

بررسی اثرات کلرال هیدرات به تنهایی یا توأم با سایر داروها در بیهوشی بز

دکتر ناصر وصال^۱ دکتر قربان موسوی اوریمی^۲

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۳، شماره ۳ و ۴، ۲۵-۱۹، (۱۳۷۷) *

شواهد موجود، بز در برابر بعضی از داروها بسیار حساس تر از گوسفند است. به عنوان مثال میزان داروی آرامبخش زایلازین (Xylazine) در گوسفند ۰/۱۵ - ۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و در بز ۰/۰۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم می باشد.

با پیشرفت علم بیهوشی، روشها و داروهای گوناگونی برای بیهوشی حیوانات به کار رفته و همواره یافتن دارویی ارزان، مطمئن و با درجه امنیت بالا مدنظر متخصصین بیهوشی بوده است. از آنجایی که امروزه بیشتر اعمال جراحی در دامداریها و در محلی دور از امکانات کلینیکی صورت می پذیرد امکان استفاده از بیهوشی استنشاقی، به دلیل نیاز به دستگاههای گرانتیمت و حجیم وجود ندارد. بنابراین استفاده از داروهای بیهوشی تزریقی، به واسطه سهولت تکنیک، نیاز به وسایل کمتر و شروع اثر سریع، در انجام جراحیهای کوتاه مدت به صورت صحرائی معمول می باشد.

کلرال هیدرات دارویی است ارزاقیمت که به منظور آرامبخشی یا ایجاد بیهوشی (که به صورت تزریق وریدی و یا خوراکی) در طیف وسیعی از حیوانات به کار برده شده است (۳). در مورد استفاده از این دارو در گوسفند و بز اطلاعات دقیقی در دست نیست. از آنجایی که این دارو از طریق خوراکی نیز قابل مصرف است، اطلاعات حاصل از این بررسی می تواند در مورد به دام انداختن و مقید کردن نشخوارکنندگان غیراهلی از جمله بزکوهی نیز مورد استفاده قرار گیرد. در این بررسی سعی شده است تا ضمن تعیین حداقل میزان کلرال هیدرات برای انداختن حیوان، تأثیر سایر داروها (سولفات منیزیم و کلرپرومازین (Chlorpromazine)) در کاهش مقدار مورد نیاز دارو و همچنین نقش داروی محرک دکساپرام (Doxapram) در خنثی کردن اثرات داروی کلرال هیدرات مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش کار

تعداد ۶ رأس بز در سنین بین ۴ - ۳ سال با میانگین با وزن $28/7 \pm 3/5$ کیلوگرم که از نظر کلینیکی کاملاً سالم بودند انتخاب شدند. به منظور از بین بردن انگل های احتمالی دستگاه گوارش حیوانات، قبل از شروع آزمایش درمان ضدانگلی با داروهای آلبندازول و لوامیزول انجام شد. حداقل یک هفته قبل از شروع عملیات بیهوشی، به منظور تسهیل دسترسی به سرخرگ جهت اندازه گیری فشارخون به روش مستقیم، شریان کاروتید پس از سطحی کردن در زیر پوست ثابت می شد (Carotid artery exteriorization) وسیله اندازه گیری فشارخون در تصویر ۱ نشان داده شده است.

در این بررسی هر حیوان چهار بار بیهوش گردید که برای جلوگیری از تداخل اثرات داروها فاصله هر بیهوشی ۱۰ - ۸ روز در نظر گرفته شد. ۲۴ ساعت قبل از القاء بیهوشی به حیوان پرهیز غذایی داده می شد اما آب به طور کامل در اختیار آنها قرار داشت.

قبل از تجویز دارو علائم حیاتی حیوان (تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، دمای بدن و فشار خون شریانی) و همچنین نوار قلب (Electrocardiogram) در اشتقاق قاعده ای - رأسی (Base-apex) ثبت می گردید.

در این بررسی نقش داروی کلرال هیدرات در بیهوشی بز و همچنین تأثیر استفاده توأم از داروهای سولفات منیزیم (به صورت ترکیب با کلرال هیدرات)، کلرپرومازین (به عنوان پیش بیهوشی) و دکساپرام (به عنوان خنثی کننده اثر کلرال هیدرات) مورد ارزیابی قرار گرفت. شش رأس بز با وزن $28/7 \pm 3/5$ کیلوگرم هر یک چهار بار با حداقل فاصله ۱۰ - ۸ روز بیهوش شدند. در گروه اول، میزان داروی کلرال هیدرات برای افتادن دام $92/98 \pm 2/91$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم تعیین گردید. تجویز کلرال هیدرات کاهش معنی دار فشارخون و افزایش موقتی ضربان قلب را به دنبال داشت. در گروه دوم با استفاده توأم کلرال هیدرات و سولفات منیزیم میزان داروی مورد نیاز به $69/16 \pm 2$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم کاهش یافت. افت فشارخون در این گروه نیز مشاهده گردید. در گروه سوم، پس از استفاده از داروی پیش بیهوشی کلرپرومازین (۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) میزان داروی کلرال هیدرات $64 \pm 2/65$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بوده است. استفاده از کلرپرومازین در این گروه افت فشارخون ناشی از کلرال هیدرات را تشدید نمود. در گروه چهارم، ۱۵ دقیقه بعد از القاء بیهوشی با کلرال هیدرات (۹۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، داروی دکساپرام به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت وریدی تزریق گردید که با خنثی کردن اثر کلرال هیدرات، بیداری را تسریع نمود. به دنبال تزریق دکساپرام فشارخون افزایش یافت و در یکی از بزها بی نظمی بطنی زودرس مشاهده شد. بررسی بائینی عمق بیهوشی نشان داد که هیچ یک از ترکیبات دارویی قادر به از بین بردن رفلکس های پلکی، قریه ای و درد نبوده و شل شدگی عضلانی کامل نیست. نتایج این بررسی نشان داد که داروی کلرال هیدرات برای بز نسبتاً غیرسمی و غیرمحرک است و می توان از آن به صورت توأم با داروهای ضددرد یا بی حسی برای انجام جراحی های معمول در این حیوان استفاده نمود. استفاده از مقادیر زیاد کلرال هیدرات، به دلیل خطر توقف فعالیت مراکز تنفسی و تنظیم کننده قطر عروق توصیه نمی شود. واژه های کلیدی: کلرال هیدرات، سولفات منیزیم، کلرپرومازین، دکساپرام، بز

بز به احتمال قوی اولین نشخوارکننده ای بوده که اهلی شده است. این حیوان در مقایسه با سایر نشخوارکنندگان به شرایط سخت و نامساعد مقاوم تر بوده، به همین دلیل از نظر دامپروری در مناطق گرمسیری دنیا از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در ایران حدود ۲۰ میلیون رأس بز وجود دارد که به دلیل تولید شیر، گوشت، الیاف و پوست (چرم) از نظر اقتصادی اهمیت خاصی برای روستاییان و عشایر دارد. بز شیری به خاطر تولید شیر زیاد به گاو فقرا نیز شهرت دارد.

