

مطالعه اثرات آرامبخشی، قلبی، ریوی و همودینامیک ترکیب دتومیدین و دیازپام در گوسفند

دکتر اسداله کریمان* دکتر داود شریفی* دکتر ایرج نوروزیان*

خلاصه :

دتومیدین هیدروکلراید داروی جدیدی است که اخیراً ساخته شده و وارد بازار گردیده است. این دارو جزء داروهای آگونیست گیرنده‌های آلفا دو آدرنژیک بوده و دارای خاصیت تسکین می‌باشد. اثرات تسکینی، قلبی عروقی و همودینامیک این دارو در دام‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر به بررسی اثرات توأم دو داروی دتومیدین و دیازپام پرداخته شده است. دتومیدین هیدروکلراید و دیازپام به ترتیب با دوزهای $9.1/8 \pm 6/26$ میکروگرم و 0.74 ± 0.2 میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به پنج رأس گوسفند با وزن بین ۳۰ تا ۶۰ کیلوگرم (میانگین $49/9 \pm 10/32$ کیلوگرم) به صورت داخل وریدی و همزمان تزریق گردید.

اثرات تسکینی و آرامبخشی، قلبی عروقی، تنفسی و تغییرات خونی این ترکیب دارویی شامل ضربان قلب، میانگین فشار خون، فشار سیستولیک، فشار دیاستولیک، فشار وریدی مرکزی، تعداد تنفس، درجه حرارت، الکتروکاردیوگرام، گازهای خون، pH و بیکرینات قبل از تزریق داروها و در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق با استفاده از تکنیک‌های استاندارد مورد ارزیابی قرار گرفت. اندازه‌گیری میزان PCV، هموگلوبین، گلوکز، BUN، کراتینین، پروتئین تام، سدیم، پتاسیم، کلسیم نیز با استفاده از خون وریدی انجام شد. تزریق همزمان این دو دارو باعث ایجاد حالت آرامبخشی در تمام گوسفندان گردید به طوری که اثرات حاصل از مدت زمان تسکین مؤثر باعث کاهش موقتی اما معنی‌دار فشار خون و برادری‌کاردی و متعاقباً تکیکاردی گردید. رفلکس‌های حلق و حنجره طوری کاهش یافته بود که امکان لوله‌گذاری داخل نایی را فراهم می‌کرد. تغییرات الکتروکاردیوگرام گذرا بوده و فشار نسبی اکسیژن‌گاز کرنیک شریانی تغییرات معنی‌داری را نشان نداد. سایر پارامترهای خونی به جز بیکرینات تغییر معنی‌داری نشان نداد. در مجموع یافته‌های حاصل از این بررسی ترکیب دو داروی فوق را به منظور ایجاد حالت تسکینی در گوسفند خوبه توجیه نمود و اثرات جانبی این ترکیب دارویی نیز در حد قابل قبولی بوده و هیچگونه خطری برای حیوان ایجاد نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی : دتومیدین، دیازپام، همودینامیک قلبی - عروقی، گوسفند

مقدمه :

گزیلازین هیدروکلراید یک داروی آگونیست گیرنده‌های آلفا دو آدرنژیک بوده و دارای خاصیت تسکینی، شل‌کنندگی عضلات و کاهش‌دهنده فشار خون می‌باشد و اثرات این دارو در دام‌های مختلف

دتومیدین هیدروکلراید یکی از داروهای مشابه کلونیدین بوده که در سال ۱۹۸۶ در شرکت فارموس فنلاند تولید و به بازار عرضه شد. این دارو همانند

تحت تجویز داروی ضدانگلی آلبندازول (Albendazole) با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفته بودند. قبل از تجویز دارو به حیوانات مورد آزمایش ۲۴ ساعت پرهیز غذایی و ۱۲ ساعت پرهیز آب داده می‌شد. پشم‌های حیوان نیز چیده شده و ناحیه سمت چپ گردن جهت انجام برش و سوندگذاری تراشیده و آماده جراحی می‌گردید.

در روز انجام آزمایش پس از تعیین وزن حیوان و اخذ درجه حرارت و تعداد تنفس و ضدعفونی موضع، حیوان به پهلو راست روی میز خوابانده شده و با تزریق لیگنوکائین هیدروکلراید ۲ درصد^۱ به دو طرف ناودان وداجی موضع بیحس می‌گردید.

برشی به طول ۱۰ سانتی‌متر در ناحیه ناودان وداجی داده و پس از جداسازی بافت‌های همبند زیر جلدی و عضلانی، ورید وداج به آرامی جدا شده و در قسمت قدامی لیگاتور گردید سپس با ایجاد برش بر روی ورید وداج سوند پلاستیکی متصل به سه راهی^۲ با استفاده از سوند شیاردار به داخل ورید قرار گرفته و بعد از اتصال به فشارسنج آبی حاوی سرم نمکی هیپارنیه، سوند به داخل دهلیز راست هدایت می‌شد تا فشار وریدی مرکزی اندازه‌گیری شود.

این فشار از طریق خط کش کنار مانومتر که صفر آن در سطح قلب قرار داده می‌شد محاسبه می‌شد. سپس شریان کاروتید نیز به همین صورت خارج شده و سوندگذاری می‌گردید. این سوند از طریق یک

به‌طور نسبی مطالعه شده است (۱، ۲، ۹، ۱۵، ۱۷ و ۱۹). همچنین اثرات این دارو بر روی سیستم‌های مختلف بدن گوسفند توسط نگارندگان مورد بررسی قرار گرفته است (۱).

