

تاثیر فنیل بوتازون بر پارامترهای کلینیکی بیهوشی حاصل از تیوپنتال سدیم در سگ نر

مهديه رئیس زاده^{۱*}، حمید رجائیان^۲، حمیدرضا فتاحیان^۳

چکیده

بیهوشی برای طیف وسیعی از شرایط در حیوانات و انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد و شامل تجویز داروهای مختلف از گروه های متفاوت می باشد. تداخلات دارویی در داخل بدن یکی از مهم ترین پدیده ها در علم فارماکولوژی بوده و شامل تاثیرات فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی می باشد. در ارتباط با تداخلات فارماکوکینتیکی، می توان برای مثال به القا یا مهار آنزیم های میکروزومی کبد و یا جابجایی داروها از محل اتصال مشترک بر روی پروتئین های پلاسما اشاره نمود. در این مطالعه، تاثیر فنیل بوتازون بر پارامترهای زمانی مختلف (رفلکس پلک، حرکت زبان، کشیدن دست و پا، باز نمودن چشم، حرکت سر و گردن، حالت نشستن، تلاش برای ایستادن، نامتعادل راه رفتن و طبیعی راه رفتن) پس از بیهوشی با تیوپنتال سدیم مورد بررسی قرار گرفت. بیست و یک قلابه سگ نر به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم گردیدند. به حیوانات گروه کنترل سالیان نرمال (۰/۱ میلی لیتر به ازای کیلوگرم) ۵ دقیقه قبل از تجویز وریدی تیوپنتال سدیم ۵ درصد (با دوز ۱۷ میلی گرم به ازای کیلوگرم) تزریق شد. در گروه آزمایش، فنیل بوتازون ۲۰٪ (۰/۱ میلی لیتر به ازای کیلوگرم قبل از تیوپنتال سدیم به صورت داخل رگی تزریق گردید. زمان بدست آمده برای تمام پارامترهای بازگشت از بیهوشی در گروه آزمایش بیشتر از کنترل به دست آمد که در یک مورد این تفاوت ها از لحاظ آماری معنی دار می باشد. همچنین در این مطالعه مشخص گردید که مقادیر زمانی به دست آمده در سگ های نر چاق تر (با وزن بیشتر از ۱۸kg) در مقایسه با سگ های نر لاغرتر (با وزن کمتر از ۱۸kg) بیشتر است. در توجیه این اختلافات، می توان رقابت بین فنیل بوتازون و تیوپنتال برای اتصال به پروتئین های پلاسما را عنوان نمود. بدین معنی که فنیل بوتازون از طریق بالا بردن شکل آزاد تیوپنتال و به دنبال آن تجمع و توزیع مجدد آن در بدن، موجب افزایش زمان ریکاوری برای گروه آزمایش گشته است.

واژگان کلیدی: بیهوشی، تداخل دارویی، فنیل بوتازون، تیوپنتال سدیم، سگ نر

تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۱/۹/۲۸

مقدمه

تداخل دارویی از جمله مباحثی در علم فارماکولوژی می باشد که اطلاع از آن می تواند در امر درمان موثر واقع افتد. تداخل دارویی می تواند در خارج از بدن (in vitro) رخ دهد (۲). مخلوط نمودن دو دارو در ظرف یا سرنگ احتمال

دارد به دلیل اثرات فیزیوشیمیایی موجب تغییر در ماهیت و یا رسوب دارو گردد. اما در داخل بدن (in vivo) نیز ممکن است تداخل دارویی به وجود آید که از لحاظ مکانیسمی، این تداخل می تواند به دلیل تاثیرات فارماکودینامیکی و یا مسائل فارماکوکینتیکی صورت پذیرد (۵). تداخلات فارماکودینامیکی مربوط به تغییر در شدت اثر فارماکولوژیکی دو دارو به دلیل مشابهت یا اختلاف مکانیسم اثر می باشد و می توان آن را به سینرژیستی و یا آنتاگونیستی تقسیم بندی نمود (۲). تداخل های دارویی در سطح فارماکوکینتیک در ارتباط با جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو می باشد (۲). به عبارت دیگر، یک دارو قادر است با تغییر دادن هر یک از پارامترهای فوق، میزان تاثیر گذاری داروی دیگر را چه از لحاظ شدت اثر و یا طول مدت اثر تحت تاثیر قرار دهد. برای مثال، رقابت برای اتصال به پروتئین های پلاسما از مواردی است که می تواند موجب تغییر در شدت اثر یک دارو و یا طول مدت اثر آن گردد. مثلاً داروی A به دلیل رقابت با داروی B برای اتصال به پروتئین های پلاسما قادر بوده شکل آزاد داروی B را افزایش داده، در نتیجه از طرفی فعالیت فارماکولوژیک آن را افزایش داده و از طرف دیگر، به دلیل زیاد نمودن سرعت متابولیسم و دفع دارو طول مدت اثر داروی B را کاهش دهد (۲). امروزه سعی بر آن است تا در بیهوشی عمومی از داروهای با زمان ریکاوری کوتاه و دارای کمترین عوارض جانبی استفاده شود (۳). تیوپنتال سدیم یک ترکیب باربیتوراتی کوتاه اثر برای بیهوشی عمومی است که به تنهایی به عنوان بیهوش کننده وریدی در اعمال جراحی کوتاه مدت، که حداقل تحریکات دردناک را دارند، مصرف می -