بز به عنوان یک حیوان آزمایشگاهی نیز مطرح بوده و بسیاری از اعمال جراحی تجربی، تحقیقات در مورد آبستنی، فیزیولوژی جنین، نقش غدد درون ریز، ایمنی شناسی و جمع آوری لنف روی این حیوان اهلی صورت می گیرد (۶).

در حال حاضر اطلاعات اندکی در مورد بیهوشی بز در دسترس می باشد و اکثراً از اطلاعات موجود در مورد گوسفند استفاده می گردد در حالی که طبق

۱ گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.
۲ دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز - ایران.



در این گروه ابتدا داروی کلرپرومازین (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به صورت عضلانی به حیوان تزریق می‌شد. پس از گذشت ۲۰ دقیقه داروی کلرال هیدرات به صورت وریدی تزریق می‌گردید. اولین میزان انتخابی داروی کلرال هیدرات برای این گروه ۲۵ درصد کمتر از میانگین دوز گروه اول در نظر گرفته شد. بر اساس واکنش حیوان در برابر این میزان دارو، مقدار آن برای حیوانات بعدی این گروه کاهش یا افزایش داده می‌شد.

گروه چهارم: گروه کلرال هیدرات (۵ درصد) و دکسپرام (۲ درصد) در این گروه ابتدا حیوانات با کلرال هیدرات ۵ درصد به میزان تعیین شده در گروه اول بیهوش می‌شدند. پس از گذشت ۱۵ دقیقه از زمان تزریق وریدی کلرال هیدرات، داروی دکسپرام به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت وریدی تزریق می‌شد. کلیه ارزیابی‌های در طول بیهوشی مشابه با سایر گروه‌ها انجام می‌گرفت.

به منظور مقایسه آماری بین پارامترهای موردنظر در زمان‌های مختلف در هر یک از گروه‌های چهارگانه با استفاده از برنامه آماری SPSS (Statistical package for social science) آزمون واریانس یک طرفه (Analysis of variance - ANOVA) و به دنبال آن آزمون دانکن (Duncan's Multiple Range) انجام گردید. تمامی اطلاعات به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده است.

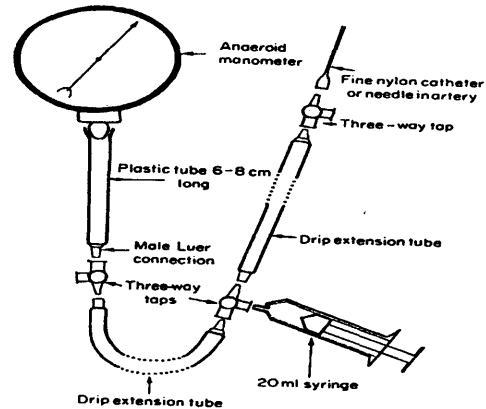
نتایج

میانگین وزن حیوانات مورد استفاده در این بررسی 28.7 ± 3.5 کیلوگرم بوده است. میزان داروی کلرال هیدرات در گروه‌های اول، دوم و سوم در جدول ۱ نشان داده شده است. بر اساس این نتایج، استفاده از سولفات منیزیم یا کلرپرومازین، کاهش معنی‌دار میزان کلرال هیدرات را باعث می‌شود. هیچگونه اختلاف معنی‌داری در زمان لازم برای افتادن حیوان بین گروه‌های مختلف مشاهده نگردید. از نظر طول زمان افتادگی تنها بین گروه اول و چهارم اختلاف معنی‌دار وجود داشت. به عبارت دیگر تجویز دکسپرام طول زمان اثر کلرال هیدرات را کاهش داده است (جدول ۱).

ارزیابی بالینی عمق بیهوشی نشان داد که هیچ‌یک از ترکیبات دارویی قادر به از بین بردن رفلکس‌های پلکی، قرنیه‌ای و درد نیستند و شل‌شدگی عضلانی کاملی نیز ایجاد نمی‌نمایند. تنها در یکی از بزهای گروه سوم رفلکس پلکی از بین رفت. مواردی از ترشح اشک و بزاق مشاهده گردید اما در هیچ‌یک از گروه‌ها استفراغ و دفع ادرار و مدفوع روی نداد.

جدول ۲ تغییرات تعداد ضربان قلب در زمان‌های مختلف را نشان می‌دهد. این تغییرات در مقایسه داخل گروهی یا بین گروهی از نظر آماری معنی‌دار نیست ($P > 0.05$).

در مقایسه فشارخون شریانی در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ کاهش فشارخون مشاهده گردید که در مقایسه با قبل از تجویز داروها معنی‌دار است ($P \leq 0.05$). اختلاف معنی‌دار فشارخون در زمان صفر بین گروه‌های ۱ و ۲ نشان می‌دهد که کلرپرومازین باعث افت فشارخون می‌گردد. فشارخون در گروه‌های ۲ و ۳ در



تصویر ۱ - دستگاه اندازه‌گیری فشار خون (اقتباس از منبع ۷).

