

بررسی تاثیر دارو های بیهوشی پیش از جراحی با کتامین، زایلازین و همزمان کتامین زایلازین بر بیان ژن های گیرنده آنژیوتانسین ۲ در بافت قلب کبوتر

لیلا درخشان^{۱*}، مرتضی رزاقی منش^۱، سمین یعقوبیانی^۲، ملینا دقیقیان^۳

- ۱- گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی و دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران
 ۲- دانش آموخته دکترای حرفه ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شوشتر، شوشتر، ایران
 ۳- دانشجوی دکترای حرفه ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شوشتر، شوشتر، ایران

*نویسنده مسئول: Derakhshan_vet@yahoo.com

چکیده

سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون (RAAS) نقش کلیدی در تنظیم فشار خون و تعادل الکترولیت ها ایفا می کند. اختلال در عملکرد این سیستم طی فرآیند بیهوشی می تواند به بی ثباتی فشار خون منجر شده و اثربخشی و ایمنی پروتکل های بیهوشی را تحت تاثیر قرار دهد. از آنجا که ترکیب کتامین و زایلازین به عنوان یک روش رایج در بیهوشی کاربرد گسترده ای دارد، ارزیابی دقیق اثرات آن بر سیستم RAAS و شاخص های وابسته به آن، از جمله میزان بیان ژن AGTR1 در بافت قلب، ضروری به نظر می رسد. این پژوهش به بررسی تاثیر ترکیب کتامین و زایلازین بر بیان ژن AGTR1 در بافت قلب کبوتر پرداخته است. هدف اصلی این مطالعه، تحلیل چگونگی تاثیر این ترکیب دارویی بر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون (RAAS) و نوسانات فشار خون در هنگام بیهوشی و بهبود پروتکل های بیهوشی برای کاهش ناپایداری های فشار خون است. بیست طوق کبوتر سالم و بالغ نژاد خانگی (نر و ماده) با وزن میانگین ۱۵۰ الی ۳۰۰ گرم و سن ۱ تا ۳ سال تهیه شد. پرندگان به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. دوز های مختلف کتامین و زایلازین به صورت عضلانی در سمت چپ عضله سینه تزریق شد. بر اساس نتایج به دست آمده، ترکیب کتامین-زایلازین تغییرات معنی داری بر میزان بیان ژن AGTR1 ایجاد نکرد. در نتیجه ترکیب کتامین-زایلازین می تواند به عنوان یک روش مؤثر برای بیهوشی در پرندگان پیشنهاد شود. این نتایج، درک بهتری از تأثیرات این داروها بر سیستم RAAS ارائه کرده و راه را برای بهبود پروتکل های بیهوشی در دامپزشکی هموار می کند.

واژگان کلیدی: کتامین، زایلازین، AGTR1، بیهوشی، سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون (RAAS)

مقدمه

هدف از به کارگیری داروهای آرام‌بخش و

پیش‌بیهوشی، کاهش استرس و اضطراب پیش از جراحی، کاهش مقدار داروی مورد استفاده در القای بیهوشی و کاهش اثرات نامطلوب متعاقب آن، القای آرام‌تر و سریع‌تر بیهوشی، ایجاد بی‌دردی قبل، در حین و بعد از جراحی و در نهایت بهبودی آرام و بدون عوارض است. همچنین این امکان را به دامپزشکان می‌دهد که بتوانند حیوان را راحت مقید کنند. در دهه ۱۸۵۰ که دو داروی اتر و کلروفرم به وفور مورد استفاده قرار می‌گرفت نیاز به استفاده از داروهای پیش‌بیهوشی برای کاهش عوارض جانبی مورد توجه قرار گرفت (۱). در سال ۱۸۶۴ دو پزشک، نوزبام در آلمان و برنارد در فرانسه به طور همزمان دریافتند که تزریق زیرجلدی مورفین بیمار را آرام می‌کند و اثرات بیهوشی کلروفرم را تشدید می‌کند. در همین حین، پژوهشگر دیگری در فرانسه گزارش کرد که استفاده از آتروپین باعث کاهش تولید بزاق می‌شود و همچنین عوارض جانبی مورفین که شامل دپرس تنفسی و استفراغ می‌شود را کاهش می‌دهد. در پی نتایج به دست آمده، آتروپین و مورفین به عنوان داروی پیش‌بیهوشی، در اواخر قرن ۱۹ بسیار محبوب شدند (۲). استفاده از داروهای پیش‌بیهوشی مانند اسکوپولامین، مورفین و آتروپین می‌تواند به کاهش اضطراب، درد و سایر عوارض ناخواسته از بیهوشی تنفسی کمک کند (۳). بیچر در سال ۱۹۹۵ دو هدف کلی استفاده از داروهای پیش‌بیهوشی را ارائه یک بیمار آرام به جراح و کاهش خطرات ناشی از بیهوشی و جراحی دانست (۴). امروزه در جراحی‌های انسانی به دلیل پیشرفت در ساخت داروهای

