



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

دوره سوم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۱

صفحات ۹۳-۸۳

ارزیابی بالینی بیهوشی حاصل از پروتوکل ترکیبی اسپرومازین - فتانیل - کتامین در سگ

سروش محیط مافی^{۱*}، عادل خدایی شریبانی^۲

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی، کرج، ایران

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، دانشکده دامپزشکی و شرکت داروسازی لابراتوارهای رازک،

تهران، ایران

* نویسنده مسئول: mohitmafi@kiau.ac.ir

چکیده

هدف از انجام این تحقیق، ارزیابی خصوصیات بالینی اضافه کردن داروی فتانیل در پروتکل ترکیبی کتامین- اسپرومازین در ایجاد یک ترکیب دارویی برای بیهوشی عمومی سگ و ارزیابی بالینی حیوان حین بیهوشی می‌باشد. در این تحقیق از ۱۲ قلاده سگ بالغ نژاد مخلوط که در دو گروه ۶ تایی، آزمایش و کنترل تقسیم شدند استفاده گردید. در گروه آزمایش، القاء بیهوشی با تزریق عضلانی اسپرومازین مالئات به میزان ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و بعد از ۱۰ دقیقه تزریق وریدی فتانیل سیترات به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و بلافاصله تزریق عضلانی کتامین هیدروکلراید به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم انجام شد. در گروه کنترل، القاء بیهوشی با تزریق عضلانی اسپرومازین مالئات به میزان ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و ۱۰ دقیقه بعد تزریق عضلانی کتامین هیدروکلراید به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم انجام شد. طی یک ساعت پس از القاء بیهوشی در هر دو گروه آزمایش و کنترل، در فواصل ۱۰ دقیقه ای، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه حرارت مقعدی و همچنین طول دوره بیدردی و طول دوره بیهوشی مورد بررسی قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل آماری نتایج از آزمون T، آنالیز واریانس (ANOVA)، و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار قلمداد گردید. نتایج حاکی از افزایش تعداد ضربان قلب و کاهش درجه حرارت مقعدی در هر دو گروه، افزایش معنی دار طول مدت بیهوشی و طول مدت بیدردی در گروه آزمایش و کاهش معنی دار تعداد تنفس در گروه آزمایش بود. به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که اضافه کردن فتانیل با دوز ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به پروتکل ترکیبی کتامین - اسپرومازین در سگ باعث افزایش طول مدت بیدردی و طول مدت بیهوشی می‌شود ولی باید ظهور عوارض نظیر کاهش تعداد تنفس و احتمال ایجاد آپنه در مراحل اولیه تزریق را و هاپیو ترمی در بیهوشی‌های طولانی مدت را در نظر داشت.

واژه‌های کلیدی: فتانیل، بیهوشی عمومی، کتامین، اسپرومازین، سگ



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 3(2)83-93, 2012

Clinical assessment of anesthesia by adding fentanyl to ketamine and acepromazine combination in dogs

Mohitmafi, S.^{1*}, Khodae Sharabiyani, A.²

1-Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

2- Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran & Razak Laboratories Co., Tehran, Iran

* *Corresponding author:* mohitmafi@kiaiu.ac.ir

Abstract

The purpose of the present study is the clinical assessment of anesthesia by adding fentanyl to ketamine and acepromazine in dogs and the clinical assessment of dogs during this anesthesia. In this study, 12 mixed-breed dogs, that weigh 20 -30 kg and are 2-3 years old, were selected and divided into two test and control groups. Anesthetizing of the test group is done by intramuscular injection of 0.2 mg/kg acepromazine; and intravenous injection of 0.1 mg/kg of fentanyl and intramuscular injection of 20 mg/kg of ketamine after 10 minutes. Anesthetizing of the control group is done by intramuscular injection of 0.2 mg/kg of acepromazine; and intramuscular injection of 20 mg/kg of ketamine after 10 minutes. One hour after anesthetizing both test and control groups, parameters such as: heart rate, respiratory rate, rectal temperature and clinical symptoms such as duration of analgesia and duration of anesthesia were assessed in 10-minute-interval periods. T independent test, ANOVA, and Tukey Post Hoc were used for the statistical analysis of the data. As the results show, the dogs' heart rate was increased in both groups without any significant difference ($P > 0.05$); however, the respiration rate in the experimental group was reduced significantly ($P < 0.05$). It has to be mentioned that two dogs suffered apnea during the injection of fentanyl, and were returned to normal respiration after 2-3 minutes by CPR. A significant difference ($p < 0.05$) was observed in rectal temperature of the experiment group between first 10-minute-interval-period and last 10-minute-interval-period; moreover, a significant increase ($P < 0.05$) was observed in the duration of analgesia and anesthesia. In this study, it was demonstrated that adding 0.1 mg/kg of fentanyl to acepromazine and ketamine has a significant influence on the reduction of respiratory rate and the increase in the duration of analgesia and anesthesia; however, this addition does not have any significant influence on clinical symptoms of the dogs. Based on the results of this study, it can be suggested that this combination can be used as beneficial in the reduction of respiratory rate and the increase in the duration of analgesia and anesthesia.