گروه اول: گروه کرال هیدرات (۵ درصد)

به دلیل عدم وجود اطلاعات کافی در مورد میزان کلرال هیدرات در بز، برای اولین حیوان میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم تزریق گردید و سپس بر اساس واکنش حیوان، مقدار آن برای حیوانات بعدی کاهش یا افزایش داده شد. بدین ترتیب میانگین میزان داروی مورد نیاز برای افتادن حیوان تعیین گردید و همین مقدار در گروه چهارم مورد استفاده قرار گرفت. تزریق کلرال هیدرات از طریق ورید وداج (Jugular vein) انجام می‌شد. به منظور تعیین دقیق حجم داروی تزریق شده از یک بورت ۱۰۰ میلی‌لیتری استفاده گردید و دارو بر اساس نیروی جاذبه زمین و با حداکثر سرعت ممکن تزریق شد (تصویر ۲). پس از القاء بیهوشی حیوان روی سمت راست قرار می‌گرفت و پارامترهای مختلف در فواصل زمانی معین ثبت می‌گردید. در طول بیهوشی فاکتورهای مختلف از جمله ترشح اشک، ترشح بزاق، دفع ادرار و مدفوع، نفخ، شل‌شدگی عضلانی، استفراغ، واکنش نسبت به درد (با فشردن فاصله بین دو سم)، واکنش پلکی و قرنیه‌ای مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین زمان القاء بیهوشی (Induction time) (فاصله بین تزریق دارو و زمان افتادن حیوان)، زمان افتادگی (Recumbency time) (فاصله بین زمان افتادن حیوان و زمانی که حیوان قادر به ایستادن بوده است)، زمان بهبودی (Recovery time) (زمانی که حیوان قادر به ایستادن است) و همچنین کیفیت بهبودی ثبت گردید. به منظور بررسی تغییرات خونی در طول بیهوشی، قبل از القاء بیهوشی و بعد از بهبودی نمونه جهت اندازه‌گیری هماتوکریت (Hematocrite) و پروتئین تام (Total protein) گرفته شد.

گروه دوم: گروه کلرال هیدرات (۵ درصد) و سولفات منیزیم (۵ درصد)

در این گروه داروی سولفات منیزیم توأم با کلرال هیدرات به صورت وریدی به کار گرفته شده و مجدداً میزان مورد نیاز این ترکیب دارویی تعیین گردید. تمامی مراحل ارزیابی حیوان در طی بیهوشی مانند گروه اول انجام می‌گرفت.

گروه سوم: گروه کلرپرومازین (۲/۵ درصد) و کلرال هیدرات (۵ درصد)

جدول ۱ - مقایسه دوز کلرال هیدرات (mg/kg)، زمان القاء بیهوشی و زمان افتادگی (دقیقه) در گروه‌های مختلف.

گروه ۴	گروه ۳	گروه ۲	گروه ۱
۹۵	$64/65 \pm 2/66$	$69/17 \pm 2/01$	$92/98 \pm 2/98^*$
$2/15 \pm 0/43$	$2/09 \pm 0/77$	$3/67 \pm 0/99$	$5/98 \pm 2/13$
$37/40 \pm 9/26$	$43/33 \pm 10/06$	$56/17 \pm 12/36$	$73/17 \pm 10/21^+$

اطلاعات به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده است.

اختلاف معنی‌دار با گروه (۴) ($P < 0.05$).

* اختلاف معنی‌دار با گروه (۲) و (۳).



جدول ۲- مقایسه تغییرات ضربان قلب (تعداد در دقیقه) در گروه‌های مختلف.

زمان (دقیقه) (-۲۰)	صفر (baseline)	(۵)	(۱۰)	(۱۵)	(۲۰)	(۲۵)	(۳۰)	(۴۰)
گروه (۱) -	۱۰۹±۷/۸۳	۱۳۳/۳۳±۸/۱۶	۱۳۴/۳۳±۷/۴۷	۱۳۰/۶۷±۵/۸۳	۱۳۷±۴/۹۵	۱۳۹/۵±۹/۱۱	۱۳۹/۵±۱۱/۳۸	-
گروه (۲) -	۱۲۸/۶۷±۶/۶۱	۱۳۳/۶۷±۵/۸۳	۱۲۵/۶۷±۴/۵۱	۱۳۲/۴±۶/۶۸	۱۳۷/۶±۲/۱۴	۱۳۸±۴/۴۷	۱۳۹/۶±۵/۹۱	-
گروه (۳) (۳) ۱۳۵/۳۳±۹/۳	۱۱۷±۱۲/۳۲	۱۰۹/۶۷±۱۰/۹۲	۱۲۲±۱۵/۸۹	۱۲۴/۵±۱۶/۱۴	۱۳۰±۱۴/۹	۱۳۱/۳±۱۷/۶۳	-	-
گروه (۴) -	۱۲۵/۲±۱۲/۳۴	۱۴۵/۶۷±۶/۱۴	۱۱۸/۳۳±۲/۸	۱۲۸±۱۳/۲۹	۱۲۸±۱۳/۰۴	۱۲۹/۵±۱۳/۷۵	۱۳۰/۵±۱۲/۳۹	-

اطلاعات به صورت Mean ± SEM ارائه شده است. زمان تزریق کلروپرومازین (mg/kg عضلانی) - زمان صفر (baseline). زمان تزریق کلرال هیدرات (۵ درصد، وریدی) یا کلرال هیدرات و سولفات منیزیم (۵ درصد وریدی) - زمان (۲۰) زمان تزریق دکسپیرام (2mg/kg وریدی) در گروه چهارم.

