

# بررسی وضعیت و نیمه عمر آنتی بادی مادری علیه بیماری آنفلوآنزای طیور در

## جوجه‌های گوشتی و تخمگذار شهرستان مشهد

دکتر غلامعلی کلیدری<sup>۱</sup> دکتر ناصر هرزندی<sup>۲</sup> دکتر سید رضا دیانت مقدم<sup>۳</sup>

### Evaluation of the half life of maternal antibodies against Avian Influenza (AI) in broiler and layer chicks in Mashhad

Kalidari, G.A.<sup>1</sup>, Harzandi, N.<sup>2</sup>, Dianat Moghadam, S.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University, of Mashhad, Mashhad-Iran. <sup>2</sup>Graduated from the School of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad-Iran. <sup>3</sup>Department of Poultry, Veterinary Organization, Mashhad-Iran.

**Objective:** To evaluate the rate and half life of maternal antibodies against AI in broiler and layer chicks.

**Design:** Prospective longitudinal study.

**Animals:** 400 broiler and layer chicks (0-21 days).

**Procedure:** Samples from chicks in days 0,7,14, and 21. Determination of were taken and antibodies titre were determined by Hemagglutination Inhibition (HI) test using H9N2 strain of AI virus and estimation of half life of the antibodies.

**Statistical analysis:** Analysis of variance, Duncan's multitype sange test.

**Results:** Mean HI titres (log 2) at different sampling intervals in the three groups were: 1) Broiler flock from hens challenged with virus: 4.2, 2.7, 1.5, 0.4, half life of maternal antibodies: 5.5 days. 2) Broiler flock from hens vaccinated against the disease: 7.1, 5.4, 4.1, 2.3, half life of maternal antibodies: 4.5 days. 3) Layer flock: 4, 3.2, 2.7, 2.1 half life of maternal antibodies: 11 days. The half of antibodies in layer flock were significantly longer than broiler flocks and the difference between broiler groups were not statistically significant.

**Clinical implications:** The results indicate that , the suitable time for vaccination of chickens with maternal antibodies in the broiler flocks is at 7 to 14 days of age (depending on their primary Ab titres), and at 14 to 21 days of age for the layer flocks. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 57, 1: 47-50, 2002.*

**Key words:** Avian Influenza, Half life, Maternal immunity, Antibody.

منجر به جدا سازی و شناسایی عامل بیماری گردیده باشد به تابستان ۱۳۷۷ باز می‌گردد. قبل از این تاریخ، تنها گزارش منتشر شده از ایران در رابطه با این بیماری مربوط به تحقیق انجام شده در سال ۱۳۵۳ توسط صمدیه و همکاران می‌باشد که نتایج آن دلالت بر آلودگی ۸ درصد از نمونه‌های سرمی اخذ شده از گله‌های بوقلمون در ایران داشته، در حالی که در تحقیق مذکور هیچ مورد مثبتی از هزار نمونه مورد آزمایش از سرمهای حاصله از واحدهای مرغداری گزارش نگردیده است (۱۰) و اما در سال ۱۳۷۷ شیوع و همه گیری با سویه نه چندان حادی از ویروس عامل بیماری در برخی از نقاط کشور از جمله تهران و استانهای مجاور، خسارات سنگینی بالغ بر میلیاردها تومان بر صنعت مرغداری کشور وارد ساخت. به هر حال سابقه واگیری بیماری در ایران شیوع آنفلوآنزای طیور از نوع بسیار حاد (ناشی از سویه H7) در کشور همسایه پاکستان، باز بودن راههای

هدف: ارزیابی میزان آنتی بادی مادری علیه آنفلوآنزای طیور در جوجه‌ها و تعیین نیمه عمر آنتی بادی مذکور.

طرح: مطالعه آینده نگر طولی.

حیوانات: چهارصد جوجه گوشتی و تخمگذار در سنین ۰ الی ۲۱ روز.

روش: خونگیری از جوجه‌ها در سنین ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز، تعیین تیتراژ آنتی‌بادی (علیه آنفلوآنزای طیور) موجود در نمونه‌های سرمی حاصل از جوجه‌ها در گروههای مختلف به روش HI و با استفاده از آنتی ژن غیر فعال سویه H9N2 و برآورد نیمه عمر آنتی بادی مذکور.

تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز واریانس و آزمون دانکن.

نتایج: میانگین تیتراژهای به دست آمده در زمانهای نمونه‌گیری در گروههای سه گانه مورد نظر در این بررسی به ترتیب عبارت اند از: گله گوشتی با منشای مادران دارای سابقه درگیری ۰/۴، ۰/۱۵، ۰/۲۷، ۰/۴۲ (نیمه عمر آنتی بادی ۵/۵ روز)، گله گوشتی با منشای مادران واکسینه ۰/۵۴، ۰/۴۱، ۰/۲۳ (نیمه عمر آنتی بادی ۴/۵ روز)، گله تخمگذار: ۰/۴، ۰/۳۲، ۰/۲۷، ۰/۲۱ (نیمه عمر آنتی بادی ۱۱ روز). اختلاف بین مقادیر نیمه عمر محاسبه شده مربوط به گله‌های گوشتی و تخمگذار و اختلاف معنی‌دار موجود بین دو گله گوشتی غیر معنی‌دار برآورد گردید. براساس نتایج حاصل از این بررسی تیتراژ آنتی بادی در جوجه‌های گوشتی در روز صفر به طور متوسط ۵/۶ و نیمه عمر آنتی بادی مذکور ۵ روز بوده و در نژاد تخمگذار تیتراژ اولیه ۴ و نیمه عمر آنتی بادی ۱۱ روز بوده است.