Key words: acepromazine, dog, fentanyl, general anesthesia, ketamine.

مقدمه

همچنین دارویی با قابلیت سوء مصرف بالاست که در دسته

۲ دارویی قرار می‌گیرد (۱۷)

آسپرومازین مالئات که از نظر ساختاری استیل پرومازین خوانده می‌شود و مشتقی از فنوتیازین می‌باشد دارویی است که در دامپزشکی بسیار پر مصرف است و بر اساس اعلام FDA در سگ و گربه و اسب قابلیت مصرف به عنوان آرامبخش دارد. آسپرومازین دارویی زرد رنگ، بدون بو، به صورت پودر کریستالی و با طعمی تلخ است. پودر این دارو در دمای ۱۳۵-۱۳۸ درجه سانتی گراد ذوب می‌شود. فعالیتها و موارد استفاده این دارو همانند خویشاوندان آن است، با این تفاوت که زمان بروز علائم بعد از استفاده کوتاهتر بوده به طوری که ۱۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی و ۵ دقیقه پس از تزریق عضلانی، علائم آرامبخشی بروز خواهند کرد. (۱)

از آنجا که امروزه به طور معمول در بیهوشی تزریقی سگ از ترکیب دو یا چند دارو با اثرات ضد دردی، بیهوش کنندگی، شل کنندگی و آرام بخشی به صورت توأم استفاده می‌شود و از طرفی چون استفاده از داروی فتنانیل سترات توسط دامپزشکان در ایران معمول نیست، بنابراین هدف از انجام این بررسی، ارزیابی خصوصیات بالینی بیهوشی حاصل از اضافه نمودن فتنانیل سترات به پروتوکل ترکیبی کتامین-آسپرومازین بوده است

مواد و روش کار

حیوانات مورد مطالعه: در این بررسی شامل ۱۲ قلاده سگ به ظاهر سالم از نژاد مخلوط در محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ کیلو گرم و سن ۲ تا ۳ سال بوده اند. داروهای مورد مطالعه در این تحقیق شامل اسپرومازین مالئات ۲٪ ساخت شرکت کلا- بلژیک، کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ ساخت شرکت آلفاسان- هلند و آمپول ۵۰۰ میکرو گرمی فتنانیل ساخت شرکت داروسازی ابوریحان- ایران می‌باشد. ۱۲ ساعت قبل از بیهوشی تمام سگها پرهیز غذایی داشتند

بیهوشی متعادل، دارای اجزاء خواب آوری، شل کنندگی و بیدردی می‌باشد که جهت حصول به نتایج مطلوب می‌توان از پروتوکل ترکیبی چند دارو استفاده نمود. کتامین یا دی ال - ۲ - کلروفنیل ۲- میتلامین سیکلو هگزانون هیدروکلراید یک داروی بیهوشی تزریقی منحصر به فردی است که ابتدا در سال ۱۹۶۵ وارد طب انسانی گردید و در سال ۱۹۷۰ برای اولین بار برای بیهوشی در گربه معرفی گردید. این دارو اسیدی است و اسیدیته آن بین ۳/۵ تا ۵/۵ می‌باشد. بلافاصله پس از تزریق سریعاً جذب و در تمام نسوج بدن منتشر می‌شود، شروع بیهوشی سریع بوده ولی رفلکسهای حلق و حنجره از بین نخواهند رفت و تونوس عضلات مخطط افزایش خواهد داشت به نحوی که در سگ ممکن است تشنج زا باشد. روی دستگاه قلبی عروقی اثر تحریکی کوتاه مدت و کمی دارد اما گاهی اوقات ممکن است اثر تضعیفی بر روی تنفس داشته باشد. در میمون فشار خون شریانی را کاهش ولی در سگ افزایش می‌دهد. در سگها سبب تاکی کاردی، افزایش بازده قلبی، افزایش قدرت انقباض قلب و کاهش مقاومت محیطی می‌شود. در گربه شروع بیهوشی پس از ۳ تا ۵ دقیقه و مدت بیهوشی ۱۵ تا ۴۵ دقیقه و برگشت کامل از بیهوشی ۱ تا ۴ ساعت می‌باشد. (۳،۱۲،۱۶)

فتنانیل سترات که با نام‌های تجاری Actiq, Sublimaze, Durogesic, Duragesic, Fentora, Instanyl است، یک داروی مشتق شده از فنیل پرادین است که چربی دوست تر از مورفین می‌باشد (۵و۴). این دارو در سال ۱۹۵۹ برای اولین بار توسط پل جانسون در آزمایشگاه تازه تاسیس جانسون فارماسوتیکال ساخته شد. وی با آزمایشات عیار سنجی که بر روی فعالیت‌های مخدری پتیدین انجام داد توانست به ساختار دارویی فتنانیل دست پیدا کند (۶ و ۱۷). این دارو یک آگونیست اپیوئیدی کامل با اثر بر روی گیرنده‌های مو، کاپا و دلتا می‌باشد. اثر ضد دردی فتنانیل در انسان ۱۰۰ برابر بیشتر از مورفین بر آورد شده است و

و فقط آب در اختیار آنها قرار داده شد. بعد از وزن کشی،

حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه در اتاق جراحی برای آشنایی با محیط قرار داده شدند و سپس محل عبور ورید سفالیک در اندام قدامی چپ سگهای گروه آزمایش ضد عفونی و آنژیوکت در محل نصب گردید. این سگها ابتدا به عنوان گروه کنترل مورد تزریق عضلانی پروتکل ترکیبی کتامین - استیل پرومازین قرار گرفتند و پس از یک هفته نگهداری در شرایط تغذیه ای و محیطی یکسان به عنوان گروه آزمایش مورد تزریق پروتکل ترکیبی استیل پرومازین- فتانیل - کتامین قرار گرفتند.