دیازپام نیز یکی از داروهای گروه بنزودیازپین است که با داشتن خاصیت آرامبخشی، شل‌کنندگی عضلانی و برای درمان تشنج در حیوانات استفاده می‌شود. مصرف این دارو به‌عنوان پیش بیهوشی در جراحی‌ها به‌منظور رفع اسپاسم عضلات توصیه شده است (۴) به‌ویژه هنگامی که این دارو به همراه برخی داروهای دیگر به‌منظور افزایش اثر سینرژستی و یا برطرف کردن برخی آثار سوء داروهای دیگر به‌کار رود. مصرف توأم دیازپام و داروهای هوشبر استنشاقی، شل‌کننده‌های عضلانی، پنتازوسین، مرفین، گزیلازین و کتامین نیز گزارش شده است (۱ و ۲). در این مطالعه به بررسی اثرات توأم دو داروی دتومیدین هیدروکلراید و دیازپام هنگامی که به‌طور همزمان تزریق گردند پرداخته شده است و ضمن بررسی اثرات تسکینی این ترکیب دارویی، آثار جانبی این ترکیب دارویی بر روی سایر سیستم‌های حیاتی بدن نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

مواد و روش کار :

۵ رأس گوسفند سالم از هر دو جنس نر و ماده (۳ رأس نر و ۲ رأس ماده) و با وزن ۳۰ تا ۶۰ کیلوگرم (۴۹/۹±۱۰/۳۲) انتخاب گردید. این گوسفندان قبلاً

1 - Lignocaine HCl 2%, 50 ml injectable solution B-2320 Höpfgstraten

2 - Three way stopcock

3 - Central venous pressure

ترانسدیوسر فشار به دستگاه فیزیوگراف^۱ متصل شده و تغییرات فشار خون را به صورت منحنی ثبت می‌نمود. حساسیت آمپلی‌فایر دستگاه بین صفر تا ۱۰۰ میلی‌متر جیوه تنظیم می‌شد تا نوسانات حاصل از تغییرات فشار خون را ثبت نماید. میانگین فشار شریانی^۲ از طریق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{فشار دیاستولیک} \times 2 + \text{فشار سیستولیک} = \text{میانگین فشار شریانی}$$

نوارهای الکتروکاردیوگرام توسط الکتروکاردیوگراف^۳

به‌طور جداگانه با استفاده از اشتقاق دو قطبی قاعده‌ای رأسی (Base apex) گرفته شد که سوزن الکتروود مثبت در زیر جلد ناحیه پایین سینه در قسمت نوک قلب و سوزن الکتروود منفی در زیر جلد ناحیه ناودان وداجی (ثلث خلفی) قرار گرفت. الکتروود زمین هم در پشت استخوان شانه قرار داده می‌شد و دستگاه با سرعت ۲۵ میلی‌متر در ثانیه و ارتفاع ۱۰ میلی‌متر برابر با یک ولت تنظیم می‌گردید.

جهت ارزیابی عمق و تعداد تنفس از الکتروود حساس مخصوص بینی (Pneumograph) استفاده گردید که پس از اتصال به غضروف بینی از یک طرف و به دستگاه فیزیوگراف از طرف دیگر به وسیله جریان هوای دم و بازدم منحنی ترسیم می‌گشت.

به‌منظور تعیین فشار نسبی گازهای خون از جمله اکسیژن، دی‌اکسید کربن و همچنین pH و تعادل اسید و باز از دستگاه تجزیه گازهای خون^۴ استفاده گردید که نمونه‌های خون شریانی و وریدی در

سرنگ‌های دو سی‌سی هپارینه شده جمع‌آوری شده و پس از مسدود نمودن سوزن جهت جلوگیری از تغییر گازهای خون در مجاورت هوا مورد آزمایش قرار می‌گرفت. همچنین نمونه‌های خون وریدی نیز به‌طور جداگانه در دو سری لوله یکی دارای ماده ضد انعقاد جهت آزمایشات هماتولوژیکی و بدون ماده ضد انعقاد جهت آزمایشات بیوشیمیایی اخذ می‌گردید. پارامترهای بیوشیمیایی شامل پروتئین تام از طریق روش بیوره، کراتینین از طریق روش ژافه (Jaffes)، کلسیم از طریق روش بروموکروزول فتالئین کمپلکس، گلوکز و BUN به‌وسیله دستگاه اتوآنالیزر و اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم از طریق روش فلام فتومتری^۵ انجام گرفت.

حدود نیم ساعت پس از سوندگذاری شریان و ورید پایدار شدن پارامترها و تنظیم دستگاه‌ها اولین نمونه از کلیه پارامترها به‌عنوان نمونه‌های قبل از تزریق (Base value) گرفته شد و به این ترتیب وضعیت قلب، فشار خون شریانی، فشار وریدی مرکزی، گازهای خون، بیوشیمی و هماتولوژی خون در حالت طبیعی در آن گوسفندان مشخص می‌گشت. سپس داروی دتومیدین با دوز متوسط $91/8 \pm 6/26$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم و دیازپام با دوز متوسط $0/74 \pm 0/2$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت وریدی و همزمان تزریق می‌گردید و درست از لحظه تزریق داروها نوار الکتروکاردیوگرام و فیزیوگرام مربوط به

1 - Physiograph CPM, Narco, Bio-System INC Houston, Texas

2 - Mean Arterial Pressure

3 - Electrocardiograph, Model Cardiostat 701 Siemens, Germany

4 - Automatic Blood Gas Analyser Avl 995

5 - Flame photometry

جدول ۱ - شروع اثر، مدت زمان مؤثر تسکینی و بازگشت به حالت طبیعی یا ریکاوری (متوسط \pm انحراف معیار) برحسب دقیقه پس از تزریق وریدی همزمان دتومیدین و دیازپام به ۵ رأس گوسفند

شماره حیوان	شروع اثر (دقیقه)	مدت مؤثر تسکینی (دقیقه)	بازگشت به حالت طبیعی و بلندکردن سر (دقیقه)
۱	۱/۶	۹۵	۱۲۰
۲	۱/۸	۱۱۰	۱۳۰
۳	۲	۱۲۰	۱۴۰
۴	۱/۳	۱۱۰	۱۶۰
۵	۱/۲	۱۰۵	۱۶۰
متوسط \pm انحراف معیار	۱/۵۸ \pm ۰/۳۳	۱۰۸ \pm ۹/۰۸	۱۴۲ \pm ۱۷/۸۸

میکروگرم و دیازپام به میزان دوز $۰/۷۴ \pm ۰/۲$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به پنج گوسفند پس از تزریق داروها کلیه پارامترها مجدداً اندازه‌گیری می‌شد. در طول مدت یک ساعت تمام رفلکس‌های حیاتی شامل قرنیه، پلک، بلع و واکنش نسبت به فروبردن سوزن (Pin prick) در نقاط مختلف بدن، میزان شل‌شدگی عضلات پاها و دست‌ها، دفع ادرار و مدفوع، ترشح بزاق، شل‌شدن لب پایین و درجه حرارت و همچنین تلاش برای انجام لوله‌گذاری داخل نائی در فواصل زمانی ذکر شده مورد ارزیابی واقع گردید.