۱. گروه آموزشی فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. Vet_mr@yahoo.com
۲. گروه آموزشی علوم پایه، بخش فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.
۳. گروه آموزشی جراحی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

گروه ۱: تجویز ۰/۱ میلی لیتر به ازای کیلوگرم سالیین نرمال پنج دقیقه قبل از تجویز تیوپنتال سدیم (۵ درصد) و با دوز ۱۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم.

گروه ۲: تجویز فنیل بوتازون (۲۰ درصد به میزان ۰/۱ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم) پنج دقیقه قبل از تجویز تیوپنتال سدیم (۵ درصد) با دوز ۱۷ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم (لازم به ذکر است تمام تزریقات به طریق داخل وریدی، بعد از مقیدسازی حیوان در ورید سفالیک و به صورت دوز واحد صورت گرفت).

پس از تزریق داروی تیوپنتال و ایجاد بیهوشی، زمان های ظهور پارامترهای متعاقب بیهوشی از جمله رفلکس پلک، حرکت زبان، کشیدن دست و پا، باز نمودن چشم، حرکت سر و گردن، حالت نشستن، تلاش برای ایستادن، ایستادن نامتعادل و طبیعی راه رفتن در جداول مربوطه ثبت گردید

آنالیز داده ها:

داده ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ آورده شده و با کمک t -test و آنالیز واریانس ANOVA یک طرفه و تست تکمیلی توکی ارتباط بین داده ها مشخص گردیده است. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

با در نظر قرار دادن مقادیر به دست آمده در ارتباط با فاکتورهای هماتولوژی و بیوشیمیایی خون سگ های مورد آزمایش و مقایسه آن ها با اطلاعات موجود (اپریل و همکاران ۱۹۷۳، لومسدن و همکاران ۱۹۷۹، آریبی و همکاران ۲۰۰۲، خان و همکاران ۲۰۱۱، و چویی و همکاران ۲۰۱۱)، سلامت نسبی این حیوانات مورد تأیید می باشد (۱۳ و ۱۱، ۸، ۷، ۱).

مقادیر زمانی پارامترهای مختلف مربوط به بازگشت از بیهوشی حاصل از تیوپنتال سدیم در سگ های نر مورد مطالعه در دو گروه آزمایش و کنترل در جدول شماره ۲

شود زیرا این دارو فاقد اثر ضد دردی است (۳). تداخل دارویی تیوپنتال سدیم با برخی داروهای دیگر از مسائلی است که باید به آن توجه شود. فنیل بوتازون یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است که اثرات ضد دردی و ضد التهابی دارد و در درمان بیماری های مفاصل، آرتروز، استئوآرتروز، روماتیسم و التهابات پوست و بافت های نرم به کار می رود (۹). از آنجا که ممکن است داروی فنیل بوتازون در حیوان به صورت همزمان با تیوپنتال سدیم استفاده گردد، بنابراین تحقیق حاضر جهت مشخص نمودن تداخل دارویی احتمالی داروهای فوق به شکل تظاهر در مدت زمان لازم برای بازگشت از بیهوشی در سگ انجام گردید.