القاء بیهوشی در گروه کنترل: عمل القاء بیهوشی با تزریق عضلانی ۰/۲ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم آسپرومازین و پس از ۱۰ دقیقه، تزریق عضلانی کتامین به میزان ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلو وزن انجام شد.

القاء بیهوشی در گروه آزمایش: عمل القاء بیهوشی با تزریق عضلانی ۰/۲ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم آسپرومازین و پس از ۱۰ دقیقه، تزریق وریدی آهسته ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم فتانیل و بلافاصله داروی کتامین به میزان ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلو وزن به صورت عضلانی تزریق گردید.

روش اندازه گیری پارامترهای مورد بررسی: در مدت یک ساعت پس از القاء بیهوشی، در فواصل ۱۰ دقیقه ای، پارامترهایی نظیر تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه حرارت مقعدی، پاسخ به تحریک دردناک و طول مدت بیهوشی بررسی و ثبت گردید. هر گونه عوارض غیر مترقبه نظیر تشنج، آپنه و غیره (وقایع نگاری بیهوشی) نیز در صورت بروز ثبت شد و اطلاعات بدست آمده از هر گروه مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ارزیابی واکنش نسبت به تحریکات دردناک از طریق فشار پنجه انجام شد و بصورت وجود و یا عدم وجود پاسخ به تحریک دردناک ثبت گردید و از درجه بندی درد بصورت ۱+، ۲+ و ۳+ خودداری گردید. طول دوره بیهوشی نیز از زمان از بین رفتن رایتینگ رفلکس سر و گردن تا زمان برگشت آن اندازه گیری

و ثبت گردید. **تجزیه و تحلیل آماری نتایج:** از آزمون T، تحلیل واریانس (ANOVA)، و آزمون تعقیبی توکی (Tukey post hoc) استفاده و معنی دار بودن اختلاف میانگینها بر اساس $P < 0.05$ محاسبه گردید.

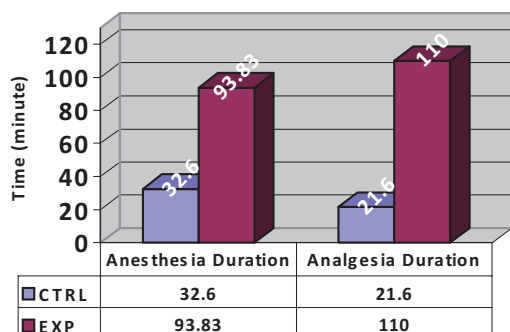
نتایج

یافته‌های بالینی بیهوشی حاصل از اضافه نمودن فتانیل به ترکیب کتامین - اسپرومازین در نمودارهای ۱ الی ۴ نمایش داده شده است. ذکر این نکته ضروری است که همه سگهای گروه کنترل قبل از دقیقه ۴۰، علائم بازگشت از بیهوشی را نشان دادند بنابراین علائم حیاتی در این گروه فقط تا دقیقه ۳۰ بعد از بیهوشی اندازه گیری و ثبت گردید ولی در گروه آزمایش، با توجه به طولانی تر بودن بیهوشی، اندازه گیری و ثبت یافته‌ها تا دقیقه ۶۰ بعد از بیهوشی انجام شد. روند تغییرات میانگین‌های تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه حرارت مقعدی، طول مدت بیهوشی و طول مدت بی دردی و مقایسه این مقادیر در گروه‌های کنترل و آزمایش طی زمانهای مورد بررسی به ترتیب در نمودارهای ۱ الی ۴ نشان داده شده است.



نمودار ۱- تغییرات میانگین تعداد ضربان قلب در گروه‌های آزمایش و کنترل در زمان‌های مورد بررسی

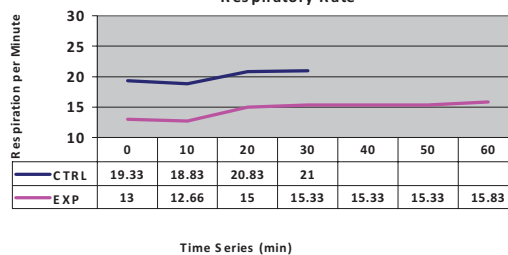
Anesthesia and Analgesia Duration



نمودار ۴- مقایسه میانگین طول مدت بیهوشی و طول مدت بی دردی بین گروه آزمایش و کنترل در زمان‌های مورد بررسی

