

بررسی اثرات تزریق داروهای هوشبری وریدی پروپوفل، تیوپنتال سدیم، فتانیل در زمان لانه‌گزینی بر میزان ناهنجاری‌ها در موش‌های صحرایی

شیوا شجاعی فرد^۱، محمد رضا جمشیدی^۲، الهام حسینی^۳، سمیه عبدالهی ثابت^۴، مهدی رهنما^۵

- ۱- دانشجوی دکتری تخصصی هوشبری، گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
- ۲- فلوشیپ بیهوشی قلب، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران. نویسنده مسئول: jamshidianes@zums.ac.ir
- ۳- استادیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان موسوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
- ۴- استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
- ۵- دانشیار گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: بیهوشی برای فناوری کمک باروری بسیار مهم است تا حداقل اثرات نامطلوب بر روی تخمک فراهم کند. ایجاد نقص در رشد جنین یا ناهنجاری در پدیده رشد آن، در بیشتر موارد منجر به شکست IVF می‌شود. تعداد ناهنجاری‌ها در موش‌های آزمایشگاهی RAT است.

مواد و روش‌ها: از سه داروی بیهوشی پروپوفول، نستونال و فتانیل برای بیهوشی به صورت تک و ترکیبی استفاده شد. گروه شم برای کنترل استرس تزریق با تزریق آب مقطر و گروه کنترل بدون دریافت دارو مورد مطالعه قرار گرفتند. در مرحله بعد شرایط باروری موش‌ها فراهم شد. اثربخشی داروها نسبتاً مشابه دوزهای انتخابی است و پس از شمارش، عمل جراحی به صورت سزارین روی هر جنین انجام می‌شود و پس از جداسازی دقیق جفت از جنین، هر دو به دقت وزن و اندازه‌گیری و ثبت می‌شوند.

نتایج: تفاوت در تعداد تولدها مشاهده نشد، اما وزن جفت و وزن جنین به عنوان شاخص تعیین‌کننده تأثیر داروها بر روی جنین مورد بررسی قرار گرفت که می‌تواند نمادی از ناهنجاری‌های جنینی باشد. نتایج نشان داد که داروهای استفاده شده تأثیری بر لقاح و میزان موفقیت آن نداشتند، اما بر رشد جنین موثر بودند و پروپوفول کمترین تأثیر را بر ناهنجاری داشت و تفاوت معنی‌داری در جفت و وزن جنین بین این گروه و گروه وجود داشت. وزن هنگام تولد موش‌ها بر اساس نوع دارو، بیشترین وزن هنگام تولد مربوط به داروی نستونال (TP) و کمترین وزن هنگام تولد مربوط به داروی فتانیل (PH) بود. بر اساس نوع دارو، وزن تولد زنده موش‌ها بیشترین وزن موش‌های زنده مربوط به داروی نستونال (TP) و کمترین آن مربوط به داروی فتانیل (PH) بود.

نتیجه‌گیری: بررسی داروهای بیهوشی برای یافتن ایمن‌ترین و بهترین دارو از اهمیت بالینی و تحقیقاتی بالایی برخوردار است. مطالعه ناهنجاری‌های کروموزومی یکی از برنامه‌های اصلی مطالعات آتی برای تجزیه و تحلیل ناهنجاری‌های جنینی است.

کلمات کلیدی: پروپوفول، تیوپنتال سدیم، فتانیل، ناهنجاری، کاشت جنین

مقدمه

انتخاب مناسب ترین داروی بیهوشی یکی از اهداف مهم اداره یک بیهوشی و جراحی موفق محسوب می شود. پاسخ های بدن بیمار نسبت به تحریکات دردناک با تغییرات وسیع فیزیولوژیک در بدن همراه می باشد (۱). یکی از این پاسخ ها آزاد سازی نوراپی نفرین در خون است (۲). بررسی عوامل القای بیهوشی و تاثیرات آن ها بر نوزاد و بارداری مادر دارای اهمیت قابل ملاحظه ای است. موفقیت در لقاح آزمایشگاهی (IVF) به نتایج مثبت در تعدادی از مراحل IVF بستگی دارد، از جمله این مراحل می توان از تحریک تخمدان کنترل شده (COS)، برداشت تخمک ها (OPU)، لقاح، انتقال جنین نام برد. کاشت فرآیند OPU مهم است، زیرا کیفیت تخمک بر لقاح، کیفیت جنین و لانه گزینی تأثیر می گذارد. فرآیند (COS) شامل آسپیراسیون فولیکول های حاوی مایع فولیکول و مجتمع های کومولوس تخمک می باشد (۲۶). فرایند OPU یک روش حداقل تهاجمی و دردناک بوده و معمولاً در طی بیهوشی انجام می شود (۳). برای OPU، بیهوشی عمومی در اکثر کلینیک های IVF استفاده می شود (۴).

اثرات داروهای مختلف بیهوشی بر نتایج IVF، لقاح و رشد جنین نامشخص است و در مورد نوع استفاده از داروی بیهوشی در بین پزشکان اجماع وجود ندارد. ولی پرمصرف ترین ماده بی حس کننده با پیش تجویز شامل ترکیبی ضد اضطراب / ضد درد از میدازولام یا فنتانیل به ترتیب می باشد و در طول OPU پروپوفول داخل وریدی مصرف می گردد (۵).