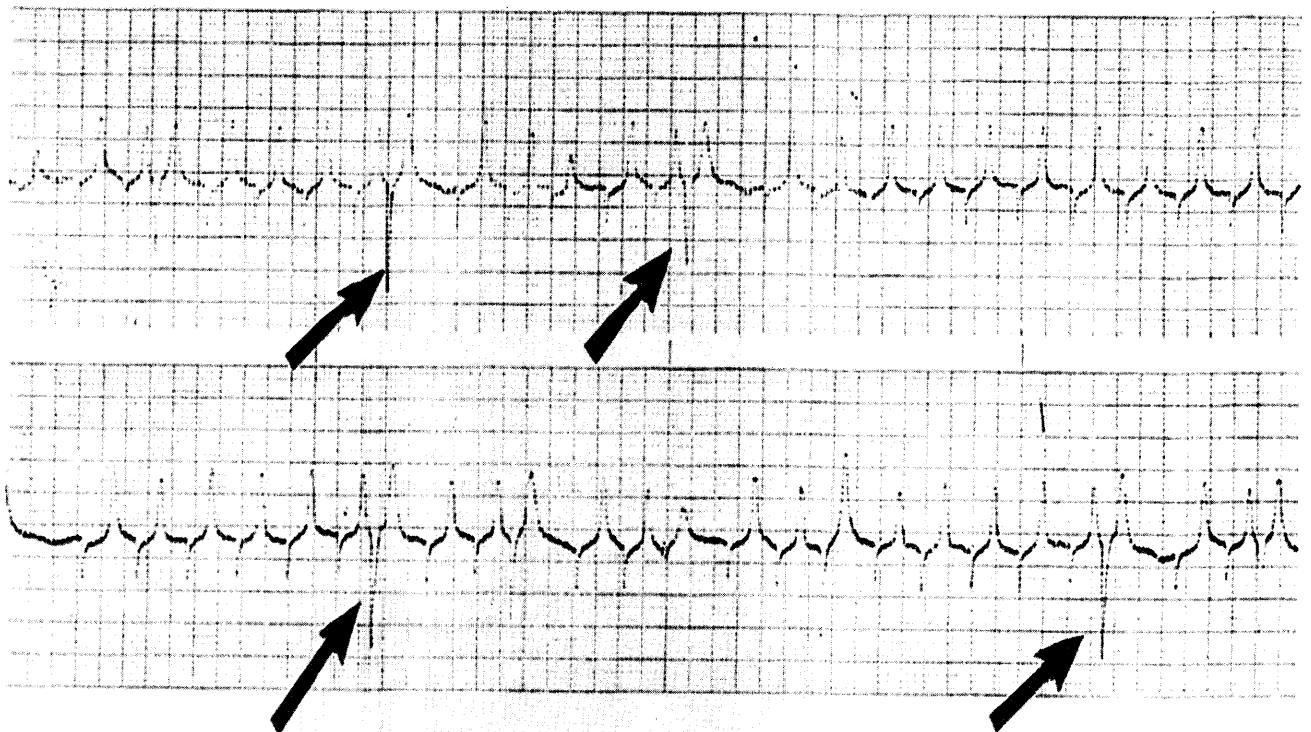
جدول ۳- مقایسه تغییرات فشار خون (mmHg) در گروه‌های مختلف.

زمان دقیقه (-۲۰)	صفر (baseline)	(۵)	(۱۰)	(۱۵)	(۲۰)	(۲۵)	(۳۰)	(۳۵)
گروه (۱) -	۱۰۰±۲/۷۴	۰/۶۰±۴/۷۳*	۷۹/۶±۵/۸۴	۸۰/۰±۶/۱۲	۸۲/۵±۲/۵	۹۱/۵±۴/۹۹	-	-
گروه (۲) -	۸۸/۶۷±۴/۹۸	۷۰/۸۳±۳/۴۶*	۳۷/۰±۵/۲۸*	۷۶/۴±۶/۵۲	۶۷/۰±۵/۶۶*	۷۶/۰±۴/۰	-	-
گروه (۳) (۳) ۸۹/۸±۴/۵۳	۸۴/۶±۴/۶۹	۶۳/۸±۵/۳۰*	۶۵/۴±۴/۶۴*	۷۶/۴±۵/۹۳*	۶۳/۰±۴/۸۸*	۶۷±۴/۷۶*	۶۱/۶۷±۲/۴*	-
گروه (۴) -	۹۱/۲±۴/۹۵	۶۸/۰±۷/۵۲*	۶۹/۰±۵/۹۵*	۸۳/۶۷±۲/۳۳	-	۸۹/۵±۵/۴۲**	۷۹/۵±۰/۵	۸۱/۳۵±۴/۷۳

اطلاعات به صورت Mean ± SEM ارائه شده است. زمان تزریق کلروپرومازین (mg/kg عضلانی) - زمان صفر (baseline). زمان تزریق کلرال هیدرات (۵ درصد، وریدی) یا کلرال هیدرات و سولفات منیزیم (۵ درصد وریدی) - زمان (۲۰) زمان تزریق دکسپیرام (2mg/kg وریدی) در گروه چهارم. * اختلاف معنی دار با baseline، T اختلاف معنی دار با زمان (-۲۰)، ** اختلاف معنی دار با زمان (۱۵) و (۱۰) [P<۰/۵۰].

بررسی الکتروکاردیوگرام در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ هیچگونه بی‌نظمی قلبی را نشان نداده است. در یک بز از گروه چهارم پس از تجویز دکسپیرام بی‌نظمی فوق بطنی زودرس (Premature ventricular beats) مشاهده شد (تصویر ۲).

در زمانهای ۲۰ و ۲۵ دقیقه به‌طور معنی داری کمتر از گروه ۱ در همین زمانها بوده است که بیانگر تشدید افت فشارخون توسط سولفات منیزیم و کلروپرومازین می‌باشد. در گروه چهارم، به دنبال تزریق دکسپیرام افزایش موقتی اما معنی‌دار فشارخون مشاهده شد (جدول ۳).



تصویر ۲- آریتمی فوق بطنی مشاهده شده پس از تزریق دکسپیرام (گروه چهارم)



جدول ۴ - مقایسه تغییرات تنفس (تعداد در دقیقه) در گروه‌های مختلف.

زمان (دقیقه) (-۲۰)	صفر (baseline)	(۵)	(۱۰)	(۱۵)	(۲۰)	(۲۵)	(۳۰)	(۴۰)
گروه (۱) -	۱۹/۸۳±۱/۸۷	۱۶/۰۰±۱/۵۵*	۱۶/۱۶±۰/۷۵	۱۸/۳۳±۲/۲۸	۲۰/۳۳±۲/۸۹	۱۸/۰۰±۲/۱۶	۱۹/۰۰±۱/۲۹	۲۰/۶۶±۳/۳۳
گروه (۲) -	۳۴/۳۳±۵/۷۶	۲۷/۰۰±۳/۳۷	۲۳/۵۰±۴/۸۱*	۳۰/۴۰±۳/۳۱*	۳۰/۴۰±۲/۲۲*	۲۵/۶±۳/۷۶*	۲۵/۸±۲/۰۷*	۳۷/۰۰±۶/۶۹*
گروه (۳) -	۲۰/۱۷±۳/۹۰	۱۸/۵۰±۳/۴۶*	۱۸/۳۳±۳/۲۰	۱۸/۶۷±۲/۸۶	۱۷/۶۷±۲/۴۳	۱۸/۴۰±۲/۳۷	۱۸/۷۵±۵/۱۹	۲۵/۶۷±۴/۹۶
گروه (۴) -	۲۶/۰۰±۴/۹۸	۱۸/۳۳±۲/۹۴	۱۸/۰۰±۲/۰۶*	۲۰/۳۳±۲/۸۹	۳۰/۰۰±۵/۲۳	۳۰/۵۰±۶/۶۵	۲۶/۵۰±۲/۲۱	۲۱/۳۳±۲/۴

اطلاعات به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده است.