نتیجه گیری: با توجه به اطلاعات به دست آمده از این طرح می‌توان گفت که سن مناسب برای واکسیناسیون جوجه‌های حاصل از مادران ایمن در مقابل بیماری آنفلوآنزا در جوجه‌های گوشتی (بسته به میزان تیتراژ اولیه) ۷ الی ۱۴ روزگی و در جوجه‌های تخمگذار ۱۴ الی ۲۱ روزگی می‌باشد. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۱)، دوره ۵۷، شماره ۱، ۵۰-۴۷. واژه‌های کلیدی: آنفلوآنزای طیور، ایمنی مادری، نیمه عمر، آنتی‌بادی.

آنفلوآنزای طیور نوعی بیماری و یا عفونت ویروسی مسری در پرندگان است که دستگاههای تنفس گوارش و اعصاب مرکزی را درگیر می‌کند. سویه‌های مختلف ویروس عامل این بیماری، درجات متفاوتی از حدت و شدت ضایعات را نشان می‌دهند به طوری که برخی تحت سویه‌های حاد به واسطه درگیری و بیماریزایی شدید، تلفات و خسارات بسیار هنگفتی را در گله‌های مبتلا ایجاد می‌کنند. به طور کلی ویروسهای آنفلوآنزا در سه تیپ A,B,C طبقه بندی شده‌اند، تیپهای B,C مختص انسان بوده ولی تیپ A ویروس عامل اغلب موارد همه‌گیری در طیور و دامها (بستانداران) و نیز باعث درگیری و مرگ میلیونها انسان در قرن حاضر بوده است. به سبب زیانهای فراوان و خسارات بسیار سنگین ناشی از این بیماری در صنعت طیور بویژه در دو دهه اخیر از یکسو و توان بالقوه ویروس در تغییر خصوصیات آنتی ژنیکی و احتمال وقوع موارد اپیدمی و پندمی در جمعیتهای انسانی (ناشی از این خصوصیت ویروس) از سوی دیگر، بحث کنترل و پیشگیری در برخورد با این بیماری در سالهای اخیر مورد توجه ویژه و جدی بوده است (۱۱، ۸، ۴). در ایران سابقه مطالعه و تحقیقات پیرامون آنفلوآنزای طیور که

(۱) گروه آموزشی دام و طیور دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد - ایران.

(۲) دانش آموزانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد - ایران.

(۳) اداره کل دامپزشکی استان خراسان، مشهد - ایران.



جدول ۱- دفعات نمونه گیری و تعداد نمونه‌ها.

نوبت ۱ (روز ۰-۰۰)	نوبت ۲ (روز ۷)	نوبت ۳ (روز ۱۴)	نوبت ۴ (روز ۲۱)
گله جوجه گوشتی A (با منشأ مادران دارای سابقه درگیری)	۳۰ عدد	۳۰ عدد	۳۰ عدد
گله جوجه گوشتی B (با منشأ مادران واکسینه علیه بیماری)	۳۰ عدد	۳۰ عدد	۳۰ عدد
گله جوجه تخمگذار	۴۰ عدد	۴۰ عدد	۴۰ عدد

ورود ویروس از نقاط آلوده دنیا و بالاخره همان طور که ذکر شد ماهیت تغییر پذیری ویروس، همگی مؤید خطر بالقوه و مستمری است که صنعت مرغداری کشور را تهدید می‌کند (۳). در زمینه کنترل و پیشگیری از وقوع این بیماری، در کنار رعایت مواردی چون اعمال قرنطینه در واحدهای درگیر، به حداقل رساندن تماس پرندگان مهاجر آبری (به عنوان مخزن اصلی بیماری) با طیور و سایر موارد مدیریتی، انجام واکسیناسیون نیز توصیه گردیده است (۷، ۵، ۱). در بحث واکسیناسیون آنچه حایز اهمیت است تعیین تیتراژ آنتی‌بادی مادری در گله‌های مورد نظر می‌باشد. با توجه به سابقه بسیار اندک موضوع در ایران و نبود پیشینه تحقیق در این رابطه (حداقل در سطح منطقه خراسان) هدف از مطالعه حاضر تعیین و ارزیابی میزان آنتی‌بادی مادری در جوجه‌ها بر علیه بیماری آنفلوآنزا و نیز سنجش و برآورد نیمه عمر آنتی‌بادی مذکور به منظور بررسی وضعیت ایمنی جوجه‌ها و یافتن زمان مناسب برای واکسیناسیون است.

### مواد و روش کار

در این بررسی جوجه‌های مورد آزمایش از دو گله مادر گوشتی و یک گله مادر تخمگذار انتخاب شدند. از هر گله ۴ نوبت و مجموعاً ۴۰۰ نمونه خون اخذ گردید (جدول ۱). منشأ گله گوشتی اول (A) مادران دارای سابقه درگیری با ویروس و گله گوشتی دوم (B) از مادران واکسینه علیه بیماری بودند و واکسیناسیون با فاصله زمانی ۸ ماه قبل از نوبت اول نمونه‌گیری و با استفاده از واکسن کشته صورت گرفته بود گله پرورش جوجه تخمگذار نیز از مرغان مادری منشأ گرفته بودند که به فاصله ۸ ماه قبل از نوبت اول نمونه‌گیری بیماری گشته بودند.

جدول ۲- گله گوشتی A (با منشأ مادران دارای سابقه درگیری با ویروس).