پروپوفول یک داروی بی خطر برای استفاده در IVF است. هر چند در مطالعات بر روی موش پروپوفول با کاهش میزان لقاح (FR) و مهار توسعه بلاستوسیت ها در جنین های تک

سلولی همراه است. کتامین نیز معمولاً برای بیهوشی عمومی و بی دردی در طی OPU تجویز می شود (۶).

پروپوفول (۲ و ۶ دی ایزو پروپیل فنل) با وزن مولکولی ۱۷۸ دالتون و pH ۷ تا ۸/۵ برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ بر روی انسان مورد استفاده قرار گرفت و خواص آن در سال ۱۹۸۰ مشخص گردید. این ماده برای بیهوشی حیوانات نیز مورد استفاده قرار گرفت (۷،۸). شروع اثر این ماده حدود ۳۰ ثانیه و مدت اثر آن ۱۰-۳ دقیقه وابسته به دوز القایی و گونه مورد استفاده متغیر است (۹،۱۰). این دارو مشتق فنلی است که دارای خصوصیات بیهوش کنندگی، آرام بخشی قوی و بی-دردی ضعیف با نام تجاری Rapinovel برای سگ و گربه در سال ۱۹۹۶ استفاده شده است (۱۱).

فنتانیل یک دارو آگونیست اپیوئیدی کامل با اثر بر روی گیرنده های مو، کاپا و دلتا می باشد. اثر ضد دردی این دارو در انسان ۱۰ برابر بیشتر از مورفین است و با قابلیت سوئ مصرف بالا در دسته دوم دارویی قرار می گیرد (۵، ۱۲). فنتانیل با تاثیر بر روی گیرنده مو و نیز از طریق تحریک عصب واگ موجب کاهش ضربان قلب می گردد و زمان و شدت اثر وابسته به دوز تزریق و غلظت پلاسمایی آن ماده متغیر است (۱۳). ۹۰٪ اثر برادی کاردی فنتانیل به علت افزایش ترافیک و ابران سیستم اعصاب مرکزی است در حالی که تنها ۱۰٪ آن نتیجه تضعیف عصب سمپاتیک می باشد (۱۴). رمی فنتانیل یکی از مخدرهای آگونیست مو است که به علت خواص منحصر به فرد مثل متابولسم غیر وابسته به کبد و نیمه عمر کوتاه مورد توجه زیادی قرار گرفته است. به همین دلیل از این ترکیب در بیماری های کبدی و پیوند کلیوی و عمل های طولانی به وفور استفاده می شود (۱۵). پنتوباریتال از جمله داروهای بیهوشی است که موجب آریتمی های قلبی و کاهش

موتازنیک داروهای بیهوشی در تحقیق حاضر تاثیر سه داروی بیهوشی پروپوفل، تیونیتال سدیم و فتالین را در زمان لانه گزینی بر میزان ناهنجاری های جنینی مورد ارزیابی قرار داده است.

مواد و روش ها

موش های صحرایی ماده بالغ به مدت ۳ هفته در شرایط استاندارد در حیوان خانه ی مرکز تحقیقات بیولوژی نگهداری شدند تا با شرایط محیط سازگار شوند. موش های صحرایی با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان (با کد اخلاق IR.ZUMS.REC.1400.073) در شرایط کنترل شده و دقیق از جمله تهویه مناسب، دوره های روشنایی و تاریکی متناوب (هر ۱۲ ساعت)، درجه حرارت ۲۳-۲۱ درجه سانتی گراد، رطوبتی نسبی ۵۵ تا ۵۶ درصد و اقدامات بهداشتی لازم قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب و غذا (پلت) داشتند. از روز بیستم موشها در قفس های تکی به مدت دو شبانه روز دیگر قرار داده شدند. گروه های موشها با توجه به طرح مطالعه در نه گروه هر کدام ده تایی تقسیم بندی شدند. موش های ماده با میانگین وزنی ۱۸۰ گرم و طول عمر ۳.۵ ماه به صورت تصادفی در ۹ گروه قرار داده میشوند. تعداد موش ها در هر گروه با فرمول تعیین حجم نمونه انتخاب میشوند (جدول ۱).

فشار خون می شود (۱۶). این ماده به خانواده باربیتورات ها تعلق دارد که این گروه دارویی سبب تقویت کمپلکس حاصل از کانال های کلر و آمینو اسیدی به نام (GABA) می گردد. این ماده دارای ۲ رسپتور B و A می باشد. باربیتورات ها کمپلکس (GABA) a و یون کلر را تشدید می نمایند. اسید آمینه فوق در مغز بر روی رسپتور (GABA) a نشسته و با اتصال به کانال کلر بیهوشی ایجاد می کند با همین فرآیند این داروها در اختلالات خواب و کاهش اضطراب به کار می روند (۱۲). مطالعات مختلف نشان داده است که میزان آگاهی حین عمل در داروهای هوشبری تزریقی نسبت به استنشاقی بالاتر است (۱۷). جنین های موش ، حساسیت متفاوتی به بیهوشی ها در زمان های مختلف چرخه سلولی دارند (۹). به ویژه سلول های جنینی در مرحله G1 تحت تاثیر عوامل خارجی می باشد. فاز G1 اولین مرحله طولانی مدت در چرخه سلول جنینی است. تأثیرات مستقیم بی حسی بر تخمک ها و جنین ها به طور مستقیم ارزیابی نمی شوند (۸). بررسی پاسخ های سلولی به بیهوشی به طور بالقوه می تواند بر نتیجه تولید مثلی تأثیر بگذارد. در انسان، IVF یک مداخله تهاجمی به رحم محسوب شده و مجبور به بیهوشی مادر خواهند بود، احتمال اینکه نوع داروی بیهوشی در مراحل لانه گزینی ونحوه تشکیل تخمک و در نهایت شکل گیری (آنومالی احتمالی) ارگانها ممکن است موثر واقع شود. با توجه به تشابه بالای فیزیولوژیکی انسان و رت جهت بررسی اثرات تراوتوزنیک و