تسکین درد از گذشته تا کنون به عنوان یکی از نیازهای اساسی بشر مطرح بوده است. بیهوشی عمومی با اثر بر سیستم اعصاب باعث از بین رفتن احساس درد و واکنش بیمار شده و از این جهت از ارکان اساسی جراحی محسوب می‌شود. بدون بیهوشی هرگز پیشرفت و ابداع روش‌های جدید جراحی امکان‌پذیر نبود. در گذشته برای کاهش درد در زمان جراحی یا جانداختن شکستگی و در رفتگی‌ها از شراب، تریاک، بستن تورنیکت دور اندام‌ها، زدن ضربه به سر یا فشردن جریان کاروتید و حتی هیپنوتیزم استفاده می‌شد. در سال ۱۸۰۰ فردی به نام هامفری داوی خاصیت گاز N_2O در ایجاد بی‌دردی را مطرح کرد. در سال ۱۸۲۴ نشان داده شد که استنشاق گاز دی‌اکسید کربن می‌تواند تا حدودی درد را التیام بخشد. هیکمن در سال ۱۸۲۴ برای تسکین درد ناشی از جراحی در یک سگ از ترکیب نیتروز اکسید و دی‌اکسید کربن استفاده کرد. اولین بیهوشی در سال ۱۸۴۶ در آمریکا و با داروی بیهوشی اتر انجام شد. در سال ۱۸۴۷ گزارش‌هایی مبنی بر استفاده از اتر در سگ، گربه و گاو منتشر شد. پس از آن از کلروفرم، کلرال‌هیدرات و پنتوباریتال به عنوان داروهای بیهوشی مورد استفاده قرار گرفتند. پس از گذشت سال‌ها و با پیشرفت چشمگیر در علم بیهوشی، هالوتان، زایلازین و کتامین در دسترس دامپزشکان قرار داده شد. کتامین کماکان از معروف‌ترین داروهای بیهوشی در دامپزشکی محسوب می‌شود.

۲. گروه زایلازین: دریافت زایلازین به میزان ۱۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن.

۳. گروه همزمان کتامین-زایلازین: دریافت همزمان دو داروی کتامین و زایلازین به ترتیب با دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن.

۴. گروه دریافت کننده دارونما

۲۴ ساعت بعد از بیهوشی با استفاده از تیغ جراحی ناحیه زیر گردن تا انتهای جناغ برش داده شد. استخوان های قفسه سینه با استفاده از قیچی برش داده شدند و سپس قلب را سریعاً خارج کرده و پس از فریز کردن در ازت مایع، جهت انجام بررسی های آنزیم های آنژیوتانسین II و بیان ژن گیرنده آن، در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد قرار داده شد.