* اختلاف معنی‌دار با گروه (۱) و (۳).

کیلوگرم کلرال هیدرات به صورت یکجا منجر به ایست قلبی - تنفسی (Cardiopulmonary arrest) گردید و حیوان تلف شد. احتمالاً آریستری بودن این حیوان باعث تشدید اثرات سوء قلبی - تنفسی کلرال هیدرات شده است.

بحث

در این مطالعه، محلول ۵ درصد کلرال هیدرات به میزان $92/98 \pm 2/9$ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم برای ایجاد آرامبخشی عمیق در بز به کار رفت. به نظر می‌رسد این میزان به طور نسبی غیرسمی و غیرمحرک باشد. میزان مذکور در بز حالت خواب متوسط ایجاد می‌کند که ناشی از اثر دارو بر قشر مخ و کاهش فعالیت آن است (۱۷). کلرال هیدرات پس از ورود به خون و ماده تری‌کلرو اتانول (Trichloroethanol) تبدیل شده که این ماده اثر خواب‌آوری دارد. حداکثر اثر کلرال هیدرات بعد از تزریق وریدی از ۵ الی ۱۰ دقیقه متغیر است. دلیل تأخیر در شروع اثر این دارو ناشناخته است اما ممکن است به دلیل لزوم تبدیل دارو به تری کلرو اتانول و عبور نسبتاً آهسته آن از سد خونی - مغزی (Blood-brain barrier) باشد. کلرال هیدرات بسیار محرک بوده و تزریق خارج رگی یا زیر پوست آن با نکرز بافتی، تورم و درد توأم خواهد بود (۳ و ۱۱). در گاو از این دارو به صورت خوراکی استفاده شده است. کلرال هیدرات به منظور ایجاد آرامبخشی و بیهوشی در حیوانات مختلف از جمله اسب (۲ و ۷)، گاو (۷)، گوسفند و بز (۵ و ۲۰)، گاو میش (۷ و ۱۰)، حیوانات آزمایشگاهی شتر (۱۴) و انسان (۱) به کار گرفته شده است.

در اسب کلرال هیدرات با میزان ۱۰ - ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم آرامبخشی خفیف، ۴۰ - ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم آرامبخشی متوسط و میزان ۲۵۰ - ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوشی می‌دهد (۱۱). در گاو میزان وریدی ۱۰۰ - ۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم ایجاد آرامبخشی می‌کند که ممکن است حیوان همچنان قادر به ایستادن باشد (۷). در گاو میش کلرال هیدرات با میزان ۱۸۰ - ۱۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم برای ایجاد آرامبخشی عمیق استفاده شده است (۷). این دارو با میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به

از نظر تعداد تنفس در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ هیچگونه بی‌نظمی را نشان نداده است. در یک بز از گروه چهارم اگرچه پس از تزریق دکسپرام افزایش یافته است ($20 \pm 5/2$) در مقایسه با $20/33 \pm 2/89$) اما از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P > 0/05$). در مقایسه بین گروهی تعداد تنفس در گروه دوم در مقایسه با گروه‌های اول (زمانهای ۴ تا ۵ دقیقه) و گروه سوم (زمانهای ۱۰ تا ۴۰ دقیقه) به طور معنی‌داری بالاتر بوده است ($P \leq 0/05$).

تغییرات درجه حرارت بدن در زمانهای مختلف گروه‌های ۱ و ۲ از نظر آماری معنی‌دار نبوده است (جدول ۵). در گروه سوم درجه حرارت بدن بعد از تزریق کلرپرومازین افزایش معنی‌داری داشته است. (۴۱C) در برابر $40/33 \pm 0/17C$ اما ۳۵ دقیقه بعد از تزریق کلرال هیدرات به حد طبیعی ($40/5 \pm 0/22C$) بازگشته است. به عبارت دیگر تزریق کلرپرومازین افزایش موقتی دمای بدن را باعث شده است. در گروه چهارم، درجه حرارت در زمان‌های ۳۰ ($39/4 \pm 0/29C$) و ۴۵ ($39/5 \pm 0/29C$) در مقایسه با قبل از تزریق کلرال هیدرات ($40/33 \pm 0/11C$) کاهش یافته است ($P \leq 0/05$). در مقایسه بین گروهی هیچگونه اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید.

جدول ۶ تغییرات پروتئین تام و هماتوکریت در گروه‌های مختلف قبل و بعد از بیهوشی را نشان می‌دهد. در مقایسه گروهی و بین گروهی هیچگونه تغییر معنی‌داری در میزان پروتئین تام مشاهده نگردید ($P > 0/05$). اگرچه میزان هماتوکریت در مقایسه با قبل از بیهوشی روند نزولی داشته است اما این کاهش فقط در گروه سوم و چهارم از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($P \leq 0/05$).

با توجه به نتایج به دست آمده در مورد میزان کلرال هیدرات، امکان ایجاد بیهوشی کامل با این دارو در دو حیوان بررسی گردید. در یک بز طی چهار مرحله مقادیر ۱۵۰، ۵۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن (در مجموع ۳۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) کلرال هیدرات تزریق گردید. اگرچه این مقدار دارو حالت خواب عمیق ایجاد نمود و رفلکس‌های پلکی و قرنیه‌ای از بین رفت اما رفلکس‌های درد و بلع وجود داشت و تلاش برای لوله‌گذاری نای (Tracheal intubation) ناموفق ماند. در بز دوم تجویز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر

جدول ۵ - مقایسه تغییرات درجه حرارت (سانتیگراد) در گروه‌های مختلف.