لگاریتم ۲	فاقد تیتراژ	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	تعداد نمونه	میانگین حسابی
		۱/۲	۱/۴	۱/۸	۱/۱۶	۱/۳۲	۱/۶۴	۱/۱۲۸	۱/۲۵۶		
نوبت اول (روز ۰)				۹	۱۱	۶	۲	۲		۳۰	۴/۲
نوبت دوم (روز ۷)		۳	۱۰	۱۰	۷					۳۰	۲/۷
نوبت سوم (روز ۱۴)	۲	۱۴	۱۰	۴						۳۰	۱/۵
نوبت چهارم (روز ۲۱)	۱۹	۱۰	۱							۳۰	۰/۴

جدول ۳- کاهش تیتراژ گله گوشتی A

میانگین	هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	میزان افت تیتراژ در هفته (کاهش تیتراژ در فواصل نمونه‌گیری)
۱/۲۶	۱/۱	۱/۲	۱/۵	۰/۱۸ (۱/۲۶ : ۷ = ۰/۱۸)
			۰/۱۸	میانگین کاهش تیتراژ در روز
			۵/۵۵ روز	نیمه عمر آنتی‌بادی HI

نمونه‌گیری: خونگیری در نوبتهای اول و دوم (روزهای ۰ و ۷) از طریق گردن جوجه‌ها و در نوبتهای سوم و چهارم (روزهای ۱۴ و ۲۱) از طریق ورید زیر بال (Wing vein) صورت پذیرفت. نمونه‌گیری در نوبت اول یا روز صفر در محل هچری مؤسسات مرغ مادر و در نوبتهای بعدی در فارمهای پرورش جوجه‌ها صورت می‌گرفت. پس از اخذ نمونه‌ها در هر نوبت سرمهای حاصل با استفاده از آنتی ژن AI سویه H9N2 (آنتی ژن مذکور غیر فعال شده با فرمالین بوده و توسط جهاد دانشگاهی دانشکده دامپزشکی تهران تولید و عرضه گردیده بود). و نیز سوسپانسیون ۱ درصد گلبول قرمز مورد آزمایش HI قرار می‌گرفتند. لازم به یادآوری است که قبل از هر نوبت آزمایش، جهت تعیین تیتراژ آنتی ژن موجود (حداکثر رقتی از آنتی ژن که باعث هم‌آگلوتیناسیون می‌گردد) آزمایش HA صورت می‌پذیرفت و سپس آزمایش HI با استفاده از غلظت حاوی ۴ واحد هم‌آگلوتینه‌کننده از آنتی ژن انجام می‌گرفت (۲). پس از هر نوبت آزمایش، میانگین تیتراژها به دست آمده از نمونه‌ها محاسبه و در فرمهای مخصوص ثبت می‌گردید. بعد از آزمایش نوبت چهارم در سن ۲۱ روزگی با محاسبه میانگین میزان کاهش تیتراژ در فواصل نمونه‌گیری، نیمه عمر آنتی‌بادیهای مادری در جوجه‌ها علیه بیماری آنفلوآنزای طیور ناشی از سویه H9N2 ویروس تخمین زده می‌شد.

### نتایج

نتایج حاصل از آزمایشات HI را بر روی نمونه‌های سرمی گله‌های سه گانه مورد نظر در این تحقیق می‌توان به این صورت خلاصه نمود که میانگین تیتراژهای سرمی مربوط به گله گوشتی A با متوسط کاهش برابر با ۱/۲۶ از میزان  $\log_2: 4/2$  در نوبت اول نمونه‌گیری (روز صفر) به  $\log_2: 0/4$  در نوبت چهارم (روز ۲۱) تنزل پیدا کرد (جدول ۲ و ۳).

میانگین تیتراژهای سرمی مربوط به گله گوشتی B با متوسط کاهش برابر ۱/۶ از میزان  $\log_2: 7/1$  در نوبت اول نمونه‌گیری (روز صفر) به  $\log_2: 2/3$  در نوبت چهارم (روز ۲۱) تنزل پیدا کرد (جدول ۳ و ۴).

در همین ارتباط میانگین تیتراژهای سرمی مربوط به گله تخمگذار (پولت) با متوسط کاهش برابر ۶۳ درصد از میزان  $\log_2: 4$  در نوبت اول نمونه‌گیری (روز صفر) به  $\log_2: 2/1$  در نوبت چهارم (روز ۲۱) تنزل پیدا نمود (جدول ۶ و ۷).



جدول ۴ - گته گوشتی B (با منشأ مادران واکسینه علیه بیماری).

میانگین حسابی	تعداد نمونه	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	فاقد تیتراژ	لگاریتم ۲
		۱/۲۵۶	۱/۱۲۸	۱/۶۴	۱/۳۲	۱/۱۶	۱/۸	۱/۴	۱/۲		رقت
۷/۱	۳۰	۸	۱۸	۴							نوبت اول (روز ۰)
۵/۴	۳۰		۳	۱۰	۱۴	۳					نوبت دوم (روز ۷)
۱/۴	۳۰				۷	۱۹	۴				نوبت سوم (روز ۱۴)
۲/۳	۳۰						۱	۱۱	۱۴	۴	نوبت چهارم (روز ۲۱)

جدول ۵ - کاهش تیتراژ گله گوشتی B.

میانگین حسابی	هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	میزان افت تیتراژ در هفته (کاهش تیتراژ در فواصل نمونه گیری)
۱/۶	۱/۸	۱/۳	۱/۷	
			۰/۲۲	میانگین کاهش تیتراژ در روز
			۴/۵۴ روز	نیمه عمر آنتی بادی HI

جدول ۶ - گله تخمگذار (بولت).

میانگین حسابی	تعداد نمونه	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	فاقد تیتراژ	لگاریتم ۲
		۱/۲۵۶	۱/۱۲۸	۱/۶۴	۱/۳۲	۱/۱۶	۱/۸	۱/۴	۱/۲		رقت
۴/۲	۳۰				۱۲	۱۸	۸	۲			نوبت اول (روز ۰)
۲/۷	۳۰				۲	۱۵	۱۶	۶	۱		نوبت دوم (روز ۷)
۱/۵	۳۰					۱۰	۱۴	۱۲	۲	۲	نوبت سوم (روز ۱۴)
۰/۴	۳۰					۱	۱۳	۱۶	۹	۱	نوبت چهارم (روز ۲۱)

جدول ۷ - کاهش تیتراژ گله تخمگذار.