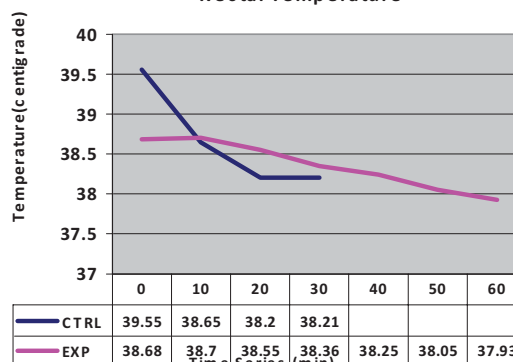
نتایج تجزیه و تحلیل آماری: نتایج آزمون آماری T جهت مقایسه میانگین‌های تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت مقعدی، نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) در مقایسه میانگین تعداد تنفس بین گروه کنترل و آزمایش می‌باشد ولی در مورد تعداد ضربان قلب و درجه حرارت مقعدی اختلاف معنی داری بین گروه آزمایش و کنترل مشاهده نمی‌گردد (جدول ۱).

Respiratory Rate



نمودار ۲- تغییرات میانگین تعداد تنفس در گروه‌های آزمایش و کنترل در زمان‌های مورد بررسی

Rectal Temperature



نمودار ۳- تغییرات میانگین درجه حرارت مقعدی در گروه‌های آزمایش و کنترل در زمان‌های مورد بررسی

جدول ۱- آزمون آماری T مستقل (Independent T-Test) جهت مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت

مقعدی بین گروه آزمایش و کنترل

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Heart Rate	Equal variances assumed	.091	.764	.264	58	.793	2.48413	9.40755	-16.34713	21.31538
	Equal variances not assumed			.266	32.842	.792	2.48413	9.33104	-16.50349	21.47175
Respiratory Rate	Equal variances assumed	1.668	.202	-3.612	58	.001	-5.02381	1.39082	-7.80784	-2.23978
	Equal variances not assumed			-3.381	28.025	.002	-5.02381	1.48578	-8.06718	-1.98044
Temperature	Equal variances assumed	3.120	.083	-2.341	58	.023	-43810	.18716	-81274	-.06345
	Equal variances not assumed			-1.806	20.498	.086	-43810	.24255	-94325	.06706

نتایج آزمون آماری ANOVA جهت بررسی روند تغییرات میانگین تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت مقعدی نشان دهنده اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) در روند تغییرات میانگین درجه حرارت مقعدی در زمان‌های بررسی شده در گروه آزمایش می‌باشد به صورتی که نتایج آزمون تعقیبی توکی (Tukey post hoc)، اختلاف معنی دار درجه حرارت مقعدی در ابتدای بیهوشی و ۱۰ دقیقه پس از آن را با دقیقه ۶۰ پس از بیهوشی نشان می‌دهد. اختلاف معنی داری در تغییرات میانگین‌های تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در زمان‌های بررسی شده در گروه آزمایش مشاهده نمی‌شود (جدول ۲).

جدول ۲- آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey Post Hoc) جهت تجزیه و تحلیل تغییرات میانگین‌های تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت مقعدی در زمان‌های بررسی شده در گروه آزمایش

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
						Heart Rate	Base Line		
	10 min	6	115.3333	50.74906	20.71822	62.0755	168.5912	68.00	200.00
	20 min	6	100.5000	31.07250	12.68529	67.8914	133.1086	72.00	140.00
	30 min	6	97.6667	22.57137	9.21472	73.9795	121.3539	80.00	140.00
	40 min	6	102.8333	24.50646	10.00472	77.1154	128.5513	76.00	144.00
	50 min	6	101.1667	25.78695	10.52748	74.1049	128.2284	76.00	150.00
	60 min	6	101.8333	25.20648	10.29050	75.3808	128.2859	80.00	150.00
	Total	42	102.7619	33.58775	5.18270	92.2952	113.2286	48.00	200.00
Respiratory Rate	Base Line	6	13.0000	3.52136	1.43759	9.3046	16.6954	10.00	20.00
	10 min	6	12.6667	6.53197	2.66667	5.8118	19.5216	6.00	24.00
	20 min	6	15.0000	6.63325	2.70801	8.0388	21.9612	10.00	24.00
	30 min	6	15.3333	4.36654	1.78263	10.7509	19.9157	12.00	23.00
	40 min	6	15.3333	4.58984	1.87380	10.5166	20.1501	10.00	23.00
	50 min	6	15.3333	3.61478	1.47573	11.5398	19.1268	11.00	21.00
	60 min	6	15.8333	3.97073	1.62104	11.6663	20.0004	11.00	22.00
	Total	42	14.6429	4.67907	.72200	13.1848	16.1010	6.00	24.00
Temperature	Base Line	6	38.6833	.27869	.11377	38.3909	38.9758	38.20	38.90
	10 min	6	38.7000	.28983	.11832	38.3958	39.0042	38.20	38.90
	20 min	6	38.5500	.36194	.14776	38.1702	38.9298	38.10	38.90
	30 min	6	38.3667	.34448	.14063	38.0052	38.7282	38.00	38.90
	40 min	6	38.2500	.42778	.17464	37.8011	38.6989	37.70	38.90
	50 min	6	38.0500	.54314	.22174	37.4800	38.6200	37.30	38.90
	60 min	6	37.9333	.55015	.22460	37.3560	38.5107	37.20	38.80
	Total	42	38.3619	.47470	.07325	38.2140	38.5098	37.20	38.90