زمان (دقیقه) (-۲۰)	صفر (baseline)	(۱۵)	(۳۰)	(۴۵)
گروه (۱) -	۳۹/۸۰±۰/۳۵	۴۰/۱۸±۰/۲۱	۳۹/۷۸±۰/۲۵	۴۰/۰۰±۰/۳۶
گروه (۲) -	۴۰/۰۸±۰/۴۵	۳۹/۸۰±۰/۲۰	۳۹/۵۰±۰/۲۲	۴۰/۱۰±۰/۴۰
گروه (۳) -	۴۰/۳۳±۰/۱۷	۴۱/۰۰±۰/۰*	۴۰/۵۰±۰/۲۲	۴۰/۱۷±۰/۱۷
گروه (۴) -	۴۰/۳۳±۰/۱۱	۴۰/۰۰±۰/۲۲	۳۹/۴۰±۰/۲۹*	۳۹/۵۰±۰/۲۹*

اطلاعات به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده است.* اختلاف معنی‌دار با قبل از تزریق کلرپرومازین ($P < 0/05$)

* اختلاف معنی‌دار با baseline.



جدول ۶- مقایسه پروتئین تام (g/dl) و هماتوکریت (%) قبل و بعد از بیهوشی در گروه‌های مختلف

	قبل از بیهوشی		بعد از بیهوشی	
	هماتوکریت (%)	پروتئین تام (g/dl)	هماتوکریت (%)	پروتئین تام (g/dl)
گروه (۱)	۲۵/۰±۰/۸۲	۶/۳۵±۰/۱۱	۲۳/۵±۲/۵۶	
گروه (۲)	۲۳/۰±۰/۸۲	۶/۱۷±۰/۲۳	۱۹/۵±۲/۰	
گروه (۳)	۲۲/۶±۱/۰۳	۶/۳۸±۰/۲۵	۲۱/۲±۱/۴۶	
گروه (۴)	۲۳/۸۳±۰/۹۸	۵/۸±۰/۲۹	۲۱/۳۳±۰/۵۶*	

اطلاعات به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده است.

* اختلاف معنی‌دار با قبل از بیهوشی ($P < 0/05$)

ازای هر کیلوگرم در شتر ایجاد بیهوشی می‌نماید (۱۴).

در گروه دوم استفاده توأم از سولفات منیزیم ۵ درصد میزان کلرال هیدرات را کاهش داده است که علت آن به درستی روشن نیست. در گذشته تصور می‌شد که افزودن سولفات منیزیم به کلرال هیدرات باعث تضعیف بیشتر سیستم اعصاب مرکزی می‌شود اما اکنون روشن شده است که یون منیزیم اثر جزئی بر فعالیت سیستم اعصاب مرکزی دارد (۳)، محلول ۱۰ درصد کلرال هیدرات و سولفات منیزیم به میزان ۲/۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم برای القاء بیهوشی در گوسفند و ۱ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم در شتر استفاده شده است (۱۳ و ۱۴). نتایج این بررسیها کاهش میزان کلرال هیدرات در حالت توأم با سولفات منیزیم را تأیید می‌کند.

در گروه سوم استفاده از کلرپرومازین باعث کاهش میزان کلرال هیدرات شده است. کلرپرومازین با تضعیف سیستم اعصاب مرکزی اثر کلرال هیدرات را تشدید می‌کند. کلرال هیدرات همراه با سایر داروهای خانواده فنوتیازین توسط سایر محققین به کار گرفته شده است (۱۱). تحقیقات سایرین نیز نشان داده است که استفاده از کلرپرومازین میزان کلرال هیدرات را به میزان معنی‌داری کاهش می‌دهد (۱۸).

در بیهوشی، زمان ایستادن حیوان پس از دوره بیهوشی از اهمیت درمانگاهی خاصی برخوردار است زیرا در زمان ایستادن، بهبودی تقریباً کامل بوده، می‌توان با اطمینان حیوان را به حال خود رها کرد. تسریع بازگشت از بیهوشی در گروه چهارم نشان می‌دهد که دکسپرام قادر است اثرات کلرال هیدرات در تضعیف سیستم اعصاب مرکزی را خنثی سازد.

مکانیسم عمل دکسپرام در خنثی کردن اثر کلرال هیدرات روشن نیست (۱۱). از دکسپرام معمولاً بعنوان یک داروی محرک تنفسی استفاده می‌شود. این دارو با تحریک مستقیم مرکز تنفسی در بصل‌النخاع تعداد تنفس و حجم جاری (Tidal volume) را افزایش می‌دهد (۲۲). از دکسپرام برای خنثی کردن اثر کلرال هیدرات به تنهایی و توأم با سولفات منیزیم و پنتوباریتال (۱۵)، متوکسی فلوران و هالوتان در بیهوشی استنشاقی (۲۱، ۱۶) و زایلازین (۲۲) در اسب استفاده شده است.

کلرال هیدرات با تضعیف مراکز قلبی - عروقی و با کاهش مقاومت عروقی سبب افت فشارخون می‌شود. نتایج سایر پژوهشگران نیز افت فشارخون ناشی از کلرال هیدرات را تأیید می‌کند (۱۹، ۱۷، ۱۲، ۱۱، ۱۰). طولانی‌تر شدن زمان کاهش فشارخون در گروه سوم می‌تواند ناشی از تزریق کلرپرومازین باشد. کلرپرومازین با مسدود کردن گیرنده‌های آلفا-۱ (α₁-adrenoreceptors) باعث انقباض عروق محیطی و در نتیجه افت فشارخون می‌شود (۷). در تحقیقات انجام شده در اسب، انسان و سگ، علت افزایش فشارخون توسط دکسپرام را می‌توان به تحریک نواحی وازوموتور (Vasomotor) پایه مغز و همچنین تحریک غدد فوق کلیوی نسبت داد. افزایش فشارخون توسط سایر محققین نیز گزارش شده است (۹ و ۲۱). دکسپرام از

طریق آزاد کردن کاتکول آمین‌ها (Catecholamines) باعث افزایش ضربان قلب می‌گردد (۲۲).