پس از اتمام یک ساعت کنترل زمان بازگشت به حالت طبیعی یعنی توانایی حیوان به بلندکردن سر (Recovery) نیز یادداشت می‌گردید. در خاتمه با استفاده از آزمون تجزیه واریانس یک طرفه^۱ و آزمون دانکن^۲ و با در نظر گرفتن $p < ۰/۰۵$ اطلاعات حاصله مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج:

اثرات تسکینی و آرامبخشی مؤثر تزریق وریدی دتومیدین هیدروکلراید به میزان $۹۱/۸ \pm ۶/۲۶$ کرده بود.

میکروگرم و دیازپام به میزان دوز $۰/۷۴ \pm ۰/۲$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به پنج گوسفند پس از تزریق داروها کلیه پارامترها مجدداً اندازه‌گیری می‌شد. در طول مدت یک ساعت تمام رفلکس‌های حیاتی شامل قرنیه، پلک، بلع و واکنش نسبت به فروبردن سوزن (Pin prick) در نقاط مختلف بدن، میزان شل‌شدگی عضلات پاها و دست‌ها، دفع ادرار و مدفوع، ترشح بزاق، شل‌شدن لب پایین و درجه حرارت و همچنین تلاش برای انجام لوله‌گذاری داخل نائی در فواصل زمانی ذکر شده مورد ارزیابی واقع گردید.

پس از اتمام یک ساعت کنترل زمان بازگشت به حالت طبیعی یعنی توانایی حیوان به بلندکردن سر (Recovery) نیز یادداشت می‌گردید. در خاتمه با استفاده از آزمون تجزیه واریانس یک طرفه^۱ و آزمون دانکن^۲ و با در نظر گرفتن $p < ۰/۰۵$ اطلاعات حاصله مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج:

اثرات تسکینی و آرامبخشی مؤثر تزریق وریدی دتومیدین هیدروکلراید به میزان $۹۱/۸ \pm ۶/۲۶$

1 - One way analysis of variance
2 - Duncan's Multiple Range Test

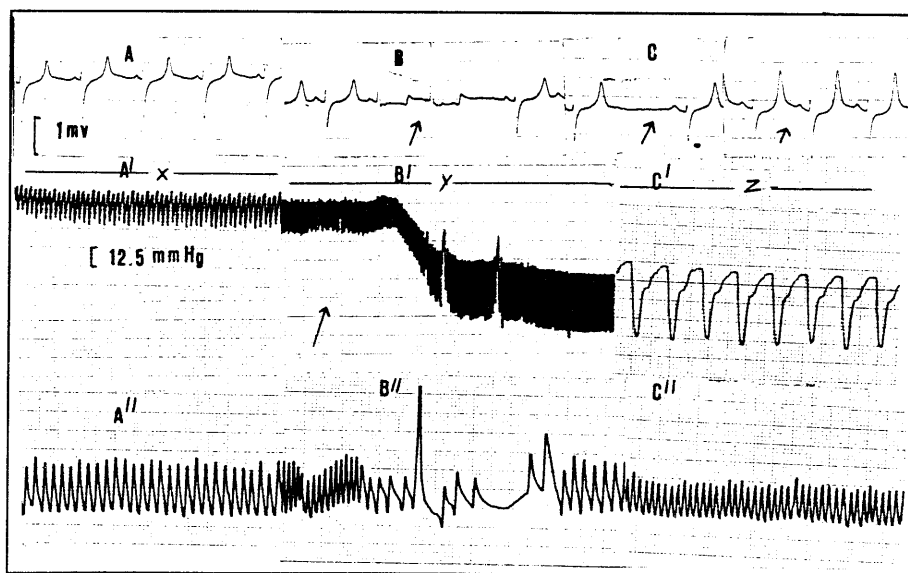
جدول ۲- اثرات دتومیدین (۹۱/۸±۶/۲۶ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم) و دیازپام (۰/۷۴±۰/۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم) به‌طور توأم بر روی سیستم قلبی عروقی و همودینامیک در گوسفندان (متوسط ± انحراف معیار)