میانگین حسابی	هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	میزان افت تیتراژ در هفته (کاهش تیتراژ در فواصل نمونه گیری)
۰/۶۳	۰/۱۶	۰/۵	۰/۸	
			۰/۰۹	میانگین کاهش تیتراژ در روز
			۱۱ روز	نیمه عمر آنتی بادی HI

بحث

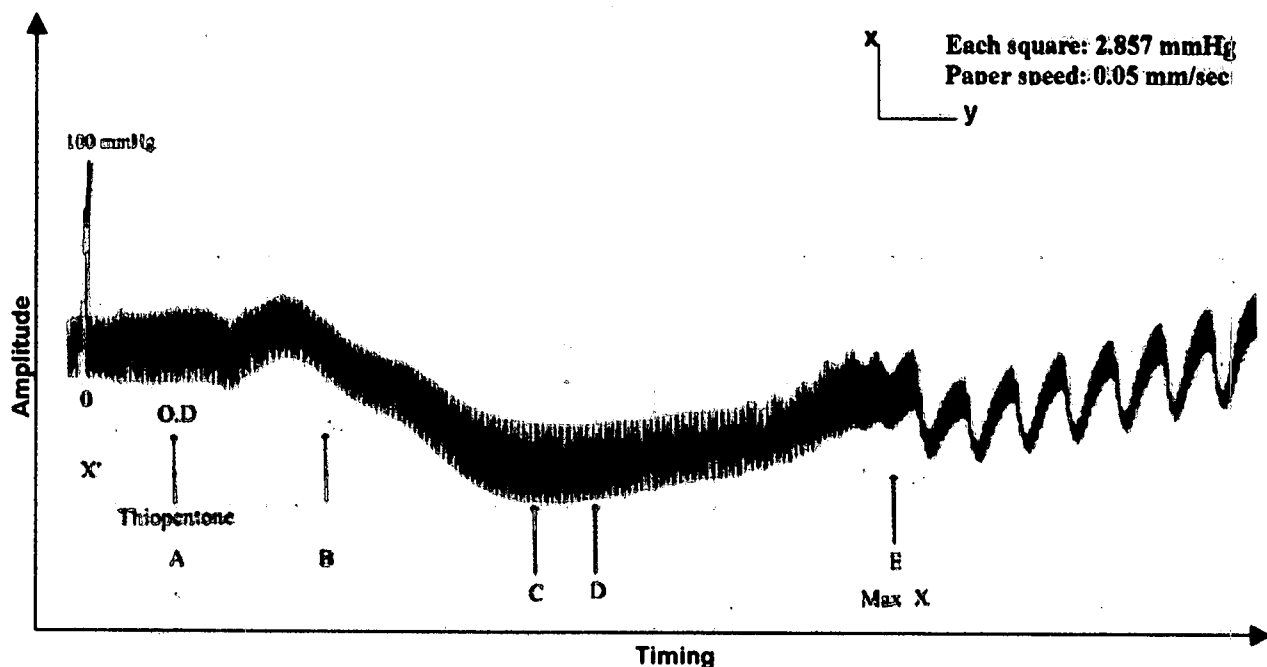
حدود سه هفته دوام داشته و در هفته سوم به کمترین مقدار خود می‌رسد. اگر چه برای تعیین زمان حساسیت جوجه‌ها و انجام اولین واکسیناسیون نیاز به تحقیقات بیشتر از جمله مواجه کردن جوجه‌ها با ویروس AI در زمانهای مختلف می‌باشد تا این نکته مشخص گردد که چه تیتراژی می‌تواند جوجه‌ها را در مقابل سویه ویروس موجود محافظت نماید ولی به طور کلی می‌توان گفت که در نزادهای گوشتی، جوجه‌های حاصل از مادران ایمن تا ۲ هفته دارای میزان مناسب آنتی بادی هستند.

نتایج به دست آمده از نژاد تخمگذار نشان می‌دهد که تیتراژ مادری جوجه‌ها به طور متوسط ۴ بوده ولی نیمه عمر آنتی بادی ۱۱ روز می‌باشد. با توجه به نیمه عمر آنتی بادی در جوجه‌های تخمگذار می‌توان گفت که جوجه‌های حاصل از مادران ایمن تا حدود ۳ هفتهگی دارای تیتراژ مادری مناسب هستند.

از موارد مهم و قابل توجه در نتایج و اطلاعات به دست آمده در این طرح می‌توان به بالا بودن نیمه عمر محاسبه شده برای آنتی بادیهای مادری در جوجه‌های تخمگذار، در مقایسه با جوجه‌های گوشتی اشاره کرد. مطالب فوق با نتایج به دست آمده از برخی تحقیقات مشابه در رابطه با سایر بیماریهای ویروسی در ماکیان

ایمنی مادری حاصل از انتقال آنتی بادیها از طریق زرده تخم مرغ به جنینهای در حال رشد، عامل اصلی در مصونیت جوجه‌ها در مقابل بسیاری از بیماریهای ویروسی و باکتریایی در روزهای اول زندگی است. بسته به میزان ایمونوگلوبولینهای انتقال یافته که عمدتاً از نوع IgG می‌باشند (۹)، قدرت و طول مدت ایمنی حاصل متفاوت خواهد بود. نکته بسیار مهم دیگر در این رابطه، مسئله تداخل ایمنی مادری با ایمنی حاصل از واکسیناسیون است به این معنی که در صورت عدم رعایت زمان صحیح واکسیناسیون اولیه در جوجه‌ها، کارایی ایمنی مادری و مصونیت مورد انتظار از کاربرد واکسن هر دو دچار نقصان و اختلال خواهند شد. لذا دانستن نیمه عمر آنتی بادیهای مادری بر علیه بیماریهای مختلف در تعیین زمان مناسب برای واکسیناسیون جوجه‌ها ضروری می‌نماید. در این بررسی تیتراژ آنتی بادی به طور مادری جوجه‌های گوشتی علیه آنفلوآنزای طیور (AI) به طور متوسط ۵/۶ و نیمه عمر آنتی بادی به طور متوسط ۵ روز محاسبه گردیده، لذا می‌توان گفت در صورتی که گله‌های مادر گوشتی با ویروس AI مواجه شده یا واکسن دریافت کرده باشند جوجه‌های حاصل از آنها دارای تیتراژ آنتی بادی بوده که این تیتراژ