جدول ۱- گروه های مورد مطالعه

گروه های مورد مطالعه	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه پنجم	گروه ششم	گروه هفتم	گروه هشتم	گروه نهم
نوع تیمار	دریافت کننده پروپوفول	دریافت کننده تیونیتال	دریافت کننده PRO + TP	دریافت کننده (PH) فتالین	دریافت کننده PRO + PH	دریافت کننده PH + TP	بدون دریافت (گروه کنترل)	PRO + PH + TP	دریافت کننده آب مقطر

آندومتر میکروویلی های خود را از دست داده و دارای برآمدگی های سیتوپلاسمی می شوند (۲۰). قدرت اثر بخشی دارو ها نسبت به دوز های انتخابی نسبتا مشابه بوده و هر موش به طور میانگین در ۵ دقیقه گیجی شروه شده و بین ۸ تا ۹ دقیقه بعد تزریق کاملا بیهوشی اتفاق می افتاد. تعداد تنفس و علایم حیاطی به دقت مورد بازبینی گرفته و پس از اولین علایم بیدار شدن که معمولا ۱۵ دقیقه طول میکشید تا بیداری کامل در قفس جداگانه نگهداری میشدند. پس از بیداری کامل در قفس های خود باز گردانده میشدند.

دوز های تزریق دارو های بیهوشی مطابق جدول ۲ انجام گرفت. پس از جمع آوری داده ها، داده ها وارد نرم افزار SPSS خواهند شد. توصیف با استفاده از شاخص های مرکزی و پراکندگی و درصد فراوانی انجام خواهد شد. برای تحلیل داده ها بسته توزیع داده ها از تستهای پارامتری یا غیرپارامتری استفاده خواهد شد. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته خواهد شد.

با توجه به تعداد نر های موجود که سی موش نر تهیه شده بود سه گروه اول تا سوم به ازای هر موش ماده یک موش نر در قفس قرار گرفت. ساعت هماهنگ شده برای این مرحله ساعت پنج عصر مقرر گردید. با شناسایی موش های باردار و تاریخ اولین روز بارداری، در روز های اول و روز پنجم نسبت به گروه های نه گانه تقسیم شده تزریق دارو ها با دقت به شکل تزریق صفاقی توسط سرنگ انسولین انجام گرفت. تزریقات به صورت داخل صفاقی یا (I.P) صورت پذیرفت. تزریق روزهای پنجم بارداری که لانه گزینی صورت گرفته انجام شد.

لانه گزینی پدیده ای است متشکل از چندین رخداد متوالی است که با لقاح تخمک آغاز شده و تا قرار گیری بلاستوسیست در آندومتر ادامه می یابد (۱۸) لانه گزینی موفق به کیفیت جنین و پذیرنگی آندومتر وابسته است. (۱۹).

در طی لانه گزینی، غشاء راسی اپی تلیوم لومینال آندومتر دچار تغییراتی می گردد. پینودها به تغییرات فراساختاری گفته می شود که در آن سطح آپیکال سلول های اپی تلیالی لومینال

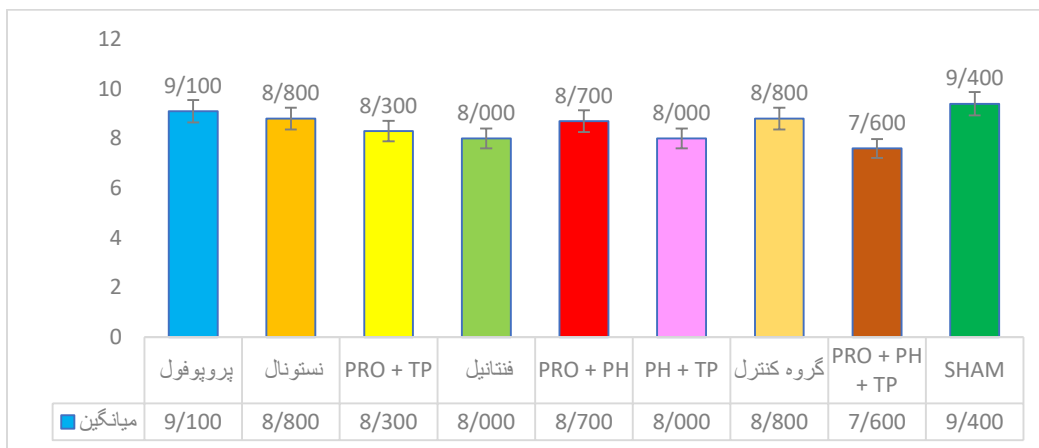
جدول ۲- مقادیر تزریق دارو در نمونه های مختلف

