

پیشگیری از استفراغ ناشی از زایلازین در سگ با استفاده از دگزامتازون و مقایسه آن با متوکلوپرامید

دکتر علیرضا نجف پور^{۱*}، امیر حسام اسکافی^۲

چکیده

زایلازین هیدروکلراید یکی از داروهای مطمئن جهت آرامش بخشی و پیش بیهوشی در گونه‌های مختلف حیوانی به خصوص در سگ و گربه در ۳۰ سال گذشته می باشد. یکی از اثرات ناخواسته این دارو ایجاد استفراغ بوده، که گاهی استفاده از داروهای ضد استفراغ را همراه با این دارو ضروری می‌سازد. در این مطالعه تعداد ۶ قلاده سگ بالغ سالم (۳ قلاده ماده و ۳ قلاده نر) با متوسط وزن $16 \pm 3/41$ کیلوگرم و متوسط سنی $3/32$ سال انتخاب شد، و در سه هفته مختلف مورد مطالعه قرار گرفتند. در هفته اول اثرات ضد استفراغ دگزامتازون به میزان 4 mg برای هر قلاده سگ، (۳۰ دقیقه قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید به میزان 1 mg/kg)، و در هفته دوم اثرات ضد استفراغ متوکلوپرامید به میزان $0/4 \text{ mg/kg}$ ، (۳۰ دقیقه قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید) و در هفته سوم اثرات تزریق نرمال سالیین هم حجم دگزامتازون، (۳۰ دقیقه قبل از تزریق زایلازین هیدروکلراید) از طریق داخل عضلانی مورد بررسی قرار گرفت. پس از ثبت نتایج و آنالیز آماری مشخص گردید، دگزامتازون جهت جلوگیری از استفراغ و تهوع ناشی از زایلازین هیدروکلراید مؤثر بوده و اثرات مشابهی همچون متوکلوپرامید در کاهش و از بین بردن تهوع در سگ دارد. بنابراین از این دارو می‌توان به عنوان یک داروی ضد تهوع و استفراغ پروفیلاکتیک در سگ‌های آرام شده با زایلازین هیدروکلراید استفاده کرد.

واژگان کلیدی: دگزامتازون، زایلازین هیدروکلراید، متوکلوپرامید، استفراغ، سگ.

مقدمه

خصوص در دامهای کوچک مثل سگ و گربه کمی مشکل می باشد. به همین دلیل برای معاینه مطمئن دام اغلب از داروهای آرامش بخش استفاده می‌شود. در دامهای کوچک بخصوص سگ و گربه معمولاً از زایلازین هیدروکلراید جهت آرامش بخشی استفاده می‌گردد ولی این دارو اثرات سوئی مانند ایجاد تهوع و استفراغ در این حیوانات دارد که این عوارض نیز کار معاینه را دچار مشکل می‌نمایند. Hikasa و همکاران

در دامپزشکی اولین راه تشخیص بیماری معاینه دام بوده و این خود به دلیل شراکت برخی از دام‌ها به

۱- استادیار گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی- ارومیه، ارومیه-ایران.

۲- دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی- ارومیه، ارومیه-ایران.

*- نویسنده مسؤول: a.najafpour@yahoo.com &

a.najafpour@iaurmia.ac.ir

دگزامتازون و ترکیب آن دو را بر روی تهوع ناشی از متوترکسات به اثبات رساندند (۳).

Wang و همکاران (۲۰۰۱) در مرکز پزشکی دفاع ملی تایوان تحقیقی با عنوان اثرات دگزامتازون بر روی تهوع گربه‌های آرام شده با زایلازین هیدروکلراید انجام دادند، که نتایج آن حاکی از این است که، پیش درمانی با دز ۸ تا ۴ mg دگزامتازون بطور مشخص تعداد دفعات تهوع را کاهش داده و همچنین مشخصاً زمان شروع اولین مرحله تهوع را پس از تزریق زایلازین به تأخیر می‌اندازد (۱۴).

در مجموع می‌توان گفت: از دگزامتازون می‌توان به عنوان ضد تهوع پروفیلاکتیک در گربه‌های درمان شده با زایلازین استفاده کرد ولی در سگ گزارشی در دست نیست.