افزایش موقتی ضربان قلب می‌تواند ناشی از تحریک ملایم سیستم اعصاب سمپاتیک توسط کلرال هیدرات باشد (۱۰). افزایش ضربان قلب به دنبال تجویز کلرال هیدرات توسط سایر محققین نیز گزارش شده است (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۹). در این مطالعه، به دنبال تجویز دکسپرام هیچگونه تغییر معنی‌داری در ضربان قلب مشاهده نگردیده که با نتایج (1968) Laxenaire و Bioleaus مطابقت دارد (۸). در حالی که استفاده از دکسپرام در اسب، گاو و سگ باعث افزایش معنی‌دار ضربان قلب شده است (۲۱ و ۲۲). استفاده از کلرال هیدرات تغییری در الکتروکاردیوگرام بزها ایجاد نکرده است. گزارش شده است که تجویز کلرال هیدرات در سگ ممکن است قلب را حساس کرده، باعث وقوع ناگهانی برادیکاری سینوسی (Sinus bradycardia)، ایست قلبی و سایر بی‌نظمی‌های قلبی شود (۱۷). در اسب‌های بالغ نیز تجویز کلرال هیدرات با آریتمی‌های بطنی و فوق بطنی همراه بوده است. علت بروز این آریتمی‌ها به خاصیت ضد کولین استرازی (Anticholinestrase) کلرال هیدرات نسبت داده می‌شود که از طریق کاهش متابولیسم استیل کولین (Acetylcholine)، باعث کاهش زمان تحریک‌ناپذیری دهلیزی (Atrial refractoriness) شده احتمال بی‌نظمی‌های فوق بطنی را افزایش می‌دهد (۱۱). از آنجایی که دکسپرام باعث افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک می‌گردد بروز بی‌نظمی فوق بطنی زودرس در یکی از بزهای گروه چهارم را می‌توان به اثر این دارو نسبت داد.

کلرال هیدرات در مقدار به کار برده شده در این بررسی اثر محسوس روی تعداد تنفس نداشته است. در یک مورد افزایش جزئی تنفس به دنبال تجویز کلرال هیدرات گزارش شده است (۳). استفاده توأم کلرال هیدرات و سولفات منیزیم در شتر تضعیف مرکز تنفسی را باعث شده است (۱۴). اگرچه تعداد تنفس پس از تزریق دکسپرام افزایش یافته است اما از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. دکسپرام از طریق تحریک مرکز تنفسی در بصل‌النخاع و همچنین اثر مستقیم روی گیرنده‌های شیمیایی آئورت و کاروتید فعالیت تنفسی را افزایش می‌دهد (۲۲). اثر تحریکی دکسپرام بر روی مرکز تنفسی توسط سایر محققین نیز گزارش شده است (۲۲، ۲۱، ۱۵، ۹). در مواردی که در طی بیهوشی تضعیف مرکز تنفسی رخ می‌دهد استفاده از دکسپرام توصیه می‌شود.

علت افزایش دمای بدن به دنبال تزریق کلرپرومازین روشن نیست اما ممکن است به واسطه لرزش عضلانی رخ داده باشد. در حیوانات دیگر استفاده از کلرپرومازین باعث کاهش دمای بدن شده است. گفته شده است کلرپرومازین کنترل دمای بدن را مختل نموده، از طریق انقباض عروق محیطی و شل‌شدگی عضلانی باعث کاهش دمای بدن می‌شود (۳۱).

روند رو به کاهش هماتوکریت بعد از بیهوشی در مقایسه با قبل از بیهوشی را می‌توان به تزریق سرم فیزیولوژی هپارینه (در طی اندازه‌گیری فشارخون) و خونریزی از محل سوند در کاروتید نسبت داده می‌شود. به دنبال بروز خونریزی و



7. Hall, L.W. and Clarke, K.W., 1991, *Veterinary anaesthesia*. 9th ed. Bailliere Tindal. London, PP: 236-247.
8. Laxenaire, C. and Bioleaus, G., 1986: Haemodynamic and respiratory effects of post-operative doxapram and almitrine in patients following pneumonectomy. *Eur. J. Anaesth.* 3(4): 259-271.
9. Lumb, w.v. and Tones E. W., 1973, *Veterinary anaesthesia*. Lea and Febiger. Philadelphia, PP: 1-5, 541-576.
10. Mirakhur, K.K. Singh J., Sharma, S.N. and Kohli R.N., 1980, Effects of chloral hydrate and its combination with thiopental sodium in buffalo calves. *Zbl. Vet. Med. A.* 27: 708-716.
11. Muir, W. W. and Hubbell, J.A.E., 1991, *Equineanaesthesia*. Mosby Co. St. Louis. PP: 281-309.
12. Prasad, B., Sobti, V. K. Mirakhur, K. K., Kumar, V. R., Sharma, S. N., Khanna, A. K. and Kohli, R. N., 1981. Physiological effects of chloral hydrate-thiopentone anaesthesia and intermittent positive pressure ventilation during bovine diaphragmatic hemiorrhaphy. *Zbl. Vet. Med. A.* 28: 803-807.
13. Rebesko, B. and Mahmood, A. R., 1974, Combined chloral hydrate and magnesium sulfate anaesthesia of sheep. *Veterinarski Glansnik.* 28(1): 61-68.
14. Sharma, S. K., Jit Singh, Singh, A. P. and peshin, P. K., 1984, Haemodynamics, blood gas and metabolic changes after anaesthesia with chloral hydrate and magnesium sulfate in camel (*camelus dromedarius*). *Res. Vet. Sci.* 36: 12-15.
15. Short, C. E. and Cloyd, C. D., 1970, The use of doxapram Hcl with intravenous anaesthetics in horses. Part I. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 65: 157-160.
16. Short, L. E. and Cloyd, C. D., 1970, The use of doxapram Hcl with inhalation anaesthetics in horses. Part. II. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 65: 157-160.
17. Silverman, J. and Muir, W.W., 1993, A review of laboratory animal anaesthesia with chloral hydrate and chloralose. *Lab. Anim. Sci.* 43(3): 210-216.
18. Singh, H., Kumar, A., Bagha, H. S., and singh, R., 1971, studies on chloral mag anaesthesia with and without premedication in buffaloes. *Indian Vet. J.* 48(6): 640-645.
19. Sobti, V. K. and Mattu J. S., 1990, Haemodynamics, acid-base status and blood gas tensions during chloral hydrate-induced thiopental maintained anaesthesia in calves. *Indian Vet. J.* 67: 1048-1052.
20. Taylor, P. M., 1991, Anesthesia in sheep and goats. In *practice.* 13(1): 31-36.
21. Wernette, K. M., Hubell, A. E., Muir, W. W. and Sama, R. A. 1986, Doxapram: Cardiopulmonary effects in the horse.