ردیف	نام گروه	داروها	نستونال	پوفول	فتنا	آب مقطر
۱	گروه اول	پروپوفول (pro)	-	۱.۸ سی سی	-	-
۲	گروه دوم	تیو پنتال سدیم یا نستونال (TP)	۰.۴ سی سی	-	-	-
۳	گروه سوم	تیو پنتال سدیم (TP) - پروپوفول (pro)	۰.۲ سی سی	۰.۹ سی سی	-	-
۴	گروه چهارم	فنتانیل (PH)	-	-	۰.۸ سی سی	-
۵	گروه پنجم	فنتانیل (PH) + پروپوفول (pro)	-	۰.۹ سی سی	۰.۴ سی سی	-
۶	گروه ششم	تیو پنتال سدیم (TP) - فنتانیل (PH)	۰.۲ سی سی	۰.۴ سی سی	-	-
۷	گروه هفتم	شاهد بدون تزریق	-	-	-	-
۸	گروه هشتم	تیو پنتال سدیم (TP) - پروپوفول (pro) + فنتانیل (PH)	۰.۱۵ سی سی	۰.۶ سی سی	۰.۳ سی سی	-
۹	گروه نهم	پلاسیو آب	-	-	-	۱ سی سی

نتایج

تعداد موالید موش ها دریافت کننده PH + TP، ۱/۴۹۱ ± ۸/۰۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۶ و بیشترین موالید ۱۰ گزارش شد. تعداد موالید موش ها گروه کنترل، ۱/۶۸۷ ± ۸/۸۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۷ و بیشترین موالید ۱۲ گزارش شد تعداد موالید موش ها گروه PRO + PH + TP، ۱/۴۳۰ ± ۷/۶۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۶ و بیشترین موالید ۱۰ گزارش شد. تعداد موالید موش ها گروه آب مقطر (SHAM)، ۲/۲۷۰ ± ۹/۴۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۶ و بیشترین موالید ۱۴ گزارش شد (نمودار ۱). میانگین تعداد موالید زنده در موشهای تحت مداخله و کنترل تفاوت معنی دار آماری ندارد.

تعداد موالید در موش ها دریافت کننده پروپوفول (pro)، ۱/۴۴۹ ± ۹/۱۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۷ و بیشترین موالید ۱۱ گزارش شد. تعداد موالید موش ها دریافت کننده پروپوفول نستونال (TP)، ۱/۴۷۵ ± ۸/۸۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۷ و بیشترین موالید ۱۲ گزارش شد. تعداد موالید موش ها دریافت کننده PRO + TP، ۱/۴۱۸ ± ۸/۳۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۷ و بیشترین موالید ۱۱ گزارش شد. تعداد موالید موش ها دریافت کننده فنتانیل (PH)، ۳/۹۱۷ ± ۸/۰۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۰ و بیشترین موالید ۱۲ گزارش شد. تعداد موالید موش ها دریافت کننده PRO + PH، ۱/۱۵۶ ± ۸/۷۰۰ است کمترین تعداد موالید در این گروه ۶ و بیشترین موالید ۱۱ گزارش شد.



نمودار ۱- نمودار میله ای میانگین تعداد موالید موش ها براساس هر دارو

میانگین تعداد موالید گروه کنترل را با گروههای مداخله نشان می دهد (جدول ۳).

طبق نتایج آزمون آنوا سطح معنی داری بزرگتر از ۰/۰۵ بود و بین موالید موش ها در گروه های مختلف تحقیق تفاوت معنی داری ملاحظه نشد (P_value=۰/۴۵۰). نتایج آزمون بنفرونی

جدول ۳- آزمون آنوا برای مقایسه میانگین موالید به تفکیک هر دارو

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	P_value
بین گروه ها	۲۸/۰۰۰	۸	۳/۵۰۰	۰/۹۹۰	۰/۴۵۰
درون گروه ها	۲۸۶/۴۰۰	۸۱	۳/۵۳۶		
خطا	۳۱۴/۴۰۰	۸۹			

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد اختلاف میانگین وزن موش ها در گروه **Control** با گروه های پروپوفول (pro)، فتانیل (PH)، PRO + PH، PH + TP، PRO + TP این معنی دار نیست است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف میانگین با گروه های نستونال (TP) و PRO + TP این معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۴).

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد اختلاف میانگین وزن موش ها در گروه **Control** با گروه های پروپوفول (pro)، فتانیل (PH)، PRO + PH، PH + TP، PRO + TP این معنی دار نیست است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف میانگین با گروه های نستونال (TP) و PRO + TP این معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۴).