نتایج

اطلاعات به دست آمده از بیان ژن AGTR1 با نتایج حاصل از ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع، نرمال سازی گردید. نمودار های ۱ تا ۴ نشان دهنده نمودار های تکثیر و استاندارد مربوط به این ژن ها می باشد. به کمک نمودار های تکثیر، Ct نمونه ها مشخص شد و به کمک نمودار های دیگری به نام نمودار های ذوب در صورت وجود باندهای غیر اختصاصی و دایمر پرایمر وجود محصول غیر اختصاصی مشخص شد. نمودارها نشان دهنده اختصاصی بودن شرایط

بیهوشی بهتر و با کیفیت تر و همچنین تکنیک های جدید جراحی و کوتاه شدن زمان آن ها، کمتر از دارو های پیش بیهوشی استفاده میشود (۲). اما در دامپزشکی برای مهار حیوانات و آرام کردن آن ها قبل از جراحی همواره از پیش بیهوشی استفاده می شود.

مواد و روش کار

۲۰ طوق کبوتر سالم و بالغ از نژاد خانگی (شامل نر و ماده) با وزن میانگین ۱۵۰ تا ۳۰۰ گرم و سن ۱ تا ۳ سال تهیه شدند. سلامت تمامی این پرندگان پیش از آغاز پژوهش ارزیابی گردید و وزن بدن، دما، تعداد تنفس و ضربان قلب آن ها اندازه گیری شد. به منظور سازگاری با محیط، پرندگان به مدت ۳ روز در مکانی آرام نگهداری شدند. کبوترها در چهار قفس مجزا و مخصوص به صورت گروه های پنج تایی نگهداری شدند. شرایط رطوبت و دمای محیط استاندارد بود و پرندگان به آب و غذای مناسب به طور آزاد دسترسی داشتند. پس از ۷۲ ساعت سازگاری با محیط جدید، ۳۰ دقیقه پیش از تزریق دارو به منظور پیشگیری از استفراغ، غذا از دسترس آن ها برداشته شد. سپس برای تعیین دوز دارو، کبوترها با استفاده از ترازوی دیجیتال وزن شدند. در نهایت، پس از مقیدسازی حیوان، دارو با استفاده از سرنگ انسولین ۱ میلی لیتر به صورت داخل عضلانی و در سمت چپ عضله سینه تزریق شد. گروه بندی حیوانات به شرح زیر است:

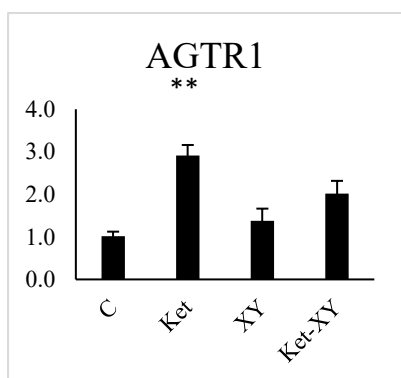
۱. گروه کتامین: دریافت کتامین به میزان ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن.

انجام Real-time PCR برای این ژن ها می باشد.

۲- بررسی میزان بیان ژن AGTR1 در گروه

های مختلف

سطح بیان ژن AGTR1 در گروه کتامین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت. در گروه های زایلازین و کتامین-زایلازین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

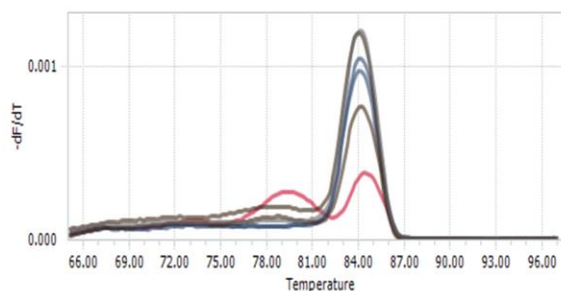


نمودار ۵- مقایسه تغییرات بیان ژن AGTR1

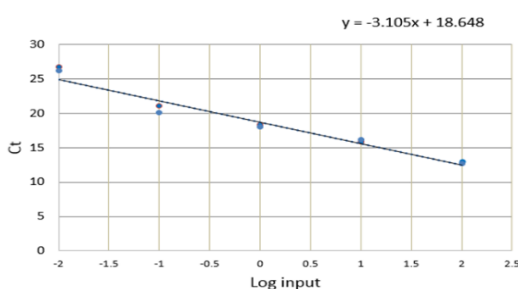
در کبوتر های دریافت کننده کتامین و زایلازین