مواد و روش کار

تیوپنتال سدیم (ویال های نیم گرمی ساخت ساندوز اتریش، Lot No.: ۱۵۰۵۶۶)، فنیل بوتازون (وتانیل ۲۰ درصد، ساخت شرکت دارویی ابوریحان، تهران، ایران)، سالیین نرمال (کلرور سدیم ۰/۹٪، ساخت شرکت سرم سازی شهید قاضی، تبریز، ایران) از منابع داخلی خریداری گردیدند. حیوانات مورد آزمایش در این تحقیق شامل ۲۱ قلاده سگ نر با نژاد مخلوط محلی و سن یک تا دو سال دارای وزن ۲۴-۸ کیلوگرم بود. قبل از انجام آزمایش از سگ ها نمونه خون گرفته شده و برخی فاکتورهای خونی در پلاسما مانند PCV، CBC و پروتئین تام خون، آنزیم های کبدی ALT و AST در سرم برای اطمینان از سلامت سگ ها اندازه گیری شد (جدول ۱). سگ ها در قفس های جداگانه تحت مراقبت و تغذیه یکسان نگه داری شدند و به طور تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل مطابق زیر تقسیم شدند:

کنترل به ترتیب تقریباً ۱۶ و ۲۲ دقیقه تعیین گردید. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۲۸ و ۳۴ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان تلاش برای ایستادن و نامتعادل راه رفتن در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۲۴ و ۳۰ دقیقه به دست آمد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۳۶ و ۴۵ دقیقه بود. متوسط زمان راه رفتن طبیعی در گروه کنترل تقریباً ۴۳ دقیقه و در گروه آزمایش تقریباً ۶۸ دقیقه به دست آمد.

آورده شده است. متوسط زمان بازگشت رفلکس پلک و زمان باز کردن چشم ها در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۷ و ۱۲ دقیقه تعیین شد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۹ و ۲۱ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان کشیدن دست و پا و بازگشت حرکت زبان در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۱۴ و ۱۴ دقیقه بوده و این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۲۰ و ۲۰ دقیقه تعیین گردید. متوسط زمان بازگشت حرکت سر و گردن و حالت نشستن در گروه

جدول ۱: مقادیر پارامترهای هماتولوژی و بیوشیمیایی خون سگ های نر تحت آزمایش (* میانگین \pm خطای معیار (تعداد = ۲۱)

دامنه	Mean \pm SEM*	پارامترها
۸-۲۴	۱۶/۸ \pm ۰/۹	وزن (کیلوگرم)
۴/۸-۱۶/۴	۱۲/۴ \pm ۰/۹	WBC ($\times 10^3$ cells/ μ L)
۳/۴-۱۲/۵	۵/۹ \pm ۰/۶	RBC ($\times 10^6$ cells/ μ L)
۸/۴-۱۵/۸	۱۱/۱ \pm ۰/۵	Hb (gr/dL)
۲۰-۶۱	۳۱/۶ \pm ۲/۹	PCV (%)
۴/۵-۶/۷	۵/۵ \pm ۰/۲	Total Protein (gr/dL)
۳/۱-۳۱/۵	۱۹/۲ \pm ۱/۸	ALT (IU/L)
۹/۴-۳۴/۹	۲۲/۰ \pm ۱/۶	AST (IU/L)

جدول ۲: مقایسه مقادیر^{*} زمانی پارامترهای مختلف مربوط به بازگشت از بیهوشی حاصل از تجویز تیوپنتال سدیم در سگ های نر گروه های کنترل و آزمایش، * میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) بر حسب دقیقه، ^۱: نر مال سالین ۵ دقیقه قبل از تیوپنتال، ^۲: فنیل بوتازون ۵ دقیقه قبل از تیوپنتال، ** فقط در مورد زمان طبیعی راه رفتن اختلاف آماری معنی دار ($P < 0/05$) بین دو گروه وجود دارد.

← گروه ↓ پارامترها	کنترل ^۱ n= ۱۰ (Kg) (۱۶/۵±۱/۷)	آزمایش ^۲ n= ۱۱ (Kg) (۱۷/۰±۱/۳)
رفلکس پلک	۷/۱±۱/۸	۹/۷±۲/۰
حرکت زبان	۱۴/۴±۳/۰	۲۰/۶±۴/۰
کشیدن دست و پا	۱۴/۶±۱/۸	۲۰/۴±۳/۴
باز نمودن چشم	۱۲/۳±۳/۰	۲۱/۰±۵/۵
حرکت سر و گردن	۱۶/۵±۳/۳	۲۸/۵±۶/۵
حالت نشستن	۲۲/۰±۳/۸	۳۳/۹±۵/۹
تلاش برای ایستادن	۲۴/۷±۴/۰	۳۵/۸±۶/۰
نامتعادل راه رفتن	۳۰/۶±۴/۱	۴۵/۰±۷/۴
طبیعی راه رفتن	۴۳/۳±۷/۱	۶۸/۰±۹/۷**