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Heart Rate	Between Groups	1200.952	6	200.159	.155	.987
	Within Groups	45052.667	35	1287.219		
	Total	46253.619	41			
Respiratory Rate	Between Groups	57.476	6	9.579	.399	.875
	Within Groups	840.167	35	24.005		
	Total	897.643	41			
Temperature	Between Groups	3.279	6	.547	3.209	.013
	Within Groups	5.960	35	.170		
	Total	9.239	41			

ارزیابی بالینی بیهوشی حاصل از پروتوکل ترکیبی اسپرومازین-فنتانیل-کتامین در سگ

نتایج آزمون آماری T جهت مقایسه میانگین‌های طول مدت بیهوشی و طول مدت بی‌دردی در گروه‌های کنترل و آزمایش نشان دهنده اختلاف معنی‌دار ($P < 0.05$) در مقایسه میانگین طول مدت بیهوشی و طول مدت بی‌دردی

جدول ۳- آزمون آماری T مستقل (Independent T-Test) جهت مقایسه میانگین طول مدت بیهوشی و طول مدت بی‌دردی بین گروه آزمایش و کنترل

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Anesthesia Duration	Equal variances assumed	3.888	.077	6.253	10	.000	61.16667	9.78122	39.37276	82.96058
	Equal variances not assumed			6.253	5.951	.001	61.16667	9.78122	37.18499	85.14834
Analgesia Duration	Equal variances assumed	9.091	.013	8.318	10	.000	88.33333	10.61969	64.67119	111.99547
	Equal variances not assumed			8.318	5.252	.000	88.33333	10.61969	61.42439	115.24228

غلظت پلاسمایی آن ماده متغییر است (۱).

از آنجایی که فنتانیل دارویی با قدرت اثر بالا و سرعت تاثیر بالا می‌باشد، باید بلافاصله این تاثیر را در حیوان ایجاد می‌کرد ولی عملاً با تزریق وریدی ۵۰۰ میکروگرم فنتانیل سیترات هیچ کاهش ضربان قلبی در سگ‌های گروه آزمایش در طول دوره بیهوشی مشاهده نشد و هیچ تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و آزمایش به وجود نیامد.

فارور و هاسکین در سال ۱۹۸۶ استفاده از اسپرومازین با دوز ۰/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و کتامین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیر جلدی را در ۱۳ سگ مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که تزریق اسپرومازین موجب کاهش معنادار فشار خون و متعاقب آن تزریق SC کتامین نیز موجب افزایش معنی دار میزان ضربان قلب می‌گردد. (۸) در تحقیقی که توسط مهندس وهمکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی ترکیب داروی پروپوفل و فنتانیل، الفنتانیل یا سوفنتانیل برای بیهوشی کامل داخل وریدی بر روی گربه انجام گرفت کاهش ضربان قلب، کاهش فشار خون سیستولیک، کاهش درجه حرارت

بحث و نتیجه گیری

استفاده از تکنیک بیهوشی عمومی برای انواع مختلف روشهای تشخیص و جراحی ضروری می‌باشد. هر چند، گاهی اوقات اتفاقات ناگواری در بیهوشی روی می‌دهد لیکن می‌توان تضمین یک روش اصولی طراحی شده از قبل، برای عمق مناسب بیهوشی و ایجاد شرایط مناسب و پایدار برای بیمار حین بیهوشی و عمل جراحی و بازگشت آسان و بی‌خطر، دست پیدا کرد (۱۲).

تعداد ضربان قلب: استفاده از داروی کتامین به علت تحریک اعصاب سمپاتیک، منجر به افزایش برون ده قلبی، فشار متوسط آنورتی، فشار شریانه‌های ریوی، فشار مرکزی وریدی و ضربان قلب می‌شود (۳). اسپرومازین نیز با تاثیر بر روی عصب واگ و بلاک کردن گیرنده الفا آدرنرژیک باعث کاهش فشار خون گشته ولی در ادامه امکان دارد بدن نسبت به این تغییر و کاهش فشار واکنش نشان داده و تولید تاکی کاردی گردد (۳ و ۱۲). فنتانیل با تاثیر بر روی گیرنده‌های مو و نیز از طریق تحریک عصب واگ موجب کاهش ضربان قلب می‌گردد که زمان و شدت اثر وابسته به دوز تزریقی و