تصویر ۱- اثرات میزان اضافی تیوپنتال سدیم بر روی فعالیت قلب و عروق در سگ. (X<sup>1</sup>: نوار فشار خون در بیهوشی عادی (کنترل)، A: زمان تزریق دز اضافی تیوپنتال سدیم، B: زمان افت فشار خون، C: حداکثر افت فشار خون، D: زمان تزریق هپتامینول، E: حداکثر افزایش فشار خون بعد از تزریق هپتامینول.

### نتایج

در این بررسی بعد از ثبت پارامترهای اولیه بعد از گذشت ۱۰ دقیقه از بیهوش شدن سگها، افت شدید فشار خون با تزریق وریدی مقادیر اضافی تیوپنتال سدیم به (میزان  $1/189 \pm 22/49$  میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) ایجاد گردید. اثرات تزریق وریدی هپتامینول (به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در حالت ضعیف شدن شدید میوکارد قلبی مورد بررسی قرار گرفت. تیوپنتال سدیم به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله بیهوشی مؤثر و مفیدی را در تمام سگها ایجاد کرد، به طوری که با شل شدن کامل فک و از بین رفتن رفلکسهای حنجره و حلق، لوله گذاری به راحتی انجام شد. تزریق مقادیر اضافی تیوپنتال سدیم کاهش معنی دار فشار خون را در مقایسه با فشار پایه ایجاد کرد. حداکثر افت فشار خون در  $1/2 \pm 14/8$  ثانیه بود که به ثبت رسید (تصویر ۱). در گروه اول کاهش فشار سیستولیک به میزان  $1/65 \pm 66/55$  میلیمتر جیوه و فشار دیاستولیک  $2/12 \pm 76/5$  میلیمتر جیوه و میانگین فشار خون  $2/15 \pm 72/24$  میلیمتر جیوه در مقایسه با پارامترهای اولیه معنی دار بود. کاهش ضربان قلب نیز بعد از تزریق مقادیر زیاد تیوپنتال سدیم به طور معنی داری ( $P < 0.05$ ) ثبت گردید (تصویر ۲).

در حین بیهوشی به دلیل افت فشار خون، مردمک کاملاً باز و گشاد شده بود. افزایش معنی دار گلوکز ( $P < 0.05$ )، تغییرات جزئی غیر معنی دار هموگلوبین، PVC، پروتئین، WBC و درجه حرارت بدن ثبت گردید. در گروه اول به دلیل عدم استفاده از داروهای محرک قلبی، تنفسی و کاهش شدید فشار خون تمام حیوانات این گروه در عرض  $1/35 \pm 3/2$  دقیقه تلف شدند و با توجه به استفاده از تنفس مصنوعی و ماساژ به دلیل هیپوکسی شدید مغزی پاسخ مثبتی مشاهده نگردید.

در صورتی که در گروه دوم افت فشار سیستولیک  $59/64 \pm 1/65$  میلیمتر جیوه و افت فشار دیاستولیک  $2/34 \pm 63/27$  میلیمتر