بحث

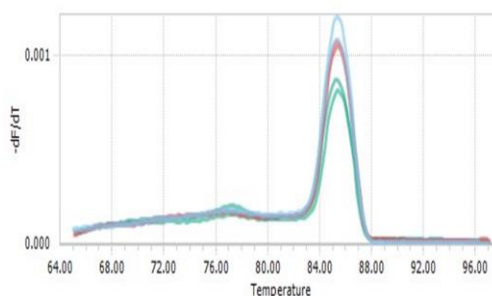
حفظ فشار خون پایدار در طول جراحی بسیار حیاتی است. نوسانات فشار خون حین جراحی با افزایش مرگ و میر پس از جراحی مرتبط است. نوسانات فشار خون دیاستولیک نسبت به نوسانات فشار سیستولیک نقش مهمتری در پیش بینی مرگ و میر و عوارض پس از جراحی دارند. (۵) افزایش فشار خون در طی جراحی، خطر بروز مشکلاتی مانند خونریزی، آسیب به ارگان های حیاتی مانند مغز، قلب و کلیه ها، افزایش خطر سکتة قلبی و نارسایی تنفس را به دنبال دارد. گیرنده آنژیوتانسین II به عنوان یک



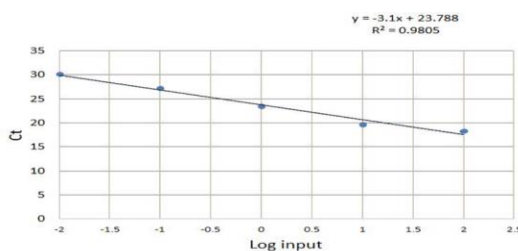
نمودار ۱- نمودار ذوب ژن GAPDH



نمودار ۲- نمودار استاندارد ژن GAPDH



نمودار ۳- نمودار ذوب ژن AGTR1



نمودار ۴- نمودار استاندارد ژن AGTR1

عضو اصلی در مسیر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون نقش کلیدی در تنظیم فشار خون ایفا میکند. ژن AGTR1 کد کننده گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II است که یک جزء حیاتی از سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAAS) محسوب می‌شود. بیان بیش از حد ژن AGTR1 معمولاً با شرایط پاتولوژیک مرتبط با عملکردهای قلبی و کلیوی مرتبط است. افزایش سطح بیان این ژن نشان‌دهنده حساسیت بیشتر به آنژیوتانسین II است که باعث تنگی عروق، احتباس سدیم و ترشح آلدوسترون می‌شود. این فعالیت بیش از حد می‌تواند به فشار خون بالا، هیپرتروفی قلب و فیبروز منجر شود. بیان بیش از حد AGTR1 معمولاً در شرایطی مانند فشار خون بالا، نارسایی قلبی و برخی از بیماری‌های کلیوی مشاهده می‌شود. همچنین در برخی از انواع سرطان مانند سرطان سینه، افزایش بیان AGTR1 در رشد تومور و متاستاز نقش دارد و باعث تقویت مسیرهای آنژیوژنز و تکثیر سلولی می‌شود. (۶) مطالعات اخیر به بررسی تأثیرات کتامین و نقش گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین (AT1R) در زمینه‌های مختلف عصبی و سرطانی پرداخته‌اند. مصرف کتامین باعث واکنش‌پذیری طولانی‌مدت سلول‌های آستروسیت و تغییرات مورفولوژیکی در مغز می‌شود، که با مسدود کردن گیرنده AT1-R قابل پیشگیری است. (۷) افزایش بیان AGTR1 در سلول‌های سرطان پستان باعث رشد تومور، رگ‌زایی و انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) می‌شود، که با درمان با لوآرتان کاهش می‌یابد (۸).