برحسب دقیقه پس از تزریق						قبل از تزریق	پارامترها (برحسب واحد)
۶۰	۴۵	۳۰	۱۵	۱۰	۵		
۸۱/۲±۲۱/۷۷	۷۵/۴±۲۰/۰۳	۷۷/۴±۱۹/۳۸	۷۳/۲±۱۴/۲۳	۸۷/۸±۳۱/۲۰	۹۷/۵±۴۶/۷۷	۸۸/۰±۱۴/۸۳	ضربان قلب (دقیقه)
۸۵/۰±۱۳/۰۹	۸۶/۶±۱۵/۰۵	۷۶/۵±۱۵/۶۴	۶۸/۱±۱۹/۳۲	۵۹/۳±۲۱/۲۷	۵۰/۴±۲۳/۱۹	۸۲/۷±۳/۴۴	میانگین فشار شریانی* (میلی‌متر جیوه)
۹۲/۵±۱۳/۴۷	۹۴/۲±۱۵/۹۴	۸۳/۸±۱۵/۶۹	۷۵/۶±۱۷/۷۷	۷۳/۸±۱۸/۴۷	۶۶/۰±۲۲/۹۲	۹۳/۰±۴/۲۶	فشار سیستولیک (میلی‌متر جیوه)
۸۱/۳±۱۲/۹۴	۸۲/۹±۱۴/۶۸	۷۲/۸±۱۵/۶۵	۶۴/۳±۲۰/۳۴	۵۲/۰±۲۳/۵۱	۴۲/۶±۲۴/۶۱	۷۷/۵±۳/۴	فشار دیاستولیک* (میلی‌متر جیوه)
۱۳/۸±۱/۹۲	۱۲/۶±۲/۱۹	۱۳/۰±۱/۸۷	۱۲/۸±۱/۹۲	۱۲/۴±۲/۰۷	۱۰/۶±۱/۹۴	۶/۶±۱/۳۴	فشار وریدی مرکزی* (سانتی‌متر آب)
۶۳/۱±۱۵/۴۰	۶۳/۵±۱۵/۶۵	۶۲/۶±۱۶/۰۵	۶۴/۴±۱۴/۹۰	۶۳/۹±۱۵/۳۷	۶۰/۵±۱۰/۹۶	۷۶/۹±۶/۱۰	فشار جزئی اکسیژن شریانی (میلی‌متر جیوه)
۳۶/۲±۲/۶۰	۳۵/۳±۳/۱۸	۳۵/۵±۳/۱۸	۳۶/۲±۲/۹۴	۳۶/۵±۲/۹۵	۳۵/۹±۳/۵۹	۳۳/۸±۲/۸۰	فشار جزئی دی‌اکسید کربن شریانی (میلی‌متر جیوه)
۳۸/۶±۶/۹۵	۳۹/۸±۷/۲۵	۴۱/۷±۹/۵۵	۴۱/۵±۶/۲۱	۴۱/۶±۶/۳۴	۳۶/۸±۸/۴۹	۴۳/۱±۴/۶۶	فشار جزئی اکسیژن وریدی (میلی‌متر جیوه)
۴۲/۷±۲/۰۲	۴۲/۰±۲/۷۱	۴۱/۸±۲/۳۸	۴۲/۵±۳/۱۰	۴۲/۸±۲/۹۰	۴۳/۰±۳/۹۵	۴۱/۶±۶/۰۰	فشار جزئی دی‌اکسید کربن وریدی pH شریانی*
۷/۴۴۵±۰/۰۱	۷/۴۳۱±۰/۰۱	۷/۴۱۲±۰/۰۲	۷/۳۸۱±۰/۰۱	۷/۳۷۷±۰/۰۱	۷/۳۸۱±۰/۰۱	۷/۳۹۷±۰/۰۲	بیکربنات شریانی* (میلی‌مول بر لیتر)
۲۳/۵±۱/۴۰	۲۲/۶±۱/۱۸	۲۱/۵±۱/۴۰	۲۰/۶±۱/۰۹	۲۰/۵±۱/۱۶	۲۰/۴±۱/۷۵	۱۹/۹±۸/۴	بیکربنات وریدی* (میلی‌مول بر لیتر)
۲۵/۴±۰/۹۶	۲۴/۴±۱/۲۰	۲۳/۴±۰/۷۶	۲۲/۵±۰/۹۵	۲۲/۳±۱/۰۵	۲۲/۵±۱/۵۵	۲۱/۸±۱/۵۵	تعداد تنفس (دقیقه)
۴۵/۴±۲۳/۲۳	۴۸/۰±۱۷/۳۷	۵۲/۶±۲۵/۰۷	۴۹/۴±۲۳/۸۱	۵۱/۴±۱۲/۲۶	۵۶/۰±۲۳/۲۹	۴۷/۸±۲۹/۳۶	درجه حرارت مقعدی (سانتیگراد)
۳۸/۱±۰/۵۶	۳۸/۲±۰/۵۳	۳۸/۶±۰/۵۹	۳۸/۶±۰/۶۱	۳۸/۷±۰/۵۱	۳۸/۷±۰/۴۹	۳۹/۲±۰/۳۲	گلوکز خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۲۶۳/۴±۱۱۹/۰۴	۲۳۷/۰±۷۶/۸۴	۲۲۹/۰±۸۰/۱۱	۲۱۷/۰±۶۰/۱۸	۱۸۴/۰±۴۷/۶۸	۱۷۰±۶۰/۰۹	۱۳۸/۶±۳۴/۰۰	هموکلوبین (گرم بر دسی‌لیتر)
۱۰/۷±۱/۳۰	۱۱/۱±۱/۰۳	۱۱/۴±۱/۳۷	۱۱/۲±۰/۹۱	۱۲/۳±۰/۹۷	۱۲/۱±۰/۸۵	۱۰/۴±۰/۹۷	پروتئین تام (گرم بر دسی‌لیتر)
۸/۳±۱/۶۷	۸/۶±۱/۵۰	۷/۵±۱/۵۵	۸/۳±۱/۷۷	۷/۱±۱/۳۰	۷/۸±۱/۲۰	۷/۸±۱/۵۹	کراتینین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۱/۴±۰/۵۴	۱/۴±۰/۵۴	۱/۲±۰/۴۴	۱/۶±۰/۵۴	۱/۲±۰/۸۳	۱/۶±۰/۸۹	۱/۶±۰/۵۴	اوره از ته خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۲۴/۰±۵/۲۴	۲۴/۸±۳/۸۹	۲۴/۰±۳/۸۷	۲۳/۲±۲/۲۰	۲۵/۶±۴/۸۷	۲۵/۴±۱/۸۱	۲۴/۸±۳/۷۰	هماتوکریت (%)
۲۹/۶±۳/۸۴	۳۰/۴±۲/۹۶	۳۲/۴±۳/۶۴	۳۱/۴±۱/۹۴	۳۳/۶±۳/۷۸	۳۳/۰±۴/۰۶	۲۸/۴±۲/۷۰	پتاسیم (میلی‌مول بر لیتر)
۴/۰±۰/۶۳	۴/۲±۰/۸۶	۴/۵±۰/۹۲	۴/۰±۰/۳۸	۵/۷±۲/۱۴	۵/۳±۱/۳۸	۴/۷±۱/۲۶	سدیم (میلی‌مول بر لیتر)
۱۶۳/۰±۱۴/۰۹	۱۶۳/۴±۱۴/۱۱	۱۹۵/۰±۴۹/۷۶	۱۶۵/۶±۲۳/۳۰	۱۸۱/۲±۳۸/۱۸	۱۶۷/۶±۱۱/۱۹	۱۵۹/۷±۱۱/۷۴	کلسیم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
۸/۲±۰/۴۴	۷/۴±۰/۵۹	۷/۴±۰	۸/۰±۰	۷/۸±۰/۴۴	۸/۴±۰/۵۴	۸/۲±۰/۴۴	