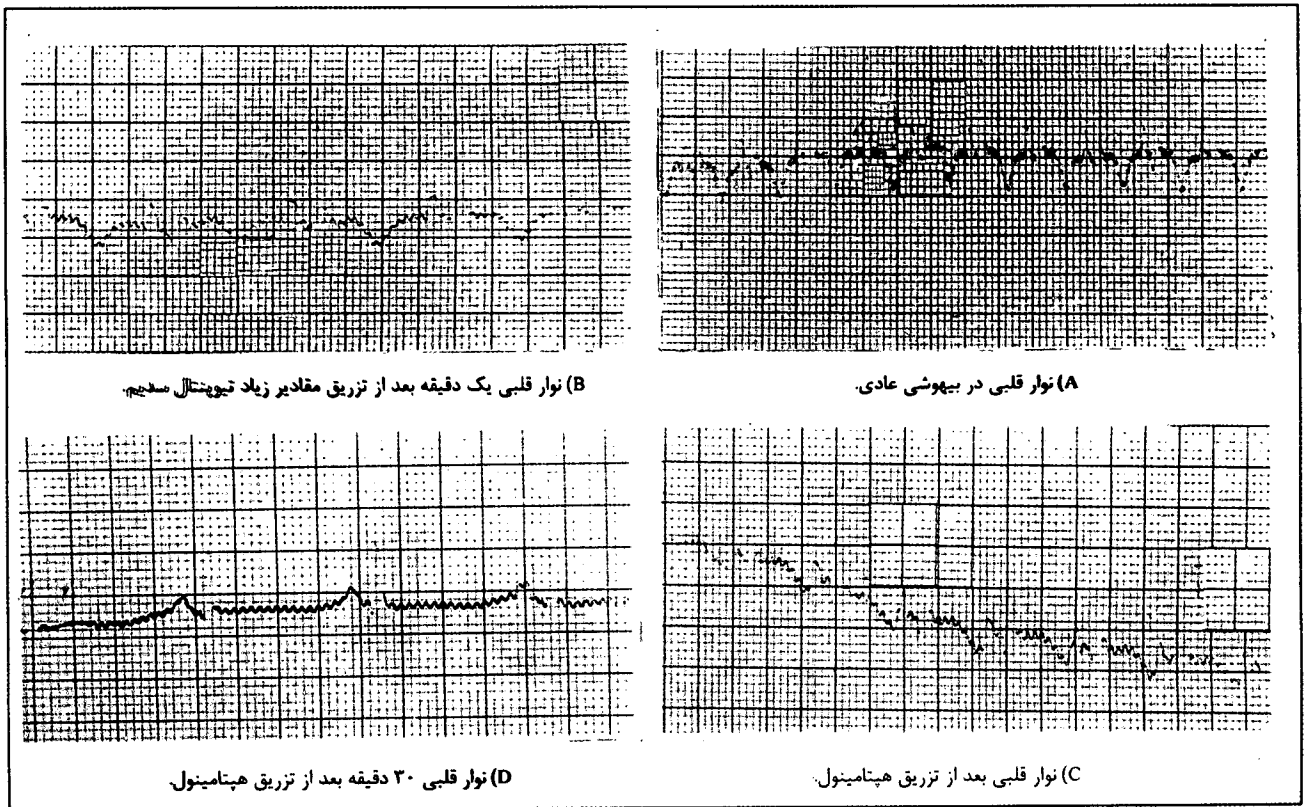
### مواد و روش کار

این مطالعه روی ده قلابه سگ نر بالغ بالای یکسال سن سالم و وزن  $22/5 \pm 31/24$  کیلوگرم که به دو گروه ۵ تایی (گروه کنترل و گروه شاهد) تقسیم شدند، انجام گرفت. به تمام سگها ۲۴ ساعت قبل از آزمایش پرهیز غذایی داده شد. جهت بررسی اثرات هپتامینول (۵ گرم) (Diprophyling)، (۵ گرم) ("Frecardyl": Heptaminol base)، (۵ گرم) Vetoquinol S.A. Magnyvernois. 70200 Lure. France) سگها در ابتدا با استفاده از تیوپنتال سدیم ۵ درصد به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه تجویز وریدی بیهوش شده و سپس لوله گذاری نای انجام شد.

جهت ثبت تغییرات فشار خون از کاتتر متصل به شیر سه راهی که به داخل شریان کاروتید چپ هدایت شده بود که از طریق ترانس دیوسر به دستگاه فیزیوگراف متصل بود استفاده گردید. دستگاه فیزیوگراف جهت ثبت فشار خون بین صفر الی ۱۰۰ میلیمتر جیوه تنظیم گردید. ثبت ضربان و تغییرات آن با استفاده از دستگاه الکتروکاردیوگرام انجام شد.

خون ورید وداج جهت اندازه گیری هموگلوبین، گلوکز، WBC و PCV، پروتئین در فواصل معین تهیه شد. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه از تثبیت موقعیت قلبی، عروقی، تنفسی و استاندارد شدن پارامترهای اولیه، اختلالات قلبی و عروقی با تزریق تیوپنتال سدیم ۵۰ درصد به میزان ۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از راه تجویز وریدی، کاهش شدید فشار خون به میزان ۴۰ درصد ایجاد گردید. بعد از گذشت یک دقیقه و ثبت افت فشار خون، هپتامینول به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت وریدی تزریق گردید. با گرفتن رفلکسهای قرنیهای - پلک، ناحیه حلق، درد با فرو بردن سوزن، میزان شل شدگی دست و پا و ثبت تعداد تنفس و تغییرات فشار خون در فواصل ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه، تمام پارامترها گردید. ارزشهای عددی حاصله با استفاده از آزمون Student "t" و در سطح ( $P < 0.05$ ) به محک آماری زده شدند.





تصویر ۲- اثرات تیوپنتال سدیم و هپتامینول روی ضربان و ریتم قلبی.

جدول ۱- اثرات تزریق وریدی هپتامینول (۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بعد از ایجاد اختلالات قلبی و عروقی در گروه آزمایش

Glucose	Blood protein	WBC	PCV	Hb	زمان (دقیقه)
$97.3 \pm 9.02$	$5.47 \pm 0.17$	$5.11 \pm 0.24$	$41.4 \pm 1.33$	$14.4 \pm 0.66$	۰
$100.32 \pm 6.157$	$5.68 \pm 0.158$	$5.10 \pm 0.32$	$45.6 \pm 3.97$	$14.95 \pm 1.33$	۵
$125.6 \pm 7.22$	$5.62 \pm 0.24$	$4.78 \pm 0.38$	$45.4 \pm 4.68$	$14.95 \pm 1.33$	۱۰
$106.7 \pm 6.76$	$5.62 \pm 0.30$	$4.84 \pm 0.37$	$45.2 \pm 4.6$	$14.6 \pm 1.44$	۱۵
$106.6 \pm 6.44$	$5.52 \pm 0.26$	$4.97 \pm 0.33$	$43.4 \pm 4.47$	$14.35 \pm 1.34$	۳۰
$106 \pm 9.723$	$5.58 \pm 0.24$	$5.04 \pm 0.25$	$44.4 \pm 5.01$	$14.35 \pm 1.34$	۴۵
$108.6 \pm 7.20$	$5.25 \pm 0.25$	$5.09 \pm 0.37$	$44.6 \pm 4.59$	$14.9 \pm 1.49$	۶۰
S ( $P < 0.05$ )	NS	S ( $P < 0.05$ )	NS	NS	Statistical analysis

ضربان قلب و فشار خون از نظر آماری کاملاً معنی دار بود و تا دقیقه ۶۰ مشاهدات بالینی همچنان باقی ماند. تغییرات جزئی در PCV، هموگلوبین، پروتئین تام، درجه حرارت بدن و تعداد تنفس چندان معنی دار نبود ولی افزایش گلوکز در طول مدت مشاهدات بالینی همچنان به طور معنی داری بالا بوده و تا زمان ۶۰ دقیقه باقی ماند (جدول ۱).