کاهش حجم خون در گردش مایعات از بافتها به داخل خون جذب شده، همتوکریت کاهش می‌یابد. به‌طور کلی داروهای بیهوشی و آرامبخش با از بین بردن استرس باعث کاهش همتوکریت می‌شوند (۴). کاهش همتوکریت در گروه سوم ناشی از اثر کلرپرومازین بر روی گیرنده‌های طحال می‌باشد. فنوتیازین‌ها از جمله کلرپرومازین با مهار این گیرنده‌ها باعث انقباض طحال شده خون بیشتری در آن ذخیره می‌گردد که در نتیجه همتوکریت کاهش می‌یابد (۴).

بررسی امکان ایجاد بیهوشی کامل با کلرال هیدرات نشان داد که میزان زیاد کلرال هیدرات باعث افزایش شدید ضربان قلب، تضعیف تنفس و افت شدید فشارخون می‌شود. دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم که به‌صورت یکجا تزریق شده بود باعث مرگ حیوان گردید. مرگ در اثر تزریق کلرال هیدرات در اسب نیز گزارش شده است. مرگ ناشی از کلرال هیدرات را می‌توان به تضعیف شدید مرکز تنفسی، افت فشارخون و بی‌نظمی‌های قلبی نسبت داد.

نتیجه‌گیری

میزان کلرال هیدرات جهت ایجاد آرامبخشی در بز نسبتاً غیرسمی و غیرمحرک است و اثرات قلبی - تنفسی آن بخوبی توسط حیوان تحمل می‌شود. از این دارو می‌توان به‌صورت توأم با سایر داروهای بیهوشی و یا داروهای بی‌حسی موضعی (مانند لیدوکائین) برای انجام اعمال جراحی در بز استفاده نمود. از آنجایی که حتی مقادیر زیاد کلرال هیدرات نیز قادر به ایجاد بی‌دردی و شل‌شدگی کامل عضلاتی نیست و به‌علاوه احتمال تضعیف شدید سیستم قلبی - تنفسی و حتی مرگ وجود دارد استفاده از این دارو برای ایجاد بیهوشی کامل توصیه نمی‌شود. داروی دکسپرام را می‌توان به‌عنوان آنتاگونیست (Antagonist) کلرال هیدرات بکار برد.

قدردانی

بدینوسیله از دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز به‌خاطر فراهم نمودن امکان انجام این بررسی تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

۱. تشید، محمداسماعیل و عباس کاوسیان، ۱۳۵۶. فارماکولوژی داروهای بیهوشی، انتشارات دانشگاه تهران، جلد اول. ص ۵۰۴ - ۴۸۷ و ۳۳۹ - ۳۲۷.
۲. طالبی، بیتاله، نوروزیان ایرج، حکمتی پرویز، قدسیان ایرج، سلیمی مهدی و جوادی آفاق‌الملوک. ۱۳۵۹. بررسی مقایسه اثرات بالینی و خونی کلرال هیدرات و تیوپنتال به تنهایی و مخلوط همراه با زایلازین هیدروکلراید با استیل پرومازین مالئات در اسب. نامه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۳۹، شماره ۱: ص ۱۰۳ - ۶۹.
3. Booth, N.H. and McDonald, L.E. 1982. *Veterinary Pharmacology and therapeutics*. 5th edition. Iowa State University Press. Ames, PP: 203-266.
4. Bush, B.M. 1993, *Interpretation of laboratory results for smal animal clinicians*. Blackwell Scientific Publications. London, PP: 38-42, 241-250.
5. Ewing, K.K., 1990, *Anesthesia techniques in sheep and goats*. Food Anim. Pract. 6(3): 759-778.
6. Green, C.J., 1979, *Animal anaesthesia*. Laboratory Animal LTD, PP: 176-186.



Am. J. Vet. Res. 47(6): 1360-1362.

- 22 . Zohner, J. M., Hatch, R. C., Wilson, R. C., Booth, N. H. and Kitzman, J. V., 1984, Antagonism of Xylazine sedation in steers by doxapram and 4 aminopyridine. Am. J. Vet. Res. 45(12): 2546-2550.

Evaluation of chloral hydrate alone and in combination with Mg sulfate, chlorpromazine or doxapram in goats.

Vesal N.,¹ Moosavi Orimi G.¹

¹Department of Clinical sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz-Iran.

cardiopulmonary and analgesic effects of chloral hydrate alone and in combination with Mg sulfate, chlorpromazine or doxapram were studied in six healthy goats (weighing 28.7 ± 3.5 Kg) at an intervals of 8 days: Group 1, chloral hydrate 5% (IV, to effect); Group 2, chloral hydrate 5% (IV, to effect); Group 3, chlorpromazine (2 mg/kg) followed by chloral hydrate 5% (IV, to

effect); Group 4, chloral hydrate 5% (IV) followed by doxapram (2 mg/kg, IV) 15 minutes later. Chloral hydrate induced deep sedation and recumbency at a dosage of 92.98 ± 2.91 mg/kg. There was a significant reduction in the dosage of chloral hydrate in group 2 and resulted in a significant decrease in arterial blood pressure. Doxapram significantly reduced the duration of recumbency compared to group 1 (37.4 ± 9.21 vs. 73.1 ± 10.2 min). Arterial blood pressure significantly increased following administration of doxapram. Premature ventricular contraction (PVC) was observed in one animal. Muscle relaxation was not complete and analgesia was assessed as poor in all groups. Induction of general anesthesia with chloral hydrate was not successful and one animal died due to drug overdose. The results of this study showed that chloral hydrate (alone or in combination) can provide deep sedation and adequate muscle relaxation in goats but its analgesic effect is poor. Doxapram can be used to reverse chloral hydrate sedation in the goat.

Key Words: Chloral hydrate, Mg sulfate, Chlorpromazine, Doxapram, Goat