جدول ۴- مقایسه میانگین وزن موالید گروه کنترل با سایر گروه ها

گروه مقایسه	سایر گروه ها	اختلاف میانگین	انحراف استاندارد	P-value
Control	پروپوفول (pro)	۰/۲۳۳	۰/۰۳۰	۰/۰۰۱
	نستونال (TP)	۰/۰۹۲	۰/۰۳۰	۰/۱۰۰
	PRO + TP	۰/۰۹۸	۰/۰۳۱	۰/۰۶۰
	فتانیل (PH)	۰/۸۷۰	۰/۰۳۱	۰/۰۰۱
	PRO + PH	۰/۲۸۲	۰/۰۳۰	۰/۰۰۱
	PH + TP	۰/۱۹۰	۰/۰۳۱	۰/۰۰۱
	PRO + PH + TP	۰/۱۳۰	۰/۰۳۲	۰/۰۰۲
	SHAM	۰/۲۱۲	۰/۰۳۰	۰/۰۰۱

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد میانگین وزن موالید موش ها در گروه SHAM با گروه های نستونال (TP)، PRO + TP، فتانیل (PH)، و کنترل از نظر آماری معنی دار است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف میانگین با گروه های پروپوفول (pro) و PRO + PH، PH + TP و PRO + PH + TP این تفاوت معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۵).

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد میانگین وزن موالید موش ها در گروه SHAM با گروه های نستونال (TP)، PRO + TP، فتانیل (PH)، و کنترل از نظر آماری معنی دار است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف میانگین با گروه های پروپوفول (pro) و PRO + PH، PH + TP و PRO + PH + TP این تفاوت معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۵).

جدول ۵- مقایسه میانگین وزن موالید گروه کنترل با سایر گروه ها

گروه مقایسه	سایر گروه ها	اختلاف میانگین	انحراف استاندارد	P-value
SHAM	پروپوفول (pro)	۰/۰۲۱۰	۰/۰۳۰	۱/۰۰۰
	نستونال (TP)	-۰/۱۲۰	۰/۰۳۰	۰/۰۰۳
	PRO + TP	-۰/۱۱۳	۰/۰۳۰	۰/۰۰۸
	فتانیل (PH)	۰/۶۵۷	۰/۰۳۱	۰/۰۰۱
	PRO + PH	۰/۰۶۹	۰/۰۳۰	۰/۸۰۶
	PH + TP	-۰/۰۲۲	۰/۰۳۱	۱/۰۰۰
	Control	-۰/۲۱۲	۰/۰۳۰	۰/۰۰۱
	PRO + PH + TP	-۰/۰۸۱	۰/۰۳۱	۰/۳۴۴

است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف با میانگین سایر گروه‌ها معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۶).

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد اختلاف میانگین وزن جفت موش‌ها در گروه **Control** با گروه‌های فتانیل (PH)، **PRO + PH**، **PH + TP** از نظر آماری معنی دار

جدول ۶- مقایسه میانگین وزن جفت موالید گروه کنترل با سایر گروه‌ها

گروه مقایسه	سایر گروه‌ها	اختلاف میانگین	انحراف استاندارد	P-value
Control	پروپوفول (pro)	۰/۰۰۹	۰/۰۱۰	۱/۰۰۰
	نستونال (TP)	-۰/۰۰۷	۰/۰۱۰	۱/۰۰۰
	PRO + TP	۰/۰۰۸	۰/۰۱۰	۱/۰۰۰
	فتانیل (PH)	۰/۰۹۸	۰/۰۱۱	۰/۰۰۱
	PRO + PH	۰/۰۳۸	۰/۰۱۰	۰/۰۱۷
	PH + TP	۰/۰۵۵	۰/۰۱۱	۰/۰۰۱
	PRO + PH + TP	۰/۰۲۸	۰/۰۱۱	۰/۴۲۹
	SHAM	۰/۰۳۵	۰/۰۱۰	۰/۰۲۹

است ($P_value < 0/05$). اما این اختلاف با میانگین سایر گروه‌ها معنی دار نیست ($P_value > 0/05$) (جدول ۷).

از طریق آزمون بونفرونی ملاحظه شد میانگین وزن جفت موالید موش‌ها در گروه **SHAM** با گروه‌های نستونال (TP)، فتانیل (PH)، و کنترل از نظر آماری معنی دار

جدول ۷- مقایسه میانگین وزن جفت موالید گروه کنترل با سایر گروه‌ها

گروه مقایسه	سایر گروه‌ها	اختلاف میانگین	انحراف استاندارد	P-value
SHAM	پروپوفول (pro)	-۰/۰۲۵	۰/۰۱۰	۰/۵۲۷
	نستونال (TP)	۰/۰۴۳	۰/۰۱۰	۰/۰۰۲
	PRO + TP	-۰/۰۲۷	۰/۰۱۰	۰/۴۴۳
	فتانیل (PH)	۰/۰۶۲	۰/۰۱۰	۰/۰۰۱
	PRO + PH	۰/۰۰۲	۰/۰۱۰	۱/۰۰۰
	PH + TP	۰/۰۱۹	۰/۰۱۰	۱/۰۰۰
	Control	-۰/۰۳۵	۰/۰۱۰	۰/۰۲۹
	PRO + PH + TP	-۰/۰۰۷	۰/۰۱۱	۱/۰۰۰

استفاده از عامل بیهوشی در بین پزشکانی که OPU را انجام می‌دهند اتفاق نظر وجود ندارد. داروهای بیهوشی می‌توانند وارد مایعات فولیکولی (FF) شوند. نگرانی در مورد تجمع داروهای بیهوشی در FF و اثرات منفی آنها بر میزان لقاح و رشد جنین تحت بیهوشی عمومی وجود دارد.