هدف از این مطالعه جلوگیری از اثر سوء ایجاد تهوع و استفراغ ناشی از تزریق زایلازین هیدروکلراید بوسیله استفاده از دگزامتازون در سگ می‌باشد. با توجه به اثر دگزامتازون بر روی آدرنوسپتورهای آلفا-۲ ناحیه تنظیم کننده قی (۶)، فرض بر این می‌باشد که این دارو می‌تواند از اثرات قی آوری ناشی از زایلازین هیدروکلراید جلوگیری کرده یا تعداد آن را کاهش دهد.

مواد و روش کار

در این مطالعه تعداد ۶ قلاده سگ بالغ سالم (۳ قلاده ماده و ۳ قلاده نر) بطور تصادفی با متوسط وزن $16 \pm 3/4$ کیلوگرم و متوسط سنی ۳/۳۲ سال انتخاب و پس از انگل زدایی دستگاه گوارشی و تنفسی با فاصله زمانی یک هفته آزمایشات ذیل انجام گردید.

هفته اول: ۳۰ دقیقه قبل از تزریق عضلانی دز آرامش بخشی زایلازین HCL ۲٪ (ساخت کارخانه alfasan کشور آلمان) به میزان ۱ mg/kg؛ به هر قلاده از سگها ۴ mg دگزامتازون (Vetacoid) ساخت شرکت ابوریحان-تهران-ایران (حاوی ۲ میلی گرم ماده مؤثر در هر میلی لیتر) عضلانی، تزریق و در فاصله زمانی ۹۰

(۱۹۸۹) در تحقیقی عنوان کرده‌اند که زایلازین داروی بی‌دردی موثری بوده که باعث ایجاد تهوع و استفراغ در گربه می‌شود. این محققین میزان دز مؤثر عضلانی قی آور زایلازین در گربه‌ها را مشخص کردند (۵).

McCarthy و همکاران (۱۹۸۴) در تحقیقی تحت عنوان از بین بردن استفراغ ناشی از سیسپلاتین بوسیله تخریب ناحیه پس سری گربه‌ها عنوان کردند، تهوع ناشی از تزریق وریدی سیسپلاتین در دوره ۸ ساعته با دامنه دز ۱۰-۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در مدل آزمایشگاهی گربه با تخریب این ناحیه باعث از بین رفتن تهوع می‌شود (۱۰).

دو سال بعد Hikasa و همکاران (۱۹۸۶) در تحقیقی تحت عنوان آنتاگونیسم فعالیت قی آوری زایلازین با بلاک کننده‌های آلفا-آدرنوسپتور با تزریق داخل عضلانی زایلازین (2 mg/kg) استفراغ را در ۸۱٪ سگهای آزمایش شده ایجاد کردند. آنتاگونیستهای آدرنوسپتور که فعالیت بلاک کننده آلفا-۲ را نشان می‌دهند شامل: یوهمبین، تولازین و فنتولامین بوده که استفراغ ناشی از زایلازین را بسته به دز مانع می‌شوند، از این آنتاگونیستها یوهمبین بسیار مؤثرتر بوده، در حالیکه بیشترین اثر آنتاگونیستی این دارو با دز ۵ mg/kg دیده می‌شود (۶).

Hikasa و همکاران (۱۹۹۲) نشان دادند تزریق داخل وریدی کلونیدین، زایلازین، آدرنالین و متوکسامین استفراغ وابسته به دز در گربه‌ها ایجاد می‌کند. استفراغ ناشی از کلونیدین، زایلازین آدرنالین با تزریق وریدی یوهمبین و فنتولامین از طریق فعالیت مهار کننده آلفا-۲ آدرنوسپتورها منع شده ولی بوسیله پرازوسین که فعالیت مهار کننده آلفا-۱ آدرنوسپتور را دارد مهار نمی‌شود (۷).

