and Tayler, P.M. 1986: Detomidine a new sedative for horses. Equine. Vet. J. 18: 336-350.
- 3 - Gasthuys, F and Demoor, A. 1985: Influence of halothane anesthesia with xylazine for premedication on the calcium concentration in the horse. Zbl. Vet. Med. (a). 32 : 623.
- 4 - HSU, W.H. and Himmel, S.K. 1981: Xylazine induced hyperglycemia in cattle. Possible involvement of alpha 2 adrenoceptor regulation insulin release. Endocrinology. 109: 824-829.
- 5 - Jochle, W. and Hammel, D. 1986: Sedation and analgesia with domosedan in horses, dose-response studies on efficacy and its duration. Acta. Vet. Scand. 82 (suppl). 69-84.
- 6 - Koicher, K. and Golmano, D. 1988: Experimental study on the effect of domosedan in sheep and cattle. J. Assoc. Vet. Anaesth. 15: 114-126.
- 7 - Kumar, A. and Thurmon, J.C. 1979: Cardiopulmonary, hemocytologic and biochemical effects of xylazine in goats. Lab. Anim. Sci. 4: 486-491.
- 8 - Lowe, J.E. and Hifiger, Z. 1986: Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model, using IV and IM routes of administration. Acta. Vet. Scand. 82 (suppl): 84-95.
- 9 - Mostyn, H.J. 1943: Pentothal sodium anesthesia. A review of literature. Vet. Med. 38: 169-171.
- 10 - Mote, P.S. Pruet, J.K. and Gramling, Z.W. 1983: Effects of halothane and enflurane on right ventricular performance in hearts of dogs anestheized with pentobarbital sodium. Anaesthesiology. 58: 53-60.
- 11 - Oijalo, M. and Katila, T. 1988: Detomidine in foals. Sedative and analgesic effects. Equine. Vet. J. 20: 327-330.
- 12 - Paalzow, G.H.M. and Pallzow, L.K. 1982: Separate noradrenergic receptor should mediate clonidine induced antinociception. J. Pharmacol. Exp. Ther. 223: 795-800.
- 13 - Peshine, P.K., Singh, A.P., Jit Singh, Patil, D.B. and Sharifi, D. 1991: Sedative effect of detomidine in infant calves. Acta. Veterinaria. Hungarica 39: 3-4. 103-107.
- 14 - Schmitt, H., Le Donarec, J.C. and Patillat, N. 1974: Antinociceptive effects of some -sympathomimatics agent. Neuropharmacology. 13: 289-294.
- 15 - Sharifi, D. 1990: Studies on the management of cardiopulmonary embarrassment due to thiopentone anaesthesia in the equine. PhD. dissertation submitted to the Haryana Agricultura University. College of Veterinary Science. Department of Veterinary Surgery. Hissar. Haryana. India. 125004.
- 16 - Short, C.E., Matthews, N., Harvery, R. and Tyner, C.L. 1986: Cardiovascular and pulmonary function of a new sedative analgesic detomidine/domosedan for use alone in horses as a preanesthetic. Domosedan Symposium. Acta. Vet. Scand. 82 (suppl): 139-154.
- 17 - Singh, A.P., Peshine, P.K., Jit Singh, Sharifi, D. and Patil, D.B. 1991: Evaluation of detomidine as a sedative in goats. Acta. Veterinaria. Hungarica 39: 3-4. 139-154.

The effects of detomidine hydrochloride on cardiovascular and hemodynamics in sheep

Kariman, A.* Sharifi, D.* Teshfam, M.** Nowrouzian, I.* Mojabi, A.**

Key words : Sedative, anesthesia, detomidine, alpha 2 agonist, sheep

Summary :

The present study was conducted on 5 healthy adult sheep (ovis) of either sex, weighting 30-60 kg to evaluate effects of detomidine hydrochloride on cardiovascular and hemodynamic status. Detomidine hydrochloride was injected intravenously at rate of 91.1 ± 4.02 g/kg and the following parameters, Heart rate, MAP, SP, DP, CVP, RR, Temperature, ECG, Blood gases, PH, and Bicarbonate were monitored before and 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutes after administration. Evaluation was done by using standard techniques.

Periodic venous blood samples were also collected for determination of PCV, Haemoglobin, blood glucose, BUN, Creatinine, Total protein, Sodium, Potassium and Calcium. Effective sedation with detomidine hydrochloride caused significant transient hypotension and bradycardia followed by tachycardia, hypoxia without hypercapnia. Immediate fall of 47 % in mean arterial pressure (MAP) and 36 % at 5 minutes after administration of detomidine hydrochloride was considered to be the characteristic features of cardiovascular effects of drug along with slight increased in CVP, decreased in pao_2 and pvo_2 with almost unaffected $paCO_2$.

All reflexes were abolished except corneal and anal pinch, there was no response to external stimuli and pin prick. All the animals survived within observation period of 60 minutes. There was no significant changes in other haemodynamic parameters except significant hyperglycemia was observed in all the animals that were studied.

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

** - Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.