این مطالعه با هدف یافتن یک ترکیب دارویی بیهوشی امن و با کمترین عوارض جانبی انجام شد. نتایج گروه کتامین نشان‌دهنده ی افزایش بیان AGTR1 بود ($p < 0.01$). بیان ژن در دو گروه زایلازین و کتامین-زایلازین تغییرات معنی داری را نشان نداد که نشان دهنده ی ناچیز بودن تاثیر آن ها بر بیان ژن AGTR1 و سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون بود. نتایج نشان داد که در گروهی که تنها کتامین دریافت کرده بود، بیان ژن AGTR1 به‌طور معناداری افزایش یافت. این یافته می‌تواند به تأثیرات کتامین بر سیستم قلبی و عروقی مرتبط باشد. کتامین به‌عنوان یک داروی بی‌هوشی شناخته شده است که می‌تواند از طریق تحریک سیستم سمپاتیک و افزایش فشار خون، بیان ژن‌های مرتبط با فشار خون مانند AGTR1 را افزایش دهد. پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که کتامین قادر است سیستم رنین-آنژیوتانسین را فعال کند، که در نتیجه آن بیان گیرنده‌های AGTR1 افزایش می‌یابد. یکی دیگر از دلایل احتمالی افزایش بیان AGTR1 می‌تواند به استرس اکسیداتیو ناشی از کتامین مرتبط باشد. کتامین می‌تواند باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو شود که خود می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با تنظیم فشار خون و عملکرد قلبی را تحت تأثیر قرار دهد. به علاوه، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کتامین می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف سیگنالینگ، فعالیت گیرنده‌های آنژیوتانسین II را افزایش دهد که منجر به افزایش بیان AGTR1 می‌شود. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر، گروهی دیگر از پژوهشگران نیز که به بررسی اثرات

کتامین بر سیستم رنین-آنژیوتانسین پرداخته بودند گزارش کردند سطح سرمی آنژیوتانسین II پس از تزریق کتامین کاهش یافته است. این اثر میتواند در پی بازخورد منفی سیستم رنین-آنژیوتانسین ایجاد شده باشد تا بتواند افزایش فشار خون ناشی از کتامین را تنظیم، و از افزایش بیشتر آن جلوگیری کند (۹). در گروهی که زایلازین دریافت کرده بود، تغییر معنی داری در بیان ژن AGTR1 مشاهده نشد. این نتیجه ممکن است به اثرات آرام بخشی و ضد التهابی زایلازین مرتبط باشد. زایلازین به عنوان یک آگونیست گیرنده آلفا-۲-آدرنژیک، اثرات مهار بر سیستم سمپاتیک دارد که می تواند مانع افزایش فشار خون و تغییرات همودینامیکی شود. این ویژگی ممکن است توضیحی برای عدم تغییر در بیان ژن AGTR1 باشد. مطالعات پیشین نیز نشان داده اند که زایلازین ممکن است اثرات محافظتی بر قلب داشته باشد و از طریق مهار استرس اکسیداتیو و کاهش التهاب، مانع از افزایش بیان ژن های مرتبط با فشار خون شود. بنابراین، عدم تغییر در بیان AGTR1 در گروه زایلازین می تواند به اثرات مهار آن بر سیستم های تنظیم کننده فشار خون مرتبط باشد. داده های مطالعه ی حاضر با نتایج پژوهش انجام شده توسط Durrani و همکاران مطابقت داشته (۱۰) و حاکی از اثر افزایشی زایلازین بر بارورسپتور رفلکس و تون واگ است (۱۱).