Fukui H و همکاران (۱۹۹۹) تحقیقی با عنوان متوترکسات تهوع تاخیری در سگ ایجاد می‌کند، مانند تهوع تاخیری با شیمی درمانی، با اشاره به اثرات تهوع آور سیسپلاتین و متوترکسات در سگ، اثرات اندانسترون بر روی تهوع ناشی از سیسپلاتین، و اثرات اندانسترون،

روش آنالیز آماری

اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون Paired Student t- Test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و در سطح معنی دار $P < 0/05$ مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

در مورد سن، شاخص توده بدن (وزن)، میزان اضطراب، طول مدت مشاهده (۹۰ دقیقه) در هفته‌های اول تا سوم اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$). در کار آزمایشی بالینی گروه دگزامتازون فقط یک سگ دچار تهوع بدون دفع محتویات معده شد و بقیه حیوانات در طول مدت بررسی هیچ‌گونه انقباضات اسپاسمی که منجر به استفراغ شود را نشان ندادند. تأخیر زمان شروع اولین مرحله تهوع برای دگزامتازون با دز 4mg نیز اتفاق افتاد. زمان شروع آرام بخشی بعد از تجویز زایلازین ($6/41 \pm 2/21$ دقیقه) با تزریق دگزامتازون تفاوتی نکرد ($P > 0/05$). در کار آزمایشی بالینی گروه متوکلوپرامید هیچ کدام از سگها دچار استفراغ نشدند. در کار آزمایشی بالینی گروه نرمال سالین هر شش سگ مورد بررسی در طول زمان بررسی بطور متوسط $1/17 \pm 4/17$ بار دچار استفراغ شد. (جدول شماره ۱)

دقیقه پس از تزریق زایلازین تعداد دفعات استفراغ حیوان در روی فرم مخصوصی ثبت شد.

هفته دوم: ۳۰ دقیقه قبل از تزریق عضلانی از آرامش بخش زایلازین به میزان 1 mg/kg ؛ به هر کدام از حیوانات به میزان $0/4\text{ mg/kg}$ متوکلوپرامید ساخت شرکت اسوه کشور ایران (حاوی ۵ میلی گرم ماده مؤثر در هر میلی لیتر) عضلانی، تزریق و تعداد دفعات استفراغ در فاصله زمانی ۹۰ دقیقه پس از تزریق زایلازین با دز ذکر شده در روی فرم مخصوص ثبت گردید. در این گروه حجم داروی تزریقی با استفاده از نرمال سالین به ۲ میلی لیتر رسانیده شد تا در تمامی حیوانات حجم مساوی از دارو تزریق شود.

هفته سوم: ۳۰ دقیقه قبل از تزریق عضلانی از آرامش بخش زایلازین به میزان 1 mg/kg ؛ به هر کدام از حیوانات نرمال سالین هم حجم دگزامتازون و متوکلوپرامید عضلانی تزریق و در فاصله زمانی ۹۰ دقیقه مانند کار آزمایشی بالینی قبلی تعداد دفعات استفراغ روی فرم مخصوص تهیه شده ثبت گردید.

در تمامی موارد هر عمل استفراغ که دارای فاصله زمانی بیشتر از یک دقیقه یا انقباض اسپاسمی عضلات شکم با یا بدون دفع محتویات معده از استفراغ قبلی به عنوان یک استفراغ محاسبه گردید.

جدول شماره ۱: ارزیابی سگهای مورد مطالعه در سه هفته مختلف

P Value	تعداد استفراغ در هفته سوم (پس از تزریق نرمال سالین)	تعداد استفراغ در هفته دوم (پس از تزریق متوکلوپرامید)	تعداد استفراغ در هفته اول (پس از تزریق دگزامتازون)	تهوع
				شماره سگ
$P < 0/05$	۳	-	-	سگ شماره ۱
$P < 0/05$	۴	-	-	سگ شماره ۲
$P < 0/05$	۶	-	-	سگ شماره ۳
$P < 0/05$	۵	-	-	سگ شماره ۴
$P < 0/05$	۴	-	۱ (تهوع)	سگ شماره ۵
$P < 0/05$	۳	-	-	سگ شماره ۶

بحث

تهوع و استفراغ یکی از شایعترین و آزاردهندهترین عوارض بعد از عمل جراحی و آرام بخشی محسوب می‌گردد (۳، ۸، ۱۲، ۱۳، ۱۵). این عارضه باعث افزایش درد (۱۲)، افزایش فشار داخلی کره چشم (۲)، باز شدن بخیه زخمهای جراحی (۳)، آسپراسیون (۸) دهیدراتاسیون و اختلالات الکترولیتی (۴) می‌گردد.