### بحث

هدف اصلی در این مطالعه بررسی اثرات بعضی از داروهای محرک سیستمهای قلبی و تنفسی در شرایط تضعیف شدید این سیستمها بوده است. این حالت تضعیف به صورت تجربی با تزریق تیوپنتال سدیم ایجاد گردید. تمام حیوانات با استفاده از تیوپنتال سدیم ۵ درصد بیهوش شدند و به مدت ۱۰ دقیقه تحت کنترل و ثبت پارامترهای پایه قرار گرفتند. میزان تزریقی تیوپنتال سدیم ۲۰

جیوه و کاهش میانگین فشار خون به میزان  $61/28 \pm 1/24$  میلیمتر جیوه بود. اثرات مثبت این دارو در افزایش فشار خون روی قلب و عروق بعد از گذشت  $15/02 \pm 2/2$  ثانیه شروع شد و در عرض  $22/8$  ثانیه به حداکثر رسید (تصویر ۱)، که منجر به تنگ شدن مردمک چشم گردید. اثرات مثبت هپتامینول منجر به افزایش  $39/96 \pm 1/33$  میلیمتر جیوه در فشار سیستولیک و  $39/99 \pm 1/43$  میلیمتر جیوه در فشار دیاستولیک و  $39/97 \pm 1/12$  میلیمتر جیوه در میانگین فشارخون شد (تصویر ۱). تنگی مردمک در دقیقه ۱۷ بعد از تزریق هپتامینول کاملاً مشخص بود و تا دقیقه ۶۰ مشاهدات بالینی مردمک کاملاً عادی شده بود. تمام رفلکسهای کره چشم حالت طبیعی خود را پیدا کرده بودند و افزایش معنی دار ضربان قلب در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق هپتامینول به طور چشمگیری مشخص بود که تا دقیقه ۶۰ مشاهدات بالینی همچنان در حد بالایی باقی ماند (تصاویر ۲ و ۳). این افزایش



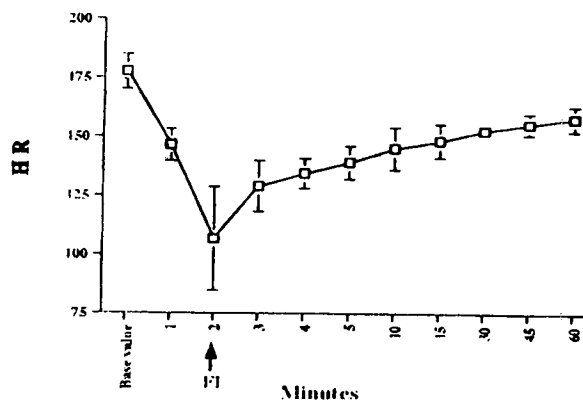
ایجاد می‌گردد (۱۰). در این مطالعه نیز همین روند تغییرات مشاهده گردید. به طور کلی اثر تضعیفی تیوپنتال سدیم روی سیستم اعصاب مرکزی، عضله قلب و فشار خون که منجر به هیپوکسی شدید گشته و وخامت وضعیت دام را فراهم می‌سازد. در این بررسی بعد از کاهش میانگین فشار خون که با تزریق میزان اضافی تیوپنتال سدیم ایجاد گردید، تزریق وریدی هپتامینول به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موثر و مفید واقع شد. زیرا که این دارو جزء داروهای سمپاتومیمتیک بوده و به طور غیر مستقیم با اثر روی سیستم آدرنرژیک موجب تحریک در اعضای مختلف بدن از جمله عضله قلب می‌گردد. دارویی شبیه به هپتامینول مانند مفنترامین با داشتن چنین خصوصیتی منجر به افزایش مقاومت سطحی در بیماران بیهوش شده و کاهش مقاومت در بیماری‌هایی که در شوک هستند می‌شود (۱۱، ۱۲). با توجه به اثر افزایش فشار خون این دارو که منجر به افزایش قدرت انقباضی عضله قلب می‌شود، اثرات قلبی و عروقی آن در عرض  $2/2 \pm 15/02$  ثانیه بعد از تزریق شروع شده و گشادی مردمک در عرض ۱۷ دقیقه بعد از تزریق به حالت طبیعی بازگشته و در عرض ۵ دقیقه فشار خون تغییر یافته و نزدیک به میزان پایه‌ای گردید. این تغییرات مثبت در پارامترهای حیاتی در اثر تزریق هپتامینول بخصوص در راستای افزایش فشار خون و برگرداندن رفلکسهای عصبی مؤثر و مفید بوده است و حساسیت و تحریک پذیری میوکارد مشاهده نگردید. هپتامینول نیز منجر به افزایش گلوکز و ایجاد حالت هیپرگلیسمی در طول مدت مشاهدات بالینی شد (۴). این حالت با تشریح اپی نفرین که خود منجر به گلیکوژنولیز در کبد و عضلات اسکلتی می‌گردد، ایجاد شده که این تغییرات عمده در افزایش فشار خون و ضربان قلب در حفظ حیات دام بسیار مفید و مؤثر واقع شده است. این دارو با توجه به اثر افزایش فشار خون در شرایطی که ایست قلبی و تنفسی و هیپوکسی شدید ایجاد می‌شود، توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

مؤلفین صمیمانه از حسن نیت اعضای محترم شورای پژوهشی گروه، دانشکده دامپزشکی و دانشگاه تهران در راستای تصویب و تأیید و حمایت مالی این طرح تشکر می‌نمایند.