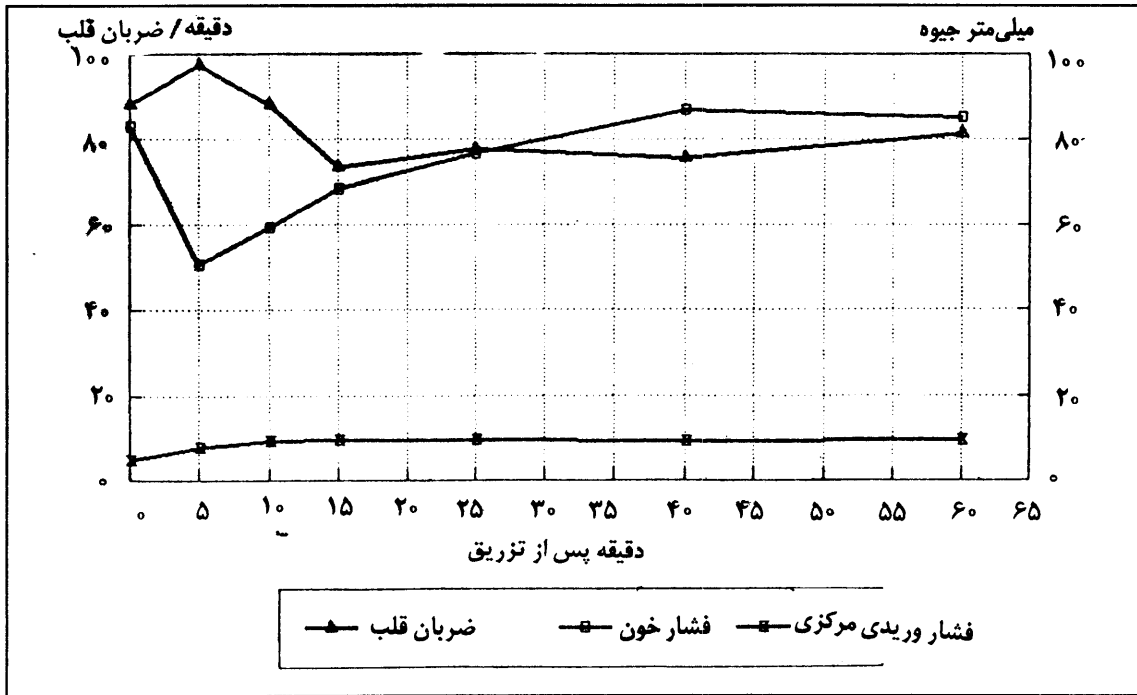
* تغییر معنی‌دار وجود دارد

همزمان دتومیدین و دیازپام شامل انحراف قطعه S-T به طرف پایین در چهار حیوان، ضربان زودرس بطنی در دو حیوان، صعود موج T به طرف بالا در تمامی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱). کاهش ضربان قلب در دقیقه اول بعد از تزریق مشاهده گردید که در چهار حیوان مجدداً افزایش یافت و تنها در یکی از حیوانات در سطح پایین باقی ماند. فشار نسبی اکسیژن شریانی در دقیقه پنجم به $60/5 \pm 10/96$ میلی‌متر جیوه در مقایسه با میزان قبل از تزریق $76/9 \pm 6/10$ میلی‌متر جیوه رسید که این کاهش با $p < 0/05$ معنی‌دار نبود.

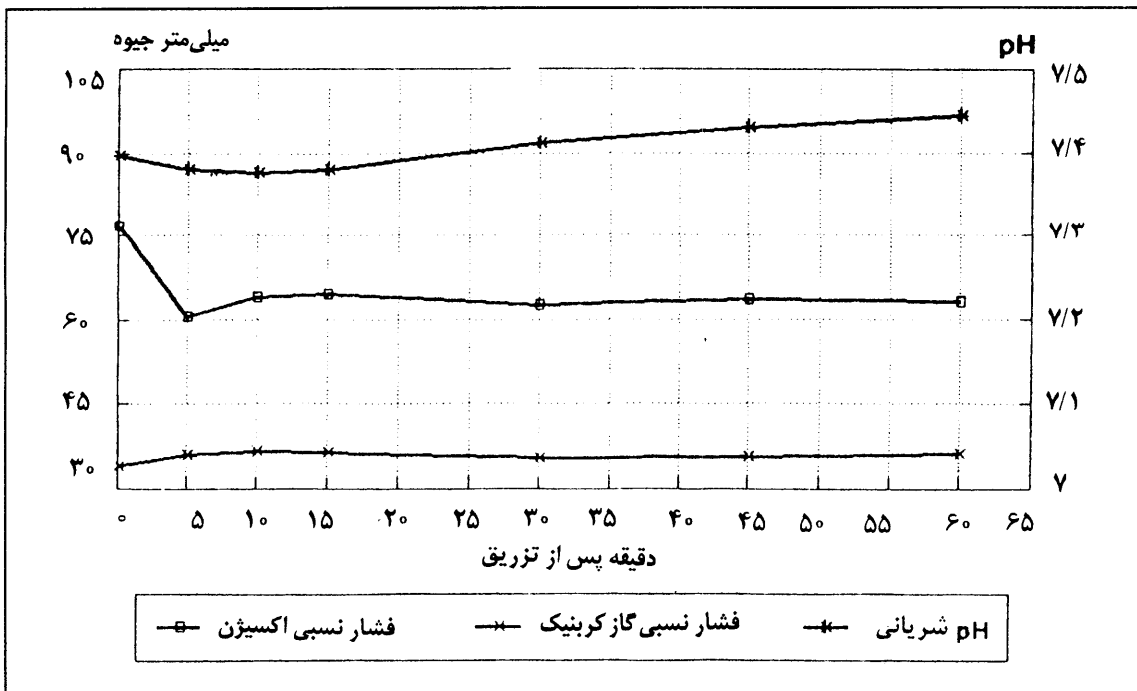
بعد از گذشت حدود ۳۸ ثانیه از زمان تزریق این ترکیب دارویی، کاهش معنی‌داری ($p < 0/05$) در میانگین فشار خون مشاهده گردید به طوری که از $82/7 \pm 3/4$ میلی‌متر جیوه به $48/9 \pm 2/5$ میلی‌متر جیوه رسید که این کاهش حدود ۴۱ درصد ارزیابی گردید. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک نیز شدیداً کاهش پیدا کرد و این کاهش ۲۹ درصد در مورد فشار سیستولیک و ۴۷ درصد در مورد فشار دیاستولیک محاسبه گردید (جدول شماره ۲، شکل و نمودار شماره ۱).
تغییرات الکتروکاردیوگرام به دنبال تزریق