این عارضه در اعمال جراحی ژنیکولوژیک تا ۵۸٪ مشاهده می‌شود (۱) در مطالعه حاضر در حیوانات با تاریخچه قبلی تهوع و استفراغ، بیماریهای گوارشی احتمالی وجود نداشته و با استفاده از زایلازین هیدروکلراید با دز آرام بخشی جهت ایجاد استفراغ و از دگزامتازون و متوکلوپرامید در مقایسه با نرمال سالین به عنوان داروی ضد استفراغ و پیشگیری کننده از استفراغ استفاده شد و مورد بررسی قرار گرفت.

Hikasa و همکاران (۱۹۸۹) به دنبال القاء استفراغ با زایلازین در گربه، با استفاده از آنتاگونیست آدرنوسپتور با فعالیت آلفا-۲ بلاکرتوانستند از استفراغ ناشی از زایلازین پیشگیری کنند. در تحقیق حاضر در گروه نرمال سالین ۱۰۰٪ سگهای مورد آزمایش دچار استفراغ شدند که با یافته‌های Hikasa در گربه کاملاً مطابقت داشت در حالیکه دگزامتازون بطور معنی‌دار مشابه متوکلوپرامید توانست اثرات استفراغ آور زایلازین را مهار کند ($P < 0/05$).

هر چند در گروه دگزامتازون یک مورد تهوع بدون خارج شدن محتویات معده ثبت گردید و در سایر حیوانات هیچ علامتی از ایجاد استفراغ مشاهده نشد، که این یافته با یافته‌های سایر محققین که گزارش نموده‌اند دز پائین دگزامتازون جهت پیشگیری از استفراغ بعد از اعمال جراحی تانسیلکتومی و کوله سیتکتومی مؤثر است کاملاً همخوانی دارد (۱، ۹، ۱۲).

Hikasa و همکاران در سال ۱۹۸۶ اثر تجویز پروپیلاکتیک دگزامتازون و اثر آن بر روی گربه‌های آرام شده با زایلازین هیدروکلراید را بررسی و به این نتیجه

رسیدند که اثر ضد استفراغ پروپیلاکتیک دزهای مختلف دگزامتازون در مقایسه با محلول نرمال سالین یک ساعت قبل از تجویز زایلازین بسیار مؤثر بوده و بطور معنی‌دار باعث کاهش تعداد دفعات استفراغ و همچنین مشخصاً زمان شروع اولین مرحله تهوع را پس از تزریق زایلازین به تأخیر انداخته و این افزایش زمان شروع اولین مرحله تهوع برای دگزامتازون ۴ mg/cat در مقایسه با ۲ mg/cat اتفاق می‌افتد. زمان شروع آرام بخشی بعد از تزریق زایلازین با تزریق دگزامتازون فرقی نکرده که نتایج تحقیق حاضر در سگ با نتایج این محققین همخوانی داشته، طوریکه دگزامتازون توانسته همچون متوکلوپرامید باعث کاهش معنی‌دار در تعداد دفعات استفراغ در مقایسه با گروه نرمال سالین در سگهای آرام شده با زایلازین هیدروکلراید گردد.

در مطالعه Rotenberg و همکاران در سال (۱۹۹۶) دگزامتازون در کاهش استفراغ و تهوع بعد از عمل تأثیری نداشته است (۱۱). عمده تفاوت این تحقیق با مطالعه حاضر ایجاد بیهوشی با هالوتان و انجام اعمال جراحی دستگاه تناسلی می‌باشد. در حالیکه در مطالعه حاضر از دز آرامش بخشی زایلازین به مقدار ۱ mg از طریق عضلانی استفاده شده و عوارض آن بررسی شده است.