مقعدی و کاهش تعداد تنفس در تمام درمانها مشاهده شد. (۱۳) همچنین ایلکیو و همکاران طی تحقیقی تاثیرات قلبی عروقی دوز بالای داروی مخدر همراه با دوز پایین داروی بیهوشی استنشاقی را در مقایسه با داروی استنشاقی تنها در سگ بررسی نمودند. در این بررسی زمانی که غلظت پلاسمایی فنتانیل تجویز شده به ۷۱/۷ نانوگرم در هر میلی لیتر رسید، میزان MAC انفلوران به ۱/۳ کاهش پیدا کرد و ضربان قلب به طور معنی داری کاهش یافت (۹). همچنین طی تحقیقی که توسط ریتان و همکاران در سال ۱۹۷۸ انجام شد، تاثیر فنتانیل با دوز ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در حین بیهوشی با گاز هالوتان، بر روی میزان ضربان قلب سگ نشان داد که استفاده از فنتانیل با این دوز باعث کاهش ۱۰٪ میزان ضربان قلب طی یک ساعت بررسی می‌گردد. ریتان و همکاران تفسیر نموده اند که حدود ۹۰٪ از حالت برادی کاردی فنتانیل به علت افزایش ترافیک وایران (efferent vagal) از سیستم اعصاب مرکزی است در حالی که تنها ۱۰٪ آن در نتیجه تضعیف تون عصب سمپاتیک میباشد (۱۴). همچنین لوئب و همکاران نشان داده اند که فنتانیل می‌تواند یک فعالیت نسبتاً فردی بر روی الیاف کاردیو واکال ایجاد کند که موجب تغییرات در ضربان قلب می‌گردد. (۱۱)

تعداد تنفس: مقایسه تعداد تنفس بین گروه کنترل و آزمایش حاکی از کاهش تعداد تنفس در گروه آزمایش و اختلاف معنی دار بین دو گروه آزمایش و کنترل بوده است. تزریق عضلانی کتامین به طور معمول تاثیری بر روی دپرسیون تنفسی ندارد ولی در دوزهای بالا و بویژه با تزریق از راه وریدی ممکن است این حالت را در سگ ایجاد نماید (۱۲). آسپرومازین اثرات کمی بر روی تنفس دارد. هرچند ممکن است تعداد تنفس را به میزان کم کاهش دهد، ولی حجم تنفس عموماً ثابت خواهد بود (۱۲) و بطور کلی تزریق عضلانی آسپرومازین نمی‌تواند کاهش تعداد تنفس شدیدی را در هنگام بیهوشی ایجاد نماید. بنابراین به نظر میرسد کاهش تعداد تنفس در سگهای گروه آزمایش از طریق

تاثیر مستقیم داروی فنتانیل بر مرکز کنترل تنفس در ساقه مغزی بوده باشد که با القا بر روی گیرنده‌های اپیویدی از نوع مو (mu) ایجاد می‌شود (۳۱). گیرنده‌های مو دو نوع می‌باشند، گیرنده‌های (mu ۱) که تحریک آنها موجب بی‌دردی می‌شوند و گیرنده‌های (mu ۲) که تحریک آنها باعث افزایش انبساط عروق، کاهش ضربان قلب و کاهش ریتم تنفسی می‌شوند که شدت تحریک این گیرنده و اثرات متعاقب آن وابسته به دوز دارو خواهد بود (۳۱). بنابراین در بررسی حاضر کاهش تعداد تنفس در گروه آزمایش و اختلاف معنی دار بین دو گروه آزمایش و کنترل ناشی از تزریق فنتانیل و تاثیر سریع آن بر روی مرکز تنفس می‌باشد. طی تحقیقی که توسط بایلی و همکاران در سال ۱۹۸۷ بر روی فنتانیل و تاثیر آن بر روی بیهوشی سگ در دوزهای مختلف ۱۲۵، ۵۰۰، ۷۵۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰، ۲۰۰۰ و ۳۰۰۰ میکروگرمی به ازای هر کیلوگرم به صورت بلوس و تک دوز داخل وریدی مورد مطالعه قرار گرفت، همه دوزها باعث کاهش قابل توجهی در تعداد ضربان قلب و تنفس شد اما هیچ یک از مقادیر ذکر شده باعث تولید آپنه یا افزایش PaCO₂ به میزانی بالاتر از ۶۷ میلی‌متر جیوه نگردید. (۲)

اسکامن و همکاران جهت بررسی وضعیت تنفسی بعد از تاثیر فنتانیل و آلفنتانیل در انسان، بر روی ۴۰ فرد داوطلب جوان و سالم فنتانیل را با دوز ۱/۵ و ۳ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم و آلفنتانیل را با دوز ۷/۵ و ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم مورد بررسی قرار دادند و نتایج نشان داد که دوز پایین فنتانیل تا ۳۰ دقیقه و دوز بالا تا ۸۰ دقیقه پس از تزریق باعث کاهش معنی دار تعداد تنفس می‌گردد در حالی که هیچ دپرسیون تنفسی در دوز پایین آلفنتانیل ایجاد نشد و فقط دوز بالای آن سبب کاهش تعداد تنفس طی ۴ دقیقه پس از تزریق گردید. (۱۵)

طی تحقیق انجام شده به وسیله تاناکا و همکاران، تاثیر فنتانیل به همراه پروپوفل بر روی تنفس و قلب در ۳۰ زن بیمار تحت عمل جراحی ستون فقرات بررسی شد. در این