دست آمد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۲۷ و ۳۲ دقیقه بود. متوسط زمان راه رفتن طبیعی در گروه کنترل تقریباً ۴۶ دقیقه و در گروه آزمایش تقریباً ۵۰ دقیقه به دست آمد. در مجموع با توجه به آنالیز آماری انجام شده، تفاوت های جزئی مشاهده شده بین گروه های مختلف معنی دار نبوده است ($p \geq 0/05$).

در جدول ۴ مقادیر زمانی پارامترهای مختلف مربوط به بازگشت از بیهوشی ناشی از تیوپنتال سدیم در سگ های نر مورد مطالعه با وزن بیشتر از ۱۸kg در دو گروه آزمایش و کنترل آورده شده است. متوسط زمان بازگشت رفلکس پلک و زمان باز کردن چشم ها در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۷ و ۱۱ دقیقه تعیین شد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۱۶ و ۲۹ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان کشیدن دست و پا و بازگشت حرکت زبان در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۱۶ و ۱۵ دقیقه بوده و این مقادیر در گروه آزمایش به

در جدول ۳ مقادیر زمانی پارامترهای مختلف مربوط به بازگشت از بیهوشی ناشی از تیوپنتال سدیم در سگ های نر مورد مطالعه با وزن کمتر از ۱۸kg در دو گروه آزمایش و کنترل آورده شده است. متوسط زمان بازگشت رفلکس پلک و زمان باز کردن چشم ها در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۷ و ۱۳ دقیقه تعیین شد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۶ و ۱۶ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان کشیدن دست و پا و بازگشت حرکت زبان در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۱۴ و ۱۳ دقیقه بوده و این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۱۴ و ۱۶ دقیقه تعیین گردید. متوسط زمان بازگشت حرکت سر و گردن و حالت نشستن در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۱۵ و ۲۲ دقیقه تعیین گردید. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۲۴ و ۲۵ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان تلاش برای ایستادن و نامتعادل راه رفتن در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۲۴ و ۳۰ دقیقه به

رفتن در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۲۵ و ۳۱ دقیقه به دست آمد. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۴۹ و ۶۴ دقیقه بود. متوسط زمان راه رفتن طبیعی در گروه کنترل تقریباً ۳۹ دقیقه و در گروه آزمایش تقریباً ۹۴ دقیقه به دست آمد.

ترتیب تقریباً ۲۹ و ۲۸ دقیقه تعیین گردید. متوسط زمان بازگشت حرکت سر و گردن و حالت نشستن در گروه کنترل به ترتیب تقریباً ۱۹ و ۲۲ دقیقه تعیین گردید. این مقادیر در گروه آزمایش به ترتیب تقریباً ۳۶ و ۴۷ دقیقه به دست آمد. متوسط زمان تلاش برای ایستادن و نامتعادل راه

جدول ۳: مقایسه مقادیر* زمانی پارامترهای مختلف مربوط به بازگشت از بیهوشی حاصل از تجویز تیوپنتال سدیم در سگ های نر گروه های کنترل و آزمایش با وزن کمتر از ۱۸ کیلوگرم، * میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) بر حسب دقیقه، !: نرمال سالین ۵ دقیقه قبل از تیوپنتال، \ddagger : فنیل بوتازون ۵ دقیقه قبل از تیوپنتال، هیچ اختلاف آماری معنی داری ($P > 0.05$) بین دو گروه وجود ندارد.

گروه ← پارامترها ↓	کنترل ^۱ n=۶ (۱۴/۳±۱/۱Kg)	آزمایش ^۲ n=۷ (۱۴/۴±۱/۲Kg)
رفلکس پلک	۷/۳±۲/۸	۶/۳±۱/۵
حرکت زبان	۱۳/۸±۴/۲	۱۶/۴±۵/۷
کشیدن دست و پا	۱۴/۰±۱/۹	۱۴/۶±۳/۲
بازنمودن چشم	۱۳/۳±۴/۱	۱۶/۶±۸/۳
حرکت سر و گردن	۱۵/۰±۴/۲	۲۴/۳±۱۰/۱
حالت نشستن	۲۱/۸±۵/۷	۲۴/۸±۶/۰
تلاش برای ایستادن	۲۴/۲±۶/۱	۲۷/۰±۶/۴
نامتعادل راه رفتن	۳۰/۲±۶/۸	۳۲/۳±۷/۸
طبیعی راه رفتن	۴۶/۰±۱۱/۸	۵۰/۷±۹/۴