نتیجه‌گیری

دگزامتازون به میزان ۴ میلی‌گرم برای هر قلاده سگ از طریق عضلانی همچون متوکلوپرامید باعث کاهش عمده در استفراغ بعد از دز آرامش بخشی زایلازین می‌شود، این دارو بدون تداخل بر اثر آرام بخشی زایلازین روی سگهای مورد آزمایش میتواند به عنوان یک داروی ضد استفراغ پروپیلاکتیک بکار رود. بنابراین در مواقع استفاده از دگزامتازون بعنوان داروی ضد التهاب و وجود استفراغ در سگ نیازی برای تزریق داروی متوکلوپرامید نیست.

منابع

- 9) Huang, J. C, Shieh, J. P., Tang C. S., Tzeng, J. I., Chu, K. S., Wang, J. J. (2001): **Low-dose dexamethasone effectively prevents postoperative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery. Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadian Anesthesia.** 48 (10): 973-977.
- 10) Mc Carthy Le., Borison Hl., (1984): **Cisplatin-induced vomiting eliminated by ablation of the area postern in cats.** Cancer Treat Rev. 68: 401-404.
- 11) Rotenberg, D.M., Peng, C.C., Normoyle, D.A., (1996): **Dexamethasone minimizes postoperative nausea and vomiting in out patients. Anesthesia and Analgesia.** 82: 5388.
- 12) Samarkandi, A., Shaikh, H., Mussarat A., Ahmad, R., Alammari, A. (2004): **Use of dexamethasone to reduce postoperative vomiting and pain after pediatric tonsillectomy procedures. Saudi Medical Journal.** 25 (11): 1636-1639.
- 13) Tzeng, J. I., Hsing. C. H., Chu, C. C., Chen, Y. H., Wang, J. J. (2002): **Low-dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after epidural morphine: a comparison of metoclopramide with saline. Journal Of Clinical Anesthesia.** 14 (1): 19-23.
- 14) Wang, J. J., Ho, S. T., Tzeng, J. I.; and Tang, C. S. (2001): **The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as it prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. Anesthesia and Analgesia,** 91: 136-139.
- 15) Zaballos, M., Agusti, S., Garcia de Luncas, E. (2005): **When prophylaxis fails: Is treatment of postoperative nausea and vomiting with some-class antiemetics usefuY? Revista Espanola De Anestesiologiay Reanimacion.** 52 (6): 377-378.
- 1) Celiker, V., Celebi, N., Canbay, O., Basgul, E., Aypar, U. (2004): **Minimum effective dose of dexamethasone after tonsillectomy. Peadiatric Anaesthesia.** 14 (8): 666-669.
- 2) Fujii, Y., Uemura, A. (2002): **Dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting after dilatation and curettage: a randomized controlled trial. Obstetrics and Gynecology.** 99 (1): 58-62.
- 3) Fukui, H., Yamamoto. M. (1999): **Methotrexate produces delayed emesis in dogs: A potential model of delayed emesis induced by chemotherapy. Eur Journal Pharmacol.** 372: 261-267.
- 4) Golembiewski, J. Eric, C. (2005): **Tania Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. American Journal of Health-System Pharmacy: Official Journal of the American Society Of Health-System Pharmacists.** 62 (12): 1247-1260.
- 5) Hikasa, y., Takasek, Ogasawara, S. (1989) : **Evidence for the involvement of alpha 2-adrenoceptors in the emetic action of xylazine in cats. Am J Vet Res** 50:1348-1351.
- 6) Hikasa, y., Takasek, Ogasawara, S (1986): **Antagonism of the emetic action of xylazine by alpha-adrenoceptor blocking agents. Eur J Pharamacol** 130: 229-235.
- 7) Hikasa, y., Akiba, t., Iino, y., Matsukura, m., Takasek, Ogasawara, S., (1992): **Central alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic pathway in cats. Eur J Pharmacol** 229: 241-251.
- 8) Ho cm, Ho st, Wang JJ., Lee ty., Chaic y(2001): **Effects of dexamethasone on emesis in cats sedated with xylazine hydrochloride. Am J Vet Res** 218-1221.