بحث

تعداد قابل توجهی از بیماران با مشکلات باروری برای درمان خود تحت بیهوشی قرار می‌گیرند. بیهوشی عمومی در اکثر کلینیک‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) برای برداشت تخمک (OPU) استفاده می‌شود، با این حال، در مورد نوع

در گونه‌های جانوری مختلف تاثیر دوزهای مختلف داروهای بیهوشی متفاوت می‌باشد. پروپوفل با دوز ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم مرغ به صورت داخل وریدی در ابتدا و برای تداوم بیهوشی ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم و در سگ با دوز ۵/۵ میلی گرم بر کیلوگرم مقادیر آیزیم‌های AST (آسپاراتات ترانس آمیناز) و ALT (آلانین آمینو ترانسفراز) ۱۵ دقیقه پس از بیهوشی را افزایش می‌دهد (۴). عمده‌ترین عارضه پروپوفل کاهش فشار خون سیستمیک است (۱۷)، که در نتیجه آن جریان خون رحمی جفت کاهش می‌یابد (۱۶). بی‌دردی در گروه رمی فنتانیل بهتر از پروپوفل می‌باشد ولی دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ بیشتر از پروپوفل مشاهده می‌گردد (۱۵).

داروهای تیوپنتال اثرات مخربی بر روند ترمیم زخم دارند در حالی که پروپوفل تاثیر قابل ملاحظه‌ای ندارد (۱۱، ۳). پروپوفل در مقایسه با تاثیر بر واسطه‌های التهابی بر اثرات روند زخم موثرتر است و تاثیر منفی بر روند زخم ندارد (۱۹، ۷). اثر سینرژسمی رمی فنتانیل و پروپوفل موجب افزایش سرعت بهبودی است (۱۴). از نظر کنترل وضعیت همودینامیک، کنترل ICP که از مولفه‌های مهم در اعمال جراحی اعصاب می‌باشد، طول مدت ریکاوری و بروز عوارض تنفسی، تهوع و استفراغ پس از عمل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه (فنتانیل + پروپوفل) و (رمی فنتانیل + پروپوفل) وجود ندارد ولی میزان بروز درد در بیماران گروه رمی فنتانیل در ریکاوری بیشتر می‌باشد (۸). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای بیهوشی می‌توانند وارد مایعات فولیکولی (FF) شوند.

نگرانی در مورد تجمع داروهای بیهوشی در FF و اثرات منفی آنها بر میزان لقاح و رشد جنین تحت بیهوشی عمومی وجود دارد. پروپوفول یک داروی بیهوشی سریع با زمان القاء

و بهبودی کوتاه است. رایج‌ترین ماده بیهوشی مورد استفاده در طول TVOR، پروپوفول داخل وریدی است که یک داروی بی‌خطر برای استفاده در IVF است. با این حال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از پروپوفول با کاهش نرخ لقاح (FR) و مهار رشد بلاستوسیست در جنین‌های تک سلولی همراه است. این مطالعه به منظور بررسی حساسیت تخمک‌ها و جنین‌های موش صحرایی به مواد بی‌حس‌کننده به منظور مشاهده پاسخ بیولوژیکی برای مطالعات بالینی در مورد تاثیر استفاده از پروپوفول و نستونال و فیتانیل به عنوان عوامل بی‌هوشی بر نتایج فناوری کمک باروری انجام شد. و با توجه به تشابه فیزیولوژی موش و انسان در سیستم تولید مثل این تحقیق می‌تواند راهگشای ارزیابی‌های دقیقی باشد.

Gonen و همکارانش در ۱۹۹۵ تاثیر انواع مختلف بیهوشی بر نتیجه بازایی تخمک را مورد ارزیابی قرار دادند. طی تحقیق این گروه آرامبخش همراه با بی‌حسی و بیهوشی عمومی استفاده کردند. هیچ تفاوت معنی‌داری در عملکرد یا تعداد جنین یا کیفیت جنین‌های منتقل شده مشاهده نکردند. در مطالعه حاضر نیز در میانگین تعداد موالید زنده بین گروه‌های دریافت‌کننده داروی بیهوشی و گروه کنترل و شم مشاهده نگردید. آزموده و همکارانش در سال ۲۰۱۳ اثر بیهوشی عمومی و بیهوشی نخاعی را در بیماران تحت حاملگی IVF بررسی نمودند. طبق نتایج آنها روش بیهوشی می‌تواند بر نتیجه بارداری در بیمار IVF تاثیر بگذارد. در زنانی که تحت IVF قرار می‌گیرند، روش بیهوشی احتمالاً به دلیل تاثیر داروهای بیهوشی و تاثیر بیهوشی بر وضعیت فیزیولوژیکی بیماران، تاثیرات تعیین‌کننده‌ای خواهد داشت. در این مطالعه نشان داده‌اند ترکیبی از پروپوفول، فنتانیل و