جدول ۴: مقايسه مقادير* زماني پارامترهاي مختلف بر حسب دقيقه مربوط به بازگشت از بيهوشي حاصل از تجويز تيوپنتال سدیم در سگ های نر گروه های کنترل و آزمایش با وزن مساوی و بیشتر از ۱۸ کیلوگرم، * میانگین ± خطای معیار (Mean ± SEM) بر حسب دقيقه، ۱: نرمال سالین ۵ دقيقه قبل از تيوپنتال، ۲: فنیل بوتازون ۵ دقيقه قبل از تيوپنتال، در کليه موارد اختلاف آماری معنی دار ($P < 0.05$) بين دو گروه وجود دارد.

← گروه ↓ پارامترها	کنترل ^۱ n= ۴ Kg)(۱۹/۸±۱/۲	آزمایش ^۲ n= ۴ Kg)(۲۱/۵±۱/۰
رفلکس پلک	۶/۸±۲/۴	۱۵/۸±۳/۱
حرکت زبان	۱۵/۳±۴/۸	۲۸/۰±۲/۹
کشیدن دست و پا	۱۶/۰±۱/۸	۲۹/۳±۲/۰
بازنمودن چشم	۱۰/۸±۴/۸	۲۸/۸±۰/۸
حرکت سر و گردن	۱۸/۸±۵/۹	۳۵/۸±۲/۲
حالت نشستن	۲۲/۳±۵/۱	۴۷/۵±۷/۱
تلاش برای ایستادن	۲۵/۵±۵/۲	۴۹/۰±۷/۴
نامتعادل راه رفتن	۳۱/۳±۳/۳	۶۴/۰±۵/۲
طبیعی راه رفتن	۳۹/۳±۴/۳	۹۴/۰±۸/۳

آنالیز آماری انجام شده بیانگر وجود اختلاف معنی دار ($p < 0.05$) در کليه پارامترها بين دو گروه می باشد.

بحث

بيهوشي متعادل و ریکاوری مطلوب یکی از مباحث مهم در دامپزشکی و پزشکی به شمار می رود. یکی از داروهایی که برای انجام بيهوشي عمومی به روش تزریقی کاربرد دارد، داروی تيوپنتال سدیم است. در مطالعه حاضر اثر فنیل بوتازون، که یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی است، بر بيهوشي حاصل از تيوپنتال سدیم مورد مطالعه قرار گرفت.

بدون در نظر گرفتن فاکتور وزن حیوانات، مقادير زماني پارامترهاي مختلف مربوط به بازگشت از بيهوشي با تيوپنتال سدیم در سگ های مورد مطالعه در دو گروه آزمایش و کنترل نشان می دهد که مقادير زماني به دست آمده مربوط به گروه آزمایش در کليه موارد به ترتیب شامل بازگشت رفلکس پلک، حرکت زبان، کشیدن دست و پا، باز نمودن چشم، حرکت سر و گردن، حالت نشستن، تلاش برای