شکل ۱ - اثرات توأم دتومیدین هیدروکلراید ($91/8 \pm 6/26$ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم) و دیازپام ($0/74 \pm 0/2$ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم) بر روی قلب و عروق و تنفس در گوسفند
(X) نوار قلب، فشار خون شریانی و پنوموگراف قبل از تزریق داروها (حالت نرمال)
(Y) نوار گرفته شده بلافاصله پس از تزریق
(Z) نوار گرفته شده پنج دقیقه پس از تزریق داروها
(B) الکتروکاردیوگرام نشان‌دهنده ضربانات زودرس بطنی و متعاقباً برادیکاردی و تاکیکاردی و بلند شدن موج T
(B') کاهش فشار خون که حدود ۵ دقیقه بطول می‌انجامد
(B'') ریتم تنفسی نامنظم که حدود ۵ دقیقه دوام دارد



نمودار ۱ - متوسط تعداد ضربان قلب، میانگین فشار شریانی و وریدی مرکزی قبل و بعد از تزریق دتومیدین و دیازپام در گوسفند



نمودار ۲ - متوسط pH، فشار نسبی اکسیژن و دی اکسید کربن خون شریانی قبل و بعد از تزریق توأم دتومیدین و دیازپام در گوسفند

دیازپام همچنین به عنوان ضد درد و شل کننده عضلانی قبل از ایجاد بیهوشی با کلرال هیدراته در نشخوارکنندگان و اسب نیز استفاده شده است (۱۱).

خاصیت خواب آوری، تسکینی، ضد اضطراب، ضد تشنجی و حتی شل کننده عضلات مخطط داروی دیازپام از طریق مکانیسم افزایش انتقال GABA^۱ بوده و بلافاصله پس از تزریق باعث بلوک رفلکسها می گردد. دیازپام روی ساختار Supraspinal reticular facilitatory system نخاع اثر گذاشته و باعث بلوکه شدن رفلکسهای چند سیناپسی نخاعی می گردد (۱۳). هر چند مقادیر متفاوتی از دیازپام به عنوان پیش بیهوشی و حتی به صورت ترکیب با داروهای دیگر برای بیهوشی بکار برده شده است لیکن میزان دوز تزریق شده دیازپام در این مطالعه $۰/۷۴ \pm ۰/۲ \text{ mg/kg}$ در ترکیب با $۹۱/۸ \pm ۶/۲۶ \mu\text{g/kg}$ قدرت قابل ملاحظه ای نشان داد به طوری که مدت زمان مؤثر طولانی تری را ($۱۰۸ \pm ۹/۰۸$ دقیقه در مقایسه با $۸۳ \pm ۱۸/۵۷$ دقیقه دتومیدین به تنهایی) از خود نشان داد (۱). شل شدگی عضلات ناحیه شکم، دست و پا به حدی بود که ملامسه احشاء داخلی را از روی پوست میسر می ساخت. این اثرات شل کننده دیازپام بیشتر به دلیل اثر این دارو بر روی رفلکسهای چند سیناپسی در سطح Supraspinal است. هر چند که خاصیت تضعیف نخاع در سطح بین نرونی همراه با اثر مهار کننده ترشح و آزاد شدن استیل کولین در سطح پیش سیناپسی نیز پیشنهاد شده است (۱۳) به همین دلیل تغییرات

میزان گاز کربنیک خون نیز افزایش زیادی را متحمل نگردید، در حالیکه pH خون افزایش معنی داری یافت (نمودار شماره ۲). میزان فشار وریدی مرکزی نیز افزایش معنی داری را نشان داد.

سایر پارامترها مانند درجه حرارت، تعداد تنفس، هماتوکریت، هموگلوبین، پروتئین، کراتینین، اوره از ته، سدیم، پتاسیم و کلسیم تغییر معنی داری نیافتند و تنها افزایش معنی دار در میزان بیکربنات مشاهده گردید (جدول شماره ۲).

بحث :

تزریق وریدی و همزمان داروهای دتومیدین و دیازپام با دوزهای یاد شده شروع اثرات تسکینی خود را در مدت $۱/۵۸ \pm ۰/۳۳$ دقیقه را نشان داد با توجه به قدرت تسکینی سریعتر این ترکیب دارویی در مقایسه با دتومیدین به تنهایی (۱) نشان دهنده تأثیر بسزای دیازپام در افزایش قدرت تسکینی دتومیدین می باشد به عبارت دیگر هنگامی که این دو ترکیب دارویی با هم به کار روند سرعت و قدرت اثر آنها تشدید می شود. اثرات دتومیدین بر روی قلب و عروق، تنفس، گازهای خون و بیوشیمیایی خون در حیوانات مختلف گزارش شده است (۱، ۲، ۹، ۱۵، ۱۷ و ۱۹).

دیازپام نیز یکی از مشتقات بنزودیازپین است که اثرات تسکینی، خواب آوری و ضد تشنجی آن در گوسفندخوانان مطالعه شده است (۱۰) ولی اثرات آن روی سایر حیوانات اهلی کمتر مطالعه شده است (۴) این دارو به عنوان بیش بیهوشی قبل از کتامین و تیوپنتون در سگ و بز نیز تجویز شده است (۴ و ۶)

رفتاری در انسان و حیوان با تزریق دیازپام دیده شده است به طوری که Muir و همکارانش در سال ۱۹۸۳ با تزریق دوزهای ۰/۱-۰/۵ و ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم تغییرات قابل ملاحظه‌ای در رفتار اسب مشاهده کرده‌اند و هر قدر میزان دوز تزریقی دیازپام بیشتر می‌گردد به همان نسبت تغییرات رفتاری حیوان نیز تشدید می‌گردد (۱۳). در تزریق ترکیب دتومیدین و دیازپام حالت خواب‌رفتگی حیوان عمیق‌تر و خاصیت بی‌دردی از طریق نیش سوزن با کیفیت بالایی همراه بود به طوری که هیچ واکنشی نسبت به فروبردن سوزن دیده نمی‌شد. با توجه به اثر این دو دارو بر روی سیستم اعصاب مرکزی، رفلکس‌های عصبی ناحیه حلق به طور قابل ملاحظه‌ای تضعیف شده و لوله‌گذاری نای به راحتی امکان‌پذیر بود. میزان ترشح بزاق نیز به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته بود که بیشتر به دلیل اثر دتومیدین بر روی سیستم عصبی خودکار می‌باشد (۲) ولی از یک طرف کاهش رفلکس بلع هم می‌تواند مسئول افزایش بزاق باشد.