زمان بارداری یا انجام موارد کمک باروری مانند اسپیراسیون تخمک و IVF باید شامل عواملی با شروع و زمان بهبودی سریع باشد تا از تجمع داروها در مایع فولیکولی جلوگیری شود و امکان ترخیص سریع از بیمارستان را فراهم کند. بیشتر داروهایی که برای بیهوشی عمومی استفاده می شوند در مایع فولیکولی یافت شده اند. این دارو ها می توانند بر روند رشد جنین در مراحل مختلف تاثیر داشته باشند. در این تحقیق دارو های مورد استفاده بر تعداد موالید موش موثر نبود ولی وزن موالید و وزن جفت که می توانند شاخص هایی از اثرات دارو باشند تحت تاثیر قرار گرفتند و بین دارو ها و دوز های مختلف Pro+TP تغییر معنی دار در وزن جنین و وزن جفت در مقایسه با گروه شم نداشت البته این دارو ها به تنهایی نیز تاثیر معنی دار نداشتند و می توانند کاندیدای مناسبی برای بیهوشی در روش های کمک باروری باشند. ولی همچنان بررسی های تکمیلی در مدل های حیوانی مناسب دیگر نیز توصیه می شود.

تشکر و قدردانی:

این مقاله منتج از پایان نامه دانشجویی مصوب دانشگاه علوم پزشکی زنجان با کد سمات A-12-328-27 و مصوب کمیته اخلاق با کد IR.ZUMS.REC.1400.073 می باشد.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله تعارض در منافع ندارند.

فهرست منابع

1. Haikin Herzberger E, Levy O, Sun B, Miller N, Rahav R, Dana E, et al. General anesthesia with propofol during oocyte

retrieval and in vitro fertilization outcomes: retrospective cohort study. Scientific Reports. 2023;13(1):8021.

میدازولام ، در بیماران IVF به دلیل خطر نسبتاً کم برای اثرات نامطلوب بر کیفیت تخمک و جنین و میزان بارداری، بیشتر استفاده می شود. هنگامی که بی حس کننده های موضعی در فضای زیر عنکبوتیه تجویز می شوند و از بی حسی نخاعی برای این بیماران استفاده می شود، سطح خونی داروهای بیهوشی واقعاً بسیار پایین تر است و این ممکن ترین توضیح برای یافته های این مطالعه است (۲۴).

در تحقیق حاضر اثر پروپیل و فنتانیل مورد بررسی قرار گرفت و جالب توجه بود که وزن موالید در گروه دریافت کننده دو دارو با گروه شم تفاوت معنی دار نداشت. براساس نتایج Reshan در سال ۲۰۲۰ (total intravenous anesthesia) TIVA با میدازولام و پروپوفول در مقایسه با بیهوشی استنشاقی با میدازولام ، نتایج باروری بهتری در میزان لقاح و نرخ جنین درجه ۱ با نرخ حاملگی بالاتر داشت. TIVA توسط پروپوفول متداول ترین داروی مورد استفاده برای بیهوشی عمومی است، با شروع سریع و زمان دفع کوتاه، در بازیابی تخمک مفید است و ممکن است باعث ایجاد استرس قلبی- تنفسی شود که با افزودن فنتانیل بهبود می یابد (۲۶). در مطالعه حاضر پروپوفول تاثیر معنی داری بر تعداد موالید و وزن جفت و جنین نسبت به گروه شم که دریافت کننده استرس تزریق هم بوده است نداشت.

نتیجه گیری

یافتن ترکیب دارو یا تکنیک ایده آل برای بیهوشی در دوران بارداری از ضروریات است. تکنیک های بیهوشی برای

2. Sharma R, Qureshi N, Mogra S, Panwar K. Lead Induced Infertility in Swiss Mice and Role of Antioxidants. *Universal Journal of Environmental Research & Technology*. 2012;2(2).
3. NRCU R. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US) Washington (DC); 1996.
4. Hilderbrand DC, Der R, Griffin WT, Fahim MS. Effect of lead acetate on reproduction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1973;115(8):1058-65.
5. Dhir V, Dhand P. Toxicological approach in chronic exposure to lead on reproductive functions in female rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicology international*. 2010;17(1):1.
6. Pathak S, Lees C. Ultrasound structural fetal anomaly screening: an update. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(5):F384-F90.
7. Pierce S. SVH AEC SOP. ۲۶ Euthanasia of Mice and Rats Melbourne, Australia: Animal Ethics Committee of St Vincent's Hospital. 2006.
8. Franks PA, Laughlin NK, Dierschke DJ, Bowman RE, Meller PA. Effects of lead on luteal function in rhesus monkeys. *Biology of reproduction*. 1989 Dec 1;41(6):1055-62.
9. Dumitrescu E, Chiruciu V, Muselin F, Popescu R, Brezovan D, CRISTINA RT. Effects of long-term exposure of female rats to low levels of lead: ovary and uterus histological architecture changes. *Turkish Journal of Biology*. 2015;39(2):284-9.
10. Piasek M, Kostial K. Reversibility of the effects of lead on the reproductive performance of female rats. *Reproductive Toxicology*. 1991 Jan 1;5(1):45-51.
11. Lee K-s, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970–1997. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(4):620-7.
12. Şincai M. Tehnici de citohistologie normală si patologică: Mirton; 2000.
13. Qureshi N, Sharma R, Mogra S, Panwar K. Amelioration of lead induced alterations in ovary of Swiss mice, by antioxidant vitamins. *J Herbal Med Toxicol*. 2010;4(1):89-95.
14. Menache A. The European Citizens' Stop Vivisection Initiative and the Revision of Directive 2010/63/EU. *Alternatives to Laboratory Animals*. 2016;44(4):383-90.
15. Borja-Aburto VH, Hertz-Picciotto I, Lopez MR, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology*. 1999;150(6):590-7.
16. Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A. Effect of prenatal exposure to lead on estrogen action in the prepubertal rat uterus. *International Scholarly Research Notices*. 2011;2011.
17. Taupeau C, Poupon J, Nomé F, Lefèvre B. Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. *Reproductive toxicology*. 2001;15(4):385-91.
18. Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and

Down's syndrome. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2008;115(6):689-96.