ایستادن، نا متعادل راه رفتن و طبیعی راه رفتن بیشتر از گروه کنترل به دست آمده است (جدول ۲). منتهی با بررسی مقادیر p بدست آمده با روش **Non-paired Student's t-test** پارامتر طبیعی راه رفتن دارای تفاوت معنی دار بین دو گروه بوده ولی در سایر موارد این اختلاف معنی دار نبوده است. در صورت مد نظر قرار دادن وزن سگ ها، با توجه به نتایج بدست آمده و ثبت شده در جداول ۳ و ۴ تفاوت ها به شرح زیر قابل توضیح می باشد: پارامترهای زمانی فوق در سگ های نر با وزن کمتر از ۱۸kg بیانگر آن است که مقادیر به دست آمده مربوط به گروه آزمایش در بسیاری از موارد، به ترتیب شامل حرکت زبان، کشیدن دست و پا، باز نمودن چشم، حرکت سر و گردن، حالت نشستن، تلاش برای ایستادن، نامتعادل راه رفتن و طبیعی راه رفتن بیشتر از گروه کنترل به دست آمده است (جدول ۳). در تمامی موارد این اختلاف معنی دار نبوده است ($P > 0/05$). اما این پارامترهای زمانی در سگ های نر با وزن ۱۸kg یا بالاتر (جدول ۴)، علاوه بر آن که نشان دهنده طولانی تر بودن این زمان ها در تمام موارد در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل می باشد، در کلیه موارد دارای اختلاف معنی دار هستند ($0/05 < P$). با توجه به نتایج بدست آمده از آزمایش های فوق می توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً توزیع داروی تیوپنتال وقتی که به تنهایی استفاده می شود نسبت به زمانی که این دارو با فنیل بوتازون مورد استفاده قرار می گیرد، متفاوت می باشد. به عبارت دیگر فنیل بوتازون به دلیل رقابت با تیوپنتال برای اتصال به پروتئین های پلاسما قادر بوده شکل آزاد تیوپنتال را افزایش داده و در نتیجه ورود آن را به بافت ها از جمله مغز بیشتر کرده و با توجه به حلالیت بالای تیوپنتال در چربی، بازگشت مولکول های دارو به داخل خون با سرعت کمتری صورت می گیرد. این پدیده احتمالاً می تواند منجر به کاستن از زمان القای بیهوشی و افزایش زمان بازگشت از آن شود. این امر شاید بیانگر این نکته نیز باشد که

تأثیرگذاری توزیع تیوپنتال در مقایسه با متابولیسم یا دفع آن از اهمیت بیشتری برخوردار بوده است. گزارش های موجود در منابع مختلف در ارتباط با موضوعات مشابه تا حدودی در راستای نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر بوده اند. از جمله، در پژوهش گونیم و همکاران (۱۹۷۶) تزریق تیوپنتال نشاندار با کربن رادیواکتیو به صورت داخل رگی به موش به مقدار ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۴۸-۳۶ ساعت پس از نفرکتومی دو طرفه و یک دقیقه پس از تجویز سولفا دی متوکسین انجام گرفت. در موش های دچار اورمی و درمان شده با سولفانامید، افزایش معنی داری در سطح تیوپنتال نشاندار در مغز و قلب و همچنین میزان تیوپنتال آزاد پلاسما نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. محققین فوق عنوان نموده اند که به احتمال زیاد با کاهش تیوپنتال متصل به پروتئین، توزیع این ماده افزایش یافته و در نتیجه غلظت دارو در مغز زیاد می شود (۹). بنابراین نتایج تحقیق فوق با نتیجه گیری حاصل از مطالعه حاضر هم خوانی دارد. گزارش کورز و فیچتل در سال ۱۹۸۱ نشان می دهد سرعت بالای تجویز تیوپنتال در خرگوش، زمانی که به صورت بولوس (به صورت داخل رگی به میزان ۵ mg/kg) تجویز شود در مقایسه با زمانی که در عرض نیم یا یک دقیقه تجویز گردد، باعث افزایش مدت خواب می شود. علاوه بر این، حداکثر غلظت تیوپنتال چهار برابر زمانی است که به آهستگی تجویز گردد. همچنین غلظت تیوپنتال آزاد در زمان تجویز به شکل بولوس، دو برابر غلظت آن در حالت تزریق آهسته است و در نهایت افزایش غلظت تیوپنتال در مغز را به دنبال دارد (۱۲). اثر سولفا دی متوکسین بر توزیع و حذف تیوپنتال توسط یو و همکاران در سال ۱۹۸۱ مورد بررسی قرار گرفت. تعیین غلظت خونی تیوپنتال در هر دو گروه (چه آنهایی که سولفا دی متوکسین مصرف کردند و چه آنهایی که مصرف نکردند) نشان می دهد در گروهی که سولفا دی متوکسین دریافت داشتند اکثر پارامترهای