تأثیر ترکیب دتومیدین و دیازپام بر روی سیستم قلبی عروقی با کاهش معنی‌دار میانگین فشار خون به فاصله اندکی پس از تزریق این ترکیب مشخص گردید. تزریق وریدی ۸ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دیازپام به سگ نیز باعث هیپوتانسیون شده است لیکن تزریق دوزهای حدود ۰/۴ mg/kg در اسب تغییرات چندانی را به همراه نداشته است (۱۳).

در انسان نیز تزریق متناوب و مکرر دیازپام دارای اثرات آریتمی قلبی و کاهش فشار خون می‌باشد

(۷). در این بررسی حیوان از طریق افزایش تعداد ضربان قلب سعی در جبران کاهش فشار خون داشت به طوری که حداکثر کاهش فشار خون و حداکثر افزایش ضربان قلب در دقیقه پنجم مشاهده گردید و سپس به تدریج فشار خون و ضربان قلب به حد نرمال بازگشت ولی Mirakhor و همکارانش در سال ۱۹۸۴ با تزریق وریدی ۰/۴ mg/kg دیازپام به گوساله، تاکیکاردی را به مدت ۴۰ دقیقه گزارش دادند (۱۲). Coulson و همکارانش در سال ۱۹۸۹ هنگام استفاده از ترکیب دیازپام و کتامین در گوسفند هیچگونه تغییر معنی‌داری در میانگین فشار خون مشاهده نکردند (۵). در مطالعه حاضر، ترکیب دتومیدین و دیازپام در طول مدت ۶۰ دقیقه تغییرات جزئی در ضربان قلب همراه با کاهش فشار خون تا دقیقه ۳۰ پس از تزریق را به دنبال داشته که این نتیجه با نتایج گزارش شده به دنبال تزریق دیازپام و کتامین (۵) و همچنین دیازپام به تنهایی در سگ (۳) و بز (۴) تا حدودی همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر فشار وریدی مرکزی افزایش معنی‌داری یافت و این افزایش تا پایان زمان کنترل همچنان ادامه یافت. فشار وریدی مرکزی نشان‌دهنده قدرت تلمبه‌ای قلب متناسب با حجم خون دریافتی است (۸) و در واقع قدرت تلمبه‌ای بطن راست را در برابر حجم خون دریافتی نشان می‌دهد.

در واقع به نظر می‌رسد که تضعیف عضله قلب در ترکیب دتومیدین و دیازپام با توجه به دوز تزریق‌شده علت افزایش فشار وریدی مرکزی را در بررسی ما باشد. البته افزایش فشار وریدی مرکزی در

بیکربنات خون شریانی و وریدی نیز افزایش یافت. در این مطالعه نیز مانند نتایج بررسی دتومیدین به تنهایی (۱) تأثیر این ترکیب دارویی بر روی درجه حرارت بدن بسیار ناچیز بود که می‌توان گفت این ترکیب دارویی نمی‌تواند مرکز تنظیم درجه حرارت بدن را طوری تضعیف نماید که باعث کاهش یا افزایش معنی‌دار در درجه حرارت بدن شود.

کاهش درجه حرارت مختصر مشاهده شده در این بررسی به دلیل کاهش فعالیت‌های حیوان و در نتیجه کاهش تولید حرارت توسط بدن و همچنین کاهش فشار خون می‌تواند باشد.

در پایان می‌توان گفت ترکیب دتومیدین به‌عنوان یک داروی مسکن و دیازپام به‌عنوان یک شل‌کننده عضلانی و ضد درد در گوسفند با دوزهای ذکر شده می‌تواند یک حالت آرامبخش و تسکینی خوبی ایجاد نموده و این ترکیب به‌عنوان یک ترکیب پیش‌بیهوشی خوب و مناسب می‌باشد و در حیوان سالم تغییرات ایجاد شده در سیستم قلبی عروقی و تنفسی نیز گذرا و در حد و مرز سلامت بوده و نمی‌تواند جان حیوان را به خطر اندازد.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه با استفاده از بودجه معاونت پژوهشی دانشگاه تهران به انجام رسید که بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تهران جناب آقای دکتر موسوی‌موحدی قدردانی می‌شود. همچنین از آقایان دکتر مسعود تشفام، دکتر علی مجابی، دکتر بیگدلی و آقای احمدی کارشناس آزمایشگاه بیمارستان امیراعلم کمال تشکر و سپاسگزاری را می‌نمایم.

گوساله‌هایی که تنفس مصنوعی با فشار مثبت داشته‌اند نیز گزارش شده است (۱۶ و ۱۸) ولی ممکن است این افزایش مربوط به شکل تنفس آنها باشد و یا داروهای که بیهوشی با آن داروها انجام شده است ولی در این مطالعه به دلیل اینکه گوسفندان دارای تنفس خودبخودی از هوای معمولی بودند افزایش فشار وریدی مرکزی مربوط به کاهش قدرت انقباضی عضله میوکارد می‌باشد. این ترکیب دارویی نیز همانند دتومیدین به تنهایی (۱) تأثیر چندانی بر روی دستگاه تنفسی نداشت به طوری که تغییرات معنی‌داری در فشار نسبی اکسیژن و دی‌اکسید کربن ایجاد نماید البته اغلب داروهای آرامبخش و یا بیهوشی با تضعیف دستگاه تنفس و کاهش تعداد و عمق تنفس باعث کاهش فشار نسبی اکسیژن و افزایش فشار نسبی دی‌اکسید کربن می‌شوند ولی این افزایش با کاهش معمولاً با داروهای هوشبر معنی‌دار و با داروهای پیش‌بیهوشی کمتر معنی‌دار می‌باشد (۱۴).