بررسی بیماران به سه گروه تقسیم شدند، گروه FP پروپوفل با دوز ۰/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم به همراه فنتانیل ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم. گروه P پروپوفل به همراه نرمال سالین و گروه F فقط فنتانیل ۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم. نتایج به دست آمده در گروه FP کاهش تنفس و افزایش سطح دی اکسید کربن خون بالاتر را به نسبت دو گروه دیگر نشان داد. در گروه F و FP تولید آپنه نیز مشاهده گردید. (۱۸). در مطالعه پایلوت بررسی حاضر نیز تزریق سریع فنتانیل در ۲ قلاده از سگها باعث کاهش آنی میزان تنفس و آپنه در همان دقایق اول گردید که با انجام احیای تنفسی در حدود ۲ دقیقه بعد حیوانات به حالت تنفس خود به خودی بازگشتند.

درجه حرارت مقعدی: نتایج مقایسه تغییرات درجه حرارت بین دو گروه کنترل و آزمایش نشان دهنده عدم وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه بوده ولی در گروه آزمایش بین دقایق ۰ تا ۱۰ و دقیقه ۶۰، اختلاف معنی داری در کاهش دما وجود داشت.

در طی تحقیقی که توسط لیمنس و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی انفوزیون فنتانیل ۵ - ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت به همراه اسپرومازین و گلیکوپیرولات در سگ انجام گرفت، کاهش معنی دار تعداد ضربان قلب و درجه حرارت مرکزی بدن مشاهده شد که با داده‌های به دست آمده در گروه آزمایش بررسی حاضر مطابقت دارد (۱۰).

طول مدت بیهوشی: با توجه به میانگین‌های حاصل از نتایج، طول دوره بیهوشی در گروه آزمایش ۹۳/۸۳ دقیقه و در گروه کنترل طول دوره بیهوشی ۳۲/۶ دقیقه بود که از لحاظ آماری اختلاف کاملاً معنی داری را بین گروه آزمایش و کنترل نشان می‌دهد و به نظر می‌رسد استفاده از داروی فنتانیل منجر به افزایش زمان بیهوشی حدود ۳ برابر بیشتر از گروه کنترل را شده است. یعنی نیاز به داروی بیهوشی را به طور معنی داری کاهش داده است.

طی تحقیقی که توسط کوریکرامپ و موریسون بر روی

تاثیر دارویی میدازولام یا فنتانیل بر روی دوز مورد نیاز پروپوفول در سگ انجام شد، فنتانیل به میزان قابل توجهی باعث کاهش دوز مورد نیاز پروپوفول در مقایسه با استفاده از میدازولام گردید. (۶).

در تحقیق انجام شده توسط کریادو و همکاران نیز در بررسی کاهش MAC ایزوفلوران بوسیله فنتانیل و رمیفنتانیل که در موش صحرایی انجام شده، گروه فنتانیل با دوز ۱۵، ۴۰ و ۶۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت و رمیفنتانیل با دوز ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در ساعت به صورت انفوزیون مداوم داخل وریدی مورد چالش قرار گرفتند که میزان MAC ایزوفلوران در تمام گروه‌ها به طور مشابه به میزان ۱۰٪ با دوزهای پایین، به میزان ۲۵٪ با دوزهای متوسط و به میزان ۶۰٪ با دوزهای بالا کاهش داشت. (۷)

طول مدت بی‌دردی: میانگین طول مدت بی‌دردی در گروه آزمایش، ۱۱۰ دقیقه و در گروه کنترل ۲۱/۶ دقیقه بود که نشان دهنده اختلاف کاملاً معنی دار بین گروه آزمایش و کنترل است. نتایج مطالعات انجام شده توسط ون دن هوگن در مقایسه بیدردی ناشی از تزریق اپی‌دورال و زیر جلدی مورفین، مپریدین (پتیدین)، فنتانیل و سوفنتانیل، در موشهای صحرایی، نشان می‌دهد که در موشهایی که فنتانیل را با دوز ۰/۱۶ میلی گرم / کیلوگرم را به صورت زیر جلدی دریافت کرده بودند، زمان اوج بیدردی در حدود ۱۱۸ تا ۱۱۹ دقیقه بود و طول مدت بی‌دردی ایجاد شده در حدود ۱۵۰ دقیقه محاسبه شد (۱۹)

طی تحقیق انجام شده توسط واترمن و همکاران در مورد سنجش میزان بی‌دردی ایجاد شده به وسیله فنتانیل در گوسفند به وسیله تست‌های گرمایی و مکانیکی، تزریق ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم فنتانیل به صورت داخل وریدی در حدود ۳۰ دقیقه بی‌دردی نسبت به محرکهای گرمایی به وجود آمد ولی فعالیت ضد درد مناسبی بر روی محرکهای مکانیکی از خود نشان نداد. در مقایسه با دوز