در گروه ترکیبی کتامین و زایلازین نیز تفاوت معنی داری در بیان ژن AGTR1 مشاهده نشد. این نتیجه می تواند به اثرات متقابل این دو دارو بازگردد. در حالی که کتامین

موجب تحریک سیستم سمپاتیک و افزایش فشار خون می شود، زایلازین با اثرات مهار بر سیستم آلفا-۲-آدرنژیک می تواند این اثرات را کاهش دهد. به عبارتی دیگر، زایلازین ممکن است اثرات تحریک کننده کتامین بر بیان ژن AGTR1 را خنثی کرده و منجر به عدم تغییر در این گروه شود. پژوهش Baumgartner و همکاران که بر روی خرگوش های نیوزیلندی انجام شد، نشان داد که تزریق وریدی ترکیب کتامین-زایلازین تأثیر قابل توجهی بر فشار شریانی ندارد. این یافته ها با نتایج پژوهش ما که در آن از تزریق عضلانی کتامین و زایلازین در پرندگان استفاده شد، تطابق دارد. تزریق کتامین-زایلازین باعث کاهش ضربان قلب و افت دما شد، اما افت فشار خون یا بی ثباتی قلبی-عروقی مشاهده نشد (۱۲). این موضوع احتمال وجود مکانیسم های جبرانی قلبی-عروقی مشابه در پرندگان و پستانداران را نشان می دهد. در هر دو مطالعه، نتایج به اهمیت انتخاب دوز و روش تجویز دارو در تنظیم واکنش های همودینامیکی تأکید می کند. اگرچه مکانیسم های قلبی-عروقی در پرندگان و پستانداران متفاوت است، اما شواهد نشان می دهد که ترکیب کتامین-زایلازین می تواند در هر دو گروه حیوانات بی دردی مناسبی را فراهم کرده و اثرات مخرب بر فشار خون نداشته باشد.

پژوهش Kazdagli و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی اثرات ترکیب کتامین و زایلازین بر ضربان قلب در موش های نر پرداخت. نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب کتامین-زایلازین در مقایسه با پنتوباربیتال و پنتوباربیتال، فنتانیل، شرایط پایدارتری برای سیستم قلبی-عروقی فراهم می کند.

ویژگی های فردی حیوان قرار گیرد. برخی مطالعات نشان داده که عمق بیهوشی و مدت زمان آن در حیوانات مختلفی که دوز های مشابهی دریافت کرده اند، متفاوت است (۱۵)، (۱۶).

نتیجه گیری

پژوهش حاضر نشان داد که ترکیب کتامین و زایلازین به عنوان یک پروتکل بیهوشی مؤثر در دامپزشکی، به ویژه در پرندگان، دارای کارایی بالا و ایمنی قابل توجه است. بررسی ها حاکی از آن است که کتامین، از طریق افزایش بیان ژن گیرنده های آنژیوتانسین II (AGTR1)، می تواند به افزایش فشار خون سیستمیک منجر شود، که این موضوع اهمیت بررسی های دقیق تر بر مکانیسم های آن را برجسته می سازد. از سوی دیگر، زایلازین که به عنوان یک آگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک عمل می کند، بدون تأثیر معنادار بر بیان ژن های مذکور، خواص آرام بخش و ضدالتهابی خود را به وضوح نشان داد. این ویژگی ها به همراه اثرات مهارکننده سیستم سمپاتیک، زایلازین را به عنوان یک داروی مؤثر در تثبیت وضعیت همودینامیک معرفی می کند. در نتیجه، ترکیب کتامین و زایلازین با ارائه بیهوشی عمیق تر و پایدارتر در مقایسه با هر کدام از این داروها به تنهایی، موجب بهبود نتایج بالینی و کاهش عوارض جانبی ناشی از بیهوشی می گردد. مطالعات تجربی در این پژوهش نشان داد که استفاده ترکیبی از این دو دارو در مقایسه با استفاده انفرادی، به طور معناداری به افزایش عمق و پایداری بیهوشی منجر می شود و همچنین، عوارض جانبی مانند