پنتوباربيتال را افزايش و مدت خواب توسط هگزوباربيتال را کوتاه مي سازد. علت اين امر مهار کربونیک انيدراز مغز و کاهش دادن جريان CSF ذکر گرديده است. البته به احتمال زياد، رقابت براي اتصال به پروتئين نيز در اين امر دخالت داشته که از ديد محققين مربوطه دور مانده است. تأثير استازولاميد بر قدرت ضد تشنجی برخی داروهای ضد صرع در موش توسط ساتو و همکاران در سال ۱۹۸۳ بررسی شده و مشخص گرديده است که غلظت فنی توئين در ساقه مغز با تجویز استازولاميد بیشتر و اثر ضد تشنجی آن نيز بیشتر می شود. علاوه بر آن، زمان القای بیهوشی توسط باربيتورات ها با تجویز استازولاميد کم می گردد. علت اين امر کاهش فشار مغزی توسط استازولاميد عنوان شده است که منجر به کاهش برداشت باربيتورات ها از مغز می شود. همين امر زمان خواب حاصل از تجویز باربيتورات ها را افزايش می دهد (۱۴). با توجه به متابوليسم محدود و کند تيوپنتال، کوتاه بودن اثر دارو به جایگزینی سريع آن در چربی نسبت داده شده است (۴). نتایج حاصل از تحقيق حاضر نيز اين موضوع را تأیید می کند (۴). چاک رابرتی در سال ۱۹۸۱ نشان داد که درمان با جيوه در موش های نر بالغ مدت زمان ايجاد خواب توسط تيوپنتال را به طور چشمگیری افزايش می دهد ولی بر روی زمان شروع بیهوشی اثری ندارد (۶). همانگونه که از اطلاعات وارد شده در جداول ۲ الی ۴ مشخص است تأثیر تداخل فنیل بوتازون بر زمان های بازگشت از بیهوشی در سگ های با وزن بالا (و بالطبع دارای چربی بیشتر) فزون تر بوده است. اين مسأله بدین صورت قابل توجهی می باشد که رقابت فنیل بوتازون با تيوپنتال برای اتصال به پروتئين های پلاسمایی، فرم آزاد تيوپنتال را افزايش داده و به علت دارا بودن حلالیت بالا در چربی، به سرعت وارد بافت های حاوی چربی (از جمله مغز) شده و تعادل غلظت خونی و بافت چربی را به سمتی هدايت می کند که در مجموع زمان بازگشت از بیهوشی را

فارماکوکينيتیکی به طور معنی دار کاهش داشته و اين در حالی است که افزايش معنی داری به میزان ۳/۶ برابر در حجم توزیع دارو به وجود آمده است (۱۸). از طرفی، کليرانس تيوپنتال به نصف میزان به دست آمده در گروه کنترل کاهش یافت. با مصرف سولفا دی متوکسين افزايش معنی داری در ثابت تفکیک تيوپنتال از پروتئين سرم نيز مشاهده شده است. اما میزان کل محل های اتصال تغییری نداشته و متابوليسم تيوپنتال به میزان ۲/۶ برابر افزايش داشته است (۱۸). یافته های بالا نيز با نتایج تحقيق حاضر مطابقت دارد. يانگ و همکاران سال ۱۹۹۴ نشان دادند که تجویز فنیل بوتازون در اسب، شدت و مدت بیهوشی با تيامیلال را افزايش می دهد. رقابت برای اتصال به پروتئين های پلاسمای به عنوان مکانيسم احتمالی بيان شده است. اما در اسبچه خزر تغییری در اين ارتباط مشاهده نگردیده است (۱۷). در پژوهش سيمونک و همکاران (۱۹۸۴)، مشخص گرديد که پیش درمانی با سولفاديميدین درجه سمیت فنوباربيتال را در موش سوری به خصوص در حیوانات جوان تر افزايش می دهد (۱۵). سوگور و همکاران (۱۹۷۰)، رقابت بين سولفانامیدها و تيوپنتال را برای اتصال به پروتئين های پلاسمای مورد مطالعه قرار داده اند. آنها طی پژوهشی بر روی ۴۸ موش صحرایی نشان دادند که تجویز سولفافورازول قبل از تيوپنتون، مدت خواب آوری و دوز مورد نیاز تيوپنتون را کاهش می دهد و زمان بازگشت از بیهوشی را زياد می کند. علاوه بر اين، عوارض جانبی تيوپنتون و واکنش ها و تحريکات زمان بیهوشی به طور معنی داری با سولفافورازول کاهش می یابد. علت افزايش شدت خواب آوری دارو کاهش اتصال پروتئينی تيوپنتون ذکر شده است (۵). تأثیر سولفاتیازول بر اثرات نارکوتیک تيوپنتال و هگزوباربيتال توسط سوگور و همکاران در سال ۱۹۷۱ نيز گزارش شده است. ساتو و همکاران، در مطالعه ای ديگر در سال ۱۹۷۹، نشان داده شد که استازولاميد مدت خواب حاصل از تجویز