در این مطالعه نیز تغییرات در تعداد تنفس عمدتاً در ۳۰ دقیقه اول پس از تزریق بوقوع پیوست که البته این تغییرات بسیار ناچیز بود و باعث تغییر در فشار نسبی گازهای تنفسی نگردید. طبق گزارش Lee و Clement تزریق ۰/۳۷ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم دیازپام به گربه دپرسیون تنفسی قابل ملاحظه‌ای ایجاد می‌نماید (۱۰) اگرچه افزایش فشار نسبی گاز دی‌اکسید کربن معنی‌دار نبود و می‌توان گفت که این ترکیب باعث اسیدوز تنفسی نمی‌شود ولی pH خون شریانی افزایش معنی‌داری نشان داد. البته این افزایش بسیار ناچیز بود ولی با $p < 0.05$ معنی‌دار بود.

- 17 - Peshin, P.K., Singh, A.P., Singh, J., Patil, D.B. and Sharifi, D. Sedative effect of detomidine in infant calves. *Acta Veterinaria Hungarica* 39: 3-4, 103-107, (1991).
- 18 - Price, H.L., Conner, E.H., Ebler, J.D. and Dripps, R.D. Effects of sodium thiopental on circulatory response to positive pressure inflation of lung. *J. Appl. Physiol.* 4: 626-635, (1952).
- 19 - Singh, A.P., Peshin, P.K., Singh, J., Sharifi, D. and Patil, D.B. Evaluation of detomidine as a sedative in goats. *Acta Veterinaria Hungarica* 39: 3-4, 139-154, (1991).

منابع :

- ۱ - کریمان، اسدا...، شریفی، د.، تشغام، م.، نوروزیان، ا. و مجابی، ع. مطالعه اثرات تسکینی، قلبی عروقی و همودینامیک دتومیدین هیدروکلراید در گوسفند، مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۵۰ (۲)، صفحات ۹۵-۱۰۷، (۱۳۷۴).
- ۲ - مظفریان، ع.ر. ارزش درمانگاهی دتومیدین هیدروکلراید در اسب. پایان نامه شماره ۲۱۰۰ دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۷۱).

References :

- 3 - Abel, R.M., Starosick, R.N. and Reis, R.C. The effects of diazepam on left ventricular function and systemic vascular resistance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 173(2): 364-370, (1970).
- 4 - Bharat, S. and Kumar, A. Diazepam as preanesthetic to thiopentone anesthesia in goats. *Indian Vet. J.* 65: 314-319, (1988).
- 5 - Coulson, N.M., Gannszkiewicz, A.J., Dodd, K.T. and Ripple, G.R. The cardiorespiratory effects of diazepam ketamine and Xylazine Ketamine anesthetic combination in sheep. *Lab. Anim. Sci.* 39(6): 591-597, (1989).
- 6 - Dundee, J.W. and Wyant, G.M. *Intravenous anesthesia*, 1st ed. Churchill, Livingstone (Longman group LTD) 23 Ravelston, Terrace, Edinburg, pp: 128-161.
- 7 - Greenblatt, D.J. and Koch Weser, J. Adverse reaction to intravenous diazepam: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am. J. Med. Sci.* 266(4): 261-266, (1973).
- 8 - Jennings, B.P., Anderson, R.W. and Martin, A.M. Central venous pressure monitoring, a guide to blood volume replacement in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 151: 1293-1294, (1967).
- 9 - Koicher, K. and Golmano, D. Experimental study on the effect of domosedan in sheep and cattle. *J. Assoc. Vet. Anaesth.* 15: 114-126, (1988).
- 10 - Lee, M.J. and Clement, J.G. Respiratory depression produced by diazepam. *Archives internationl de Pharmacodynamic et de therapie.* 248(2): 289-293, (1980).
- 11 - Marolt, J. Further experience with Ro5-2807 (diazepam) in demestic animals. *Vet. Bull.* 1967(37), 29-32, (1966).
- 12 - Mirakhur, K.K., Khanna, A.K. and Parsad, B. Diazepam as a sedative in calves. *Agri Practice* 5(8): 29-32, (1984).
- 13 - Muir, W.W., Sams, R.A., Huffman, R.H. and Noonan, J.S. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of diazepam in horses. *Am. J. Vet. Res.* 43: 1756-1762, (1982).
- 14 - Nagai, D.H., Katz, R.L. and Farhie, S.E. Respiratory effects of trichloroethylene, halothane and methoxyflurance in the cat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 148: 123-130, (1956).
- 15 - Oijalo, M. and Katila, T. Detomidine in foals sedative and analgesic effect. *Equine Vet. J.* 20: 327-330, (1988).
- 16 - Peshin, P.K. Studies on the management of cardiopulmonary dysfunction due to thiopentone anesthesia in the bovine. Ph.D. disseration, Haryana Agricultural University. Hissar, India pp: 64-75, (1986).

The effects of detomidine and diazepam combination as Sedative, on cardio-pulmonary and hemodynamic in sheep

Kariman, A.* Sharifi, D.* Nowrouzian, I.*

Summary :

The present study was conducted on 5 healthy adult sheep of either sex, weighing 30-60kg (49.9+10.32) mean + SD to evaluate the effects of the combination of the detomidine and diazepam on cardiovascular, respiration and hemodynamic in sheep. Detomidine hydrochloride and diazepam were injected intravenously at the rate of 91.8+6.26µg/kg and 0.74+0.2 mg/kg respectively and these parameters HR, MAP, SAP, DAP, CVP, RR, temperature, ECG, blood gases, pH and bicarbonate were monitored before and 5, 10, 15, 30, 45, 60 minutes after drugs administration. Evaluation of the parameters were done by using standard techniques. Periodic venous blood samples were also collected for determination of PCV, Hb, blood glucose, BUN, creatinine, total protein, sodium, potassium and calcium levels. Effective sedation due to detomidine and diazepam caused significant transient hypotension and bradycardia followed by tachycardia.

A fall of 41% in mean arterial pressure (MAP) was observed within one minutes after injection and increased gradually during 30 minutes. The central venous pressure also increased significantly. There were no significant changes in arterial oxygen and carbon dioxide tensions but significant changes ($p<0.05$) were observed in arterial pH, and bicarbonate. The electrolytes and other biochemical parameters did not change significantly. All reflexes abolished except corneal and anal pinch and there was no response to external stimuli and pin prick.