همچنین، این ترکیب تأثیر کمتری بر سیستم عصبی خودمختار داشت که نشان دهنده ایمنی بیشتر آن در حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی حیاتی است (۱۳). این نتایج با یافته های مطالعه حاضر هم خوانی دارد. در پژوهش حاضر، استفاده از ترکیب کتامین-زایلازین در پرندگان باعث کاهش ضربان قلب شد، اما بی ثباتی شدیدی در سیستم قلبی عروقی مشاهده نشد. این یافته ها تأیید می کند که ترکیب کتامین-زایلازین می تواند در بیهوشی، یک شرایط پایدار و قابل اعتماد برای سیستم های قلبی عروقی فراهم کند و با کمترین تغییرات در پارامتر های فیزیولوژیکی همراه باشد. این یافته ها می تواند نشان دهنده تعامل پیچیده بین این دو دارو باشد که نیازمند تحقیقات بیشتری است تا مکانیسم های دقیق این تعامل مشخص شود. به نظر می رسد که زایلازین قادر است اثرات افزایش بیان ژن ناشی از کتامین را مهار کند. مطالعات قبلی نشان دادند کتامین می تواند بر سیستم رنین-آنژیوتانسین تأثیر بگذارد و منجر به افزایش بیان گیرنده های AGTR1 شود. با این حال، اثرات زایلازین بر سیستم رنین-آنژیوتانسین کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. یافته های این پژوهش با برخی از تحقیقات که اثرات ضد التهابی و مهاری زایلازین بر سیستم قلبی و عروقی را نشان داده اند، هم خوانی دارد. به طور کلی، نتایج این تحقیق نشان می دهد که زایلازین می تواند اثرات تحریک کننده کتامین را مهار کند و این دو دارو در ترکیب با یکدیگر به نوعی تعادل ایجاد می کنند. (۱۴) پاسخ های فردی به ترکیب کتامین-زایلازین ممکن است متفاوت باشند و تحت تاثیر عواملی مانند وضعیت ناشتا بودن یا

اختلالات قلبی و عروقی که ممکن است به دنبال استفاده
مجزای کتامین بروز کند، به طور چشمگیری کاهش می یابد.
این یافته ها از نظر بالینی حائز اهمیت اند چرا که این ترکیب
می تواند به عنوان یک گزینه ایمن و مؤثر برای بیهوشی
عمومی در گونه های مختلف حیوانات به ویژه در شرایط
بالینی پیچیده و با محدودیت های تجهیزاتی، مورد استفاده
قرار گیرد.

منابع

1. SHEARER WM. The evolution of premedication. *British journal of anaesthesia*. 1960;32(11):554-62.
2. Sheen MJ, Chang F-L, Ho S-T. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014;52(3):134-42.
3. Buxton DW. The use of scopolamine, morphine, atropine, and similar drugs by hypodermic injection before inhalation anaesthesia. SAGE Publications; 1911.
4. Beecher HK. PREANESTHETIC MEDICATION: GUEST EDITORIAL. *Journal of the American Medical Association*. 1955;157(3):242-3.
5. Metkus TS, Suarez-Pierre A, Crawford TC, Lawton JS, Goeddel L, Dodd-o J, et al. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2018;13(1):67.
6. Rhodes DR, Ateeq B, Cao Q, Tomlins SA, Mehra R, Laxman B, et al. AGTR1 overexpression defines a subset of breast cancer and confers sensitivity to losartan, an AGTR1 antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(25):10284-9.
7. Occhieppo VB, Basmadjian OM, Marchese NA, Silvero MJ, Rodríguez A, Armonelli S, et al. AT1-R is involved in the development of long-lasting, region-dependent and oxidative stress-independent astrocyte morphological alterations induced by Ketamine. *European Journal of Neuroscience*. 2020;54:5705 - 16.
8. Oh E, Kim JY, Cho Y, An H, Lee N, Jo H, et al. Overexpression of angiotensin II type 1 receptor in breast cancer cells induces epithelial-mesenchymal transition and promotes tumor growth and angiogenesis. *Biochimica et biophysica acta*. 2016;1863 6 Pt A:1071-81.
9. Pipkin FB, Waldron BA. Ketamine Hypertension and the Renin-Angiotensin System. *Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice*. 1983;5(6):875-83.
10. Durrani U, Ashraf M, Khan M. A comparison of the clinical effects associated with xylazine, ketamine, and a xylazine-ketamine cocktail in pigeons (*Columba livia*). *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*. 2009;33:413-7.
11. Antonaccio MJ, Robson RD, Kerwin LJ. Evidence for increased vagal tone and enhancement of baroreceptor reflex activity after xylazine (2-(2,6-dimethylphenylamino)-4-H-5,6-dihydro-1,3-thiazine) in anesthetized dogs. *European journal of pharmacology*. 1973;23 3:311-6.
12. Baumgartner C, Bollerhey M, Ebner JK, Laacke-Singer L, Schuster T, Erhardt W. Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 2010;74 3:200-8.