19. Jiwani SS, Amouzou-Aguirre A, Carvajal L, Chou D, Keita Y, Moran AC, et al. Timing and number of antenatal care contacts in low and middle-income countries: Analysis in the Countdown to 2030 priority countries. Journal of global health. 2020;10(1).

20. Pan M, Huang LY, Zhen L, Li DZ. A cost-effectiveness analysis comparing two different strategies in advanced maternal age: Combined first-trimester screening and maternal blood cell-free DNA testing. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018 Aug 1;57(4):536-40.

21. Junaid M, Chowdhuri D, Saxena RNRSD. Lead-induced changes in ovarian follicular development and maturation in mice. Journal of Toxicology and Environmental Health Part A. 1997;50(1):31-40.

22. Winder C. Lead, reproduction and development. Neurotoxicology. 1993;14(2-3):303-17.

23. Ahmed N. Correlation of blood lead levels with atresia of ovarian follicles of albino mice. Ann Pak Inst Med Sci. 2008;4(4):188-92.

24. Azmude A, Agha'amou S, Yousefshahi F, Berjis K, Mirmohammad'khani M, Sadaat'ahmadi F, Ghods K, Dabbagh A. Pregnancy outcome using general anesthesia versus spinal anesthesia for in vitro fertilization. Anesthesiology and Pain Medicine. 2013 Sep;3(2):239.

25. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, Shapiro A, Judeiken R, Beyth Y, Ben-Nun I. The impact of different types of anesthesia on in vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. Journal of assisted reproduction and genetics. 1995 Nov;12:678-82.

26. Reshan RG, Ameen BG, Hassan AA. Effect of TIVA with Propofol Versus Inhalational Anesthesia Plus Ketamine on Fertilization and Clinical Pregnancy Rate in ICSI. International Journal of Psychosocial Rehabilitation. 2020 Apr 1;24(05).



Investigating the effects of injecting intravenous anesthetics Propofol, sodium thiopental, fentanyl during implantation on the rate of abnormalities in rats.

Shiva Shojaifard¹, Mohamad Reza Jamshidi², Elham Hosseini³, Somayae Abdollahi Sabet⁴, Mehdi Rahnema⁵

1- Anesthesiology specialization course student, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran

2- Cardiac Anesthesia Fellowship, Department of Anesthesia, Faculty of Medicine, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran. Corresponding Author: jamshidianes@zums.ac.ir

3- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mousavi Hospital, School of Medicine, Zanzan University of medical Sciences, Zanzan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Community medicine, Faculty of medicine, social determinants of health research center, Zanzan University of Medical Sciences, Zanzan, Iran.

5- Associated Professor, Department of Physiology, Zanzan Branch, Islamic Azad University, Zanzan, Iran.

Received: 2022.11.03

Accepted: 2023.05.08

Abstract

Background & Aim: Anesthesia is very important for assisted reproductive technology to provide minimal adverse effects on the oocyte. Defects in the development of the embryo or abnormality in its growth phenomenon lead to IVF failure in most cases. The number of abnormalities in laboratory rats is RAT.

Materials & methods: Propofol, Nestonal, and Fentanyl were used for single and combined anesthesia. The sham group was studied to control injection stress by injecting distilled water and the control group without receiving drugs. In the next step, the fertility conditions of the mice were provided. The effectiveness of the drugs is relatively similar to the selected doses, and after counting, cesarean surgery is performed on each fetus, and after the placenta is carefully separated from the fetus, both are carefully weighed, measured, and recorded.

Results: The difference in the number of births was not observed, but the weight of the placenta and the weight of the fetus were investigated as indicators determining the effect of drugs on the fetus, which can be a symbol of fetal abnormalities. The results showed that the drugs used had no effect on conception and its success rate, but they were effective on fetal growth, and propofol had the least effect on abnormalities, and there was a significant difference in placenta and fetal weight between this group and the other group. The birth weight of mice was based on the type of drug, the highest birth weight was related to the drug Nestonal (TP) and the lowest birth weight was related to the drug Fentanyl (PH). Based on the type of drug, the live birth weight of the mice was the highest weight of the live mice related to Nestonal drug (TP) and the lowest was related to Fentanyl drug (PH).

Conclusion: Examining anesthetic drugs to find the safest and best drug is of great clinical and research importance. The study of chromosomal abnormalities is one of the main programs of future studies for the analysis of fetal abnormalities.

Key words: propofol, sodium thiopental, fentanyl, abnormality, implantation