- 8-Earl, F.L., Melvegar, B.A., Wilson, R.L. (1973): The hemogram and bone marrow profile of normal and weaning beagle dogs. *La. Anim. Sci.* 23: 690.
- 9-Ghoneim, M.M., Pandya, H.B., Kelley, S.E., Fischer, L.J., Corry R.J. (1976): Binding of thiopental to plasma proteins: effects on distribution in the brain and heart. *Anesthesiol.* 45(6): 635-9.
- 10-Hermann, G., Wood, H.C. (1952): Influence of body fat on duration of thiopental anesthesia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 80(2): 318-319.
- 11-Khan, S.A., Epstein, J.H., Olival, K.J., Hassan, M.M., Hossein, M.B., Rahman, K.B.M.A., Elahi, M.F., Mamun, M.A., Haidar, N., Yasin, G., Desmond J. (2011): Hematology and serum chemistry reference values of stray dogs in Bangladesh. *Open Vet. J.* 1: 13-20.
- 12-Kurz, H., Fichtl, B., (1981): Inter-relation between plasma protein binding, rate of injection and the anaesthetic effect of thiopental. *Biopharm. Drug Dispos.* 2(2): 191-6.
- 13-Lumsden, J.H., Mullen, K., McSherry, B.J. (1979): Canine hematology and biochemistry reference values. *Can. J. Comp. Med.* 43: 125-131.
- 14-Sato, J., Ueda, K., Saito, A., Tada, H., Owada, E., Ito, K., Murata, T. (1983): Effect of acetazolamide on barbiturate-induced sleeping time in mice. III. Pharmacokinetics of serum elimination and brain distribution. *J. Pharmacobiodynamic.* 6: 381-90.
- 15-Simunek, J., Hegerova, E.V.A., Klimeslava, J., Zavadilova, R. (1985): Effect of sulphadimidine on the toxicity of phenobarbital in cockerels of different ages. *Acta. Vet. Brno.* 54: 183-187.
- 16-Teatro, D.E. (2001): Drug interaction facts, 1st edition, Nolters Kluwer, Philadelphia. P: 1075-1093.
- 17-Young, D.B., Ewing, P.J., Burrows, G.E., Lessley, B.A., Clarke, C.R., d Shawley, R.V. (1994): Effects of phenylbutazone on thiamylal disposition and anaesthesia in ponies. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 17: 389-393.

افزایش می دهد (جداول ۲ الی ۴). نتیجه گیری کلی این که مصرف همزمان دو داروی فنیل بوتازون و تیوپنتال سبب افزایش نسبی در طول مدت بیهوشی در سگ نر گشته و علت آن می تواند رقابت این دو دارو برای اتصال به پروتئین های پلاسما باشد. البته با توجه به اینکه علاوه بر وزن، جنس نیز می تواند فاکتور تاثیرگذار دیگری در بیهوشی باشد، لازم است این تحقیق بر روی سگ ماده هم انجام شده و تفاوت های آن از نظر جنسیت هم مورد بررسی قرار گیرد.

REFERENCES

- 1-Ariyibi, A.A., Oyeyemi, M.O., Ajadi, R.A. (2011): A comparative study of some hematology and biochemical parameters of clinically healthy Alsatian and local dogs. *Afr. J. Biomed. Res.* 5: 145-147.
- 2-Baxter, K. (2005): Stockley's. Drug Interaction, 7th edition. Pharmaceutical Press, London. P: 281-307.
- 3-Branson, K.R. (2001): Injectable anesthetics. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edition (ed. Adams R). Science, Iowa State University Press: Ames; 213-268.
- 4-Brodie, B.B., Bernstein, E., Mark, L.G. (1952): The role of body fat in limiting the duration of action of thiopental. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 105: 424.
- 5- Csögör, S.I., Kerek, S.F. (1970): Enhancement of thiopentone anaesthesia by sulphafurazole. *Br. J. Anaesth.* 42(11): 988-990.
- 6-Chakrabarti, C.S.K. (1981): Influence of mercury on the anesthetic response to and distribution of thiopental in rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 7:765-774.
- 7-Choi, S.Y., Hwang, J.S., Kim, I.H., Hwang, D.Y., Kang H.G. (2011): Basic data on the hematology, serum biochemistry, urology, and organ weights of beagle dogs. *Lab. Anim. Res.* 27 (4): 283-291.