### References

1. Bendixen, H.H. and Laver, M.B. (1992): Circulatory effects of thiopental sodium in dogs. *Anesth and Analg, Current Researches*, 41: 674-684.
2. Booth, N.H. (1988): Intravenous and other parenteral anaesthetics and stimulants. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Eds, Booth, N.H. and Mc Donald, J.E, 5<sup>th</sup> ed. The Iowa State University Press. Ames, Iowa, USA. PP: 212-274 and 396-405.
3. Dundee, J.W. (1996): Thiopentone and other thiobarbiturates. Livingstone, Edinburgh, London, PP: 71-82.
4. Hellerstein, H.K. and Brofman, B.L. and Caskey, W.H. (1952): Shock accompanying myocardial infarction: treatment with pressor amines. *Am. Heart. J.* 44: 407-427.
5. Lumb, W.V. and Jones, E.W. (1984): The barbiturates In: *Veterinary Anaesthesia*. 2<sup>nd</sup> ed. Lea



تصویر ۳- میانگین (Mean ± SD) تعداد ضربان قلب در حالت عادی و متعاقب تزریق وریدی مقادیر زیاد تیوپنتال سدیم و هپتامینول در گروه آزمایش.

میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود که جهت القاء و ایجاد بیهوشی مؤثر واقع شد. تزریق تیوپنتال سدیم منجر به افزایش ضربان قلب و کاهش بازده قلب بدون تأثیر روی فشار خون می‌گردد (۲). نتایج مشابهی نیز در انسان و در گوشتخواران گزارش شده است (۱،۳). کاهش فشار خون به میزان ۴۰ درصد بعد از تزریق تیوپنتال سدیم در سگهای نژاد گری هوند به ثبت رسیده است (۱۲). در صورتی که بعد از ۵ دقیقه بعد از تزریق تیوپنتال سدیم این افت فشار خون مجدداً افزایش پیدا می‌نماید و به حد طبیعی می‌رسد. در این بررسی در اثر تزریق تیوپنتال سدیم آریتمی مشاهده نگردید و مغایر با گزارش به ثبت رسیده است که بروز آریتمی را نیز از عوارض تیوپنتال سدیم در بیش از ۴ درصد از سگها گزارش داده‌اند (۷).

در سیستم عروقی سیستم اعصاب رگها بیشتر به غلظت دارویی باریتوراتها تا میزان کل تزریقی این داروها حساس می‌باشند (۲). در نتیجه تزریق وریدی و سریع میزان معمول باریتوراتها منجر به کاهش شدید و موقت فشار خون می‌شود. باریتوراتها از داروهای تزریقی هستند که منجر به ضعف شدید میوکارد و مانع انتقال جریان عصبی در عقده‌های عصبی شده که نتیجتاً منجر به کاهش شدید فشار خون و هیپوکسی بافتی می‌گردد. به میزان ۱/۲۵ برابر تیوپنتال سدیم تزریق شده جهت بیهوشی مجدداً تزریق شد و فشار خون به طور معنی داری کاهش پیدا کرد. این نشان می‌دهد که ۱/۲۵ برابر میزان عادی تیوپنتال سدیم جهت ایجاد کاهش فشار خون نیاز بوده که با گشاد شدن سریع مردمک و کاهش شدید فشار خون همراه می‌باشد (۸،۹).

با توجه به اینکه کاهش معنی‌دار میانگین فشار خون در اثر تیوپنتال سدیم ایجاد می‌شود، نشان دهنده آن است که مکانیسم خود تنظیمی مختل شده و چندان فعال نمی‌باشد و فشار نسبی اکسیژن شریانی و دی اکسید کربن شریانی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. به دلیل خوابیدن جانی حیوان اختلالاتی در پخش خون ریوی ایجاد شده که عامل مهمی نیز در هنگام بیهوشی به حساب می‌آید و شرایط دام وخیمتر می‌گردد. با توجه به تزریق تیوپنتال سدیم که منجر به کاهش قدرت انقباضی عضله گشته که نتیجتاً میزان خون برگشتی به قلب نیز کاهش پیدا کرده به طوری که زمان بیشتری خون در وریدها باقی می‌ماند و اکسیژن بیشتری از آن استخراج می‌گردد. با توجه به نامتعادل بودن میزان پخش اکسیژن جذب شده خون شریانی که متعاقباً کاهش پیدا نموده و هیپوکسی حاد شریانی



- and Feliger, Philadelphia, USA. PP: 279-306, 521-565.
6. Mildstein, B.B. (1961): Cardiac resuscitation. *Brit. J. Anaesth.* 33: 498-515.
  7. Pedersoli, W. M. and Brown, M. K. (1973): A new approach to the etiology of arrhythmogenic effects of thiamylal sodium in dogs. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 6, 68: 1286-1296.
  8. Peshin, P.K. (1986): Studies on the management of cardiopulmonary dysfunction due to thiopental anaesthesia in the bovine. PhD. dissertation, Haryana Agricultural University. Hissar, India, PP: 99-114.
  9. Ross, J.N. and Breznock, E, M. (1981): Resuscitation. In: *Veterinary Critical Care*. Eds. Sattler, F. P. Knowli R.P. and Whittick, W.G, Lea and Febiger, Philadelphia. USA, PP: 435-466.
  10. Singh, J., Singh, A.P. and Peshin, P.K. (1985): Systemic and organ effects of thiopental sodium on oxygen environment and acid-base status of calves. *Indian. J. Anim, Sci.* 55: 410-414.
  11. Udhoji, V. N. and Weil, M.H. (1965): Vasodilator action of a pressor amine mephentrmine (Wymaine) in circulatory shock. *Am. J. Cardiol.* 16, 841-846.
  12. Vickers, M.D. Wood-Smith, F.G. and Stemart, H.C. (1978): *Drugs in Anaesthetic practice*. 5th ed. Butter Worth & Co., London, UK, PP: 337-417.