References

- 1- Alexander, F. (1998) Veterinary pharmacology, 4th ed. pp:245
- 2- Bailey, P.L., Port, J.D., McJames, S., Reinersman, L., Stanley, T.H. (1987) Is fentanyl an anesthetic in the dog? *Anesth Analg*, 66: 542-548
- 3- Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J. (1992) Veterinary applied pharmacology and therapeutics, Baillier Tindall.
- 4- Center for Drug Evaluation and Research (FDA) (2003-2006). Pharmacology / Toxicology review and evaluation, NDA number:21-338, PP:1-75
- 5- Chase, P.E.(1977) Problem-oriented approach to anesthesia, *Feline Pract*, 7:24-26
- 6- Corey Crump, G.L., Murison, P.J. (2008) Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs, *Journal compilation Association of Veterinary Anesthetists*, 35(6) 463-472
- 7- Criado, A.B., Gómez e Segura, I.A.(2003) Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanyl in rats, *Vet. Anaesth. Analg*. 30(4)250-6
- 8- Farver, T.B., Haskins, S.C., Patz, J.D. (1986) Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog, *Am. J.Vet. Res.*, 47:631-635
- 9- Ilkiw, J. E., Pascoe, P. J., Haskins, S. C., Patz, J. D., Jaffe, R. (1994). The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can. J. Vet. Res.*; 58(4) 248-253
- 10- Lemmens, S., Stienen, P.J. (2008) The cardiorespiratory effects of a fentanyl infusion following acepromazine and glycopyrrolate in dogs, *Tijdschr Diergeneeskde*: 888-895.
- 11- Loeb, J.M, Lichtenthal, P.R, deTarnowsky, J.M (1984) Parasympathomimetic effects of fentanyl on the canine sinus node, 11(1) 91-94
- 12- Lumb, W.V., Jones, E.W. (1973) Veterinary anes-

۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم داخل وریدی در حدود ۶۰ دقیقه حالت بی‌دردی نسبت به گرما و ۴۰ دقیقه بی‌دردی نسبت به تست مکانیکی ایجاد شد. به علاوه در یکی از گوسفندان با دوز ۲۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم بی‌دردی گرمایی ۱۱۰ دقیقه‌ای و ۶۰ دقیقه بی‌دردی مکانیکی ایجاد شد که همگی بیانگر وابسته به دوز بودن میزان بی‌دردی و طول مدت بی‌دردی با فنتانیل است (۲۰). در مطالعه حاضر نیز با تزریق فنتانیل به میزان ۰/۱ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم، میانگین طول مدت بی‌دردی ۱۱۰ دقیقه‌ای نسبت به محرک مکانیکی حاصل گردید.

بطور کلی در ارزیابی نقاط ضعف و قوت اضافه نمودن فنتانیل به پروتوکل ترکیبی اسپرومازین-کتامین می‌توان نتیجه گرفت که تزریق وریدی آهسته دوز ۰/۱ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم در سگ تاثیر منفی و کاهش دهنده‌ای بر روی عضله قلب نداشته، طول دوره بی‌دردی خوب و طول دوره بیهوشی مناسبی ایجاد می‌نماید و در مقابل باعث کاهش تعداد تنفس و ایجاد هایپوترمی خفیف می‌گردد. بنابراین در استفاده از این پروتوکل ترکیبی، با تدارک مانیتورینگ و راه کارهای مقابله با دپرسیون تنفسی و آپنه و همچنین هایپوترمی می‌توان از یک بیهوشی مناسب در سگ بهره مند شد.

تقدیر و تشکر

نگارندگان از همکاری شرکت دارو سازی ابوریحان در اهداء داروی فنتانیل و از همکاری‌های علمی و فنی شرکت داروسازی لابراتوارهای رازک قدردانی می‌نمایند.

thesia. Philadelphia. 2nd ed. Lea & febiger

13- Mendes, G.M., Selimi, A.L.(2003) Use of combination of propofol and fentanyl , alfentanyl ,or sufentanyl for total intravenous anesthesia in cats, J.AM. vet. med. ASSOC., 223(1)1608-13

14- Reitan, J.A., Stengert, K.B., Wymore, M.L., Martucci, R.W. (1978) Central vagal control of fentanyl induced bradycardia during halothane. Anesth.analg, 57(1)31-6

15- Scumman, F., Ghoneim, M.M., Korttila, K. (1984) Veterinary and mental effects of alfentanil and fentanyl, Act. Anaesthesiol. Scand., 28(1)63-67

16- Sedighi, M.R. (1999) Anesthesia in small animal, Ferdowsi University Pub. (Text in Persian)

17- Stanley, T.H. (1992). The history and development of the fentanyl , J. Pain Symptom Manage, 7 (3) S3-7

18- Tanaka, S., Tsuchida, H., Sonoda, H., Namiki, A.(1998) Respiratory and cardiovascular effects of fentanyl during propofol-induced sedation under spinal anesthesia. Journal of Anesthesia 12 (4)171-174, DOI: 10.1007/BF02481725.

19- Van den Hoogen, W., Colpaert, F.C. (1987) Epidural and subcutaneous morphine, meperidine (pethidine), fentanyl and sufentanil in the rat. Analgesia and other invivo pharmacology effects-anesthesiaology, 66 (2)186-197

20- Waterman, A. E., Livingston, A., Amin, A.(1990) The antinociceptive activity and respiratory effects of fentanyl in sheep. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 17(1)20-23.