13. KAZDAĞLI HÖ, HASAN FEHMİ; ÖZBEK, MUSTAFA; ALPAY, ŞÜHEDA; and ALENBEY, MÜRÜVVET Classical heart rate variability and non-linear heart rate analysis in mice under Na-Pentobarbital and Ketamine/Xylazine anesthesia. Turkish Journal of Medical Sciences. 2022;52(3):858-69.
14. Picollo C, Serra A, Levy R, Antonio E, Santos Ld, Tucci P. Hemodynamic and thermoregulatory effects of xylazine-ketamine mixture persist even after the anesthetic stage in rats. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2012;64:860-4.
15. Struck MB, Andrutis KA, Ramirez HE, Battles AH. Effect of a short-term fast on ketamine-xylazine anesthesia in rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2011;50(3):344-8.
16. Sotoudeh N, Namavar MR. Optimisation of ketamine-xylazine anaesthetic dose and its association with changes in the dendritic spine of CA1 hippocampus in the young and old male and female Wistar rats. Veterinary Medicine and Science. 2022;8(6):2545-52.

Comparison of Combined and Distinct Ketamine/Xylazine Anesthesia on Gene Receptors of Angiotensin 2 in Pigeons Heart Tissue

Leila Derakhshan^{1*}, Morteza Razzaghi Manesh^{1*}, Simin Yaghoubiani², Melina Daghighian³

1- Department of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shushtar Branch, Shushtar, Iran

2- Graduated of Veterinary Medicine Faculty, Islamic Azad University, Shushtar Branch, Shushtar, Iran

3- Doctor of Veterinary Medicine Student, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Shushtar Branch, Shushtar, Iran

*Corresponding author: Derakhshan_yet@yahoo.com

Abstract

The Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a crucial role in regulating blood pressure and maintaining electrolyte balance. Dysregulation of this system during the anesthetic process can lead to blood pressure instability, affecting the efficacy and safety of anesthetic protocols. Given the widespread use of the ketamine-xylazine combination in anesthesia, it is essential to accurately assess its effects on the RAAS system and related indices, including the expression level of the AGTR1 gene in cardiac tissue. This research investigates the effect of the ketamine-xylazine combination on AGTR1 gene expression in the cardiac tissue of pigeons. The primary aim of this study is to analyze how this drug combination influences the RAAS and blood pressure fluctuations during anesthesia, as well as to improve anesthetic protocols to mitigate blood pressure instability. Twenty healthy, adult domestic pigeons (males and females) with an average weight of 150 to 300 grams and aged 1 to 3 years were selected. The birds were randomly divided into four groups. Different doses of ketamine and xylazine were injected intramuscularly into the left pectoral muscle. Based on the findings, the ketamine-xylazine combination did not produce significant changes in AGTR1 gene expression. The ketamine-xylazine combination can be recommended as an effective method for anesthesia in birds. These results provide a better understanding of the effects of these drugs on the RAAS system and pave the way for improving anesthetic protocols in veterinary medicine.

Keywords: Ketamine, Xylazine, AGTR1, Anesthesia, Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)