

مطالعه اثر داروی بیهوشی عمومی پروپوفول بر تغییرات بیوشیمیایی سرم در مرغ بومی

میرهادی خیاطنوری^{۱*}، علی ناموران^۲، مصطفی گلابی^۳، سیدرضی بهاورنیا^۳

چکیده

پروپوفول یک داروی بیهوشی عمومی کوتاه مدت می باشد. از امولسیون دارویی برای القاء بیهوشی و انفوزیون داخل وریدی برای استقرار بیهوشی استفاده می شود. این دارو به صورت تنها و یا همراه با داروهای دیگر تضعف CNS در انسان و حیوانات مختلف کاربرد دارد. استفاده از داروهای مختلف برای بیهوشی طیور امروزه جهت انجام تحقیقات و اعمال جراحی مختلف در حال افزایش است. تحمل پرندگان برای اکثر داروهای بیهوشی کم بوده و معمولاً داروهای استنشاقی ترجیح داده می شوند. با این حال در بعضی از اعمال جراحی امکان استفاده از داروهای استنشاقی وجود نداشته و داروهای تزریقی ارجحیت دارند. بدین منظور در تحقیق حاضر تغییرات برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم متعاقب بیهوشی عمومی با پروپوفول مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه تجربی تعداد ۱۰ قطعه مرغ بومی بالغ به طور تصادفی انتخاب گردید. برای القاء بیهوشی، پروپوفول با دوز ۷/۵ mg/kg داخل وریدی تزریق و برای ادامه بیهوشی دوز ۰/۵ mg/kg در دقیقه توسط پمپ انفوزیون تا ۹۰ دقیقه انفوزه شد. در خلال بیهوشی در دقایق صفر، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ دقیقه و ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از بیهوشی خونگیری به عمل آمد. پس از جداسازی سرم مقادیر آلومین، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، بیلی روبین، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتی نین سرم اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که مقادیر بیلی روبین، BUN، ALP و کراتی نین سرم تغییرات معنی دار ($p < 0/05$) و ALT، AST و آلومین تغییرات غیرمعنی دار نشان داد. البته استفاده از این دارو برای بیهوشی و اعمال جراحی در طیور نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: پروپوفول، پارامترهای بیوشیمیایی، مرغ بومی، بیهوشی عمومی

مقدمه

در طب دامی و انسانی، پیشرفت جراحی وابستگی مستقیم به بیهوشی و به کارگیری تجهیزات مورد نیاز خود دارد. بطوریکه انجام اعمال جراحی مستلزم توجه به خصوصیات رفتاری و نژادی، و بکارگیری صحیح

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز
۲- دانشجوی دکتری دامپزشکی و عضو انجمن علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز
۳- کارشناس ارشد آزمایشگاه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز
*نویسنده مسئول khayat_nouri@yahoo.com

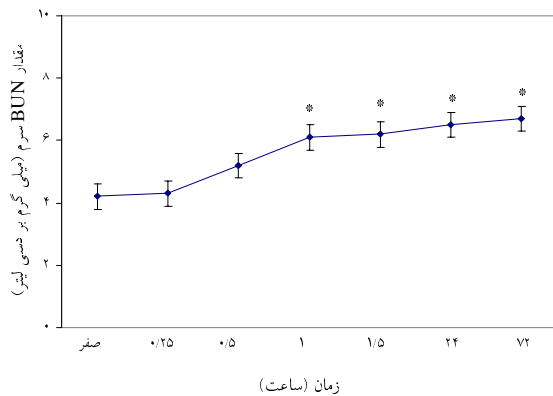
خاص پرندگان، یافتن روشی که دارای کمترین ریسک و عارضه در بیهوشی باشد، اهمیت بسزایی دارد (۲). محققین نشان داده اند که برای ارزیابی داروهای بیهوشی از فاکتورهای خون‌شناسی و بیوشیمیایی می‌توان استفاده کرد. به دلیل متفاوت بودن فاکتورهای فوق در گونه‌های مختلف حیوانات، بررسی هر یک از این فاکتورها، در استفاده داروهای بیهوشی در هر گونه اهمیت بسزایی دارد (۱۵). به دلیل اثرات جانبی و سمیت برخی از داروهای بیهوشی و ایجاد آسیب‌های بافتی، تحقیق در مورد استفاده از داروهای جدید برای بیهوشی در پرندگان همچنان ادامه دارد. یکی از روشهای انتخابی در بیهوشی عمومی پرندگان استفاده از داروهای بیهوش کننده استنشاقی است، ولی گازهای به کار رفته در بیهوشی استنشاقی ممکن است در طی جراحی موجب آسیب کیسه‌های هوایی و در نهایت اختلالات تنفسی و مرگ شود. به این دلیل امروزه سعی بر این است که برای بیهوشی عمومی پرندگان از داروهای تزریقی استفاده گردد (۵، ۶، ۱۳ و ۱۶). داروهای تزریقی مورد استفاده در بیهوشی پرندگان شامل کتامین، پروپوفول و ترکیبی از داروهای دیگر می‌باشد (۹، ۱۱ و ۱۴). با توجه به اینکه مرغ یکی از گونه‌های مهم طیور بوده و نسبت به گونه‌های دیگر از نظر زیست‌شناسی تفاوت دارد، و از طرف دیگر از این دارو در علم دامپزشکی برای بیهوشی حیوانات استفاده می‌شود و تحقیقات انجام شده بر روی پرندگان کم است، و همچنین در مورد استفاده این دارو در طیور اطلاعات چندانی در دسترس نمی‌باشد، لذا هدف از این تحقیق تعیین تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی سرم متعاقب بیهوشی عمومی با پروپوفول در مرغ بومی می‌باشد.

مواد و روش کار

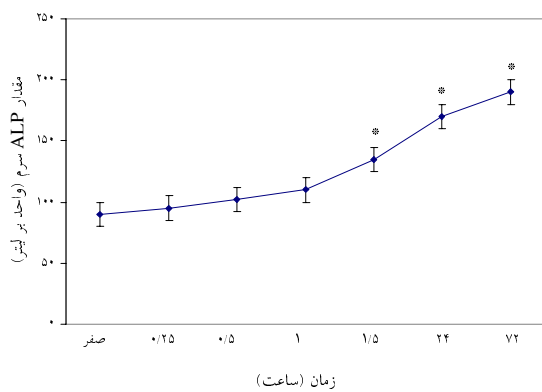
جهت انجام این تحقیق از ۱۰ قطعه مرغ بومی بالغ با میانگین وزنی ۳-۲/۵ کیلوگرم استفاده گردید. مرغها

داروهای بی‌حسی، پیش بیهوشی و بیهوش کننده می‌باشد. از چند سال قبل، بیهوشی کامل داخل وریدی به لحاظ برتری‌های واضح نسبت به روش استنشاقی، از جمله حذف خطرات ناشی از این گازها که همواره در کمین پرسنل اتاق عمل بوده است و ریکاوری سریع‌تر بیماران، مورد توجه قرار گرفته است. یکی از بهترین داروهای بیهوشی داخل وریدی، پروپوفول می‌باشد. برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ پروپوفول را بر روی انسان آزمایش کردند و در سال ۱۹۸۰، خواص بیهوش کنندگی این دارو را نشان دادند. برای اولین بار پروپوفول توسط Hall و همکاران و Watkins و همکاران (۱۹۸۷) برای بیهوشی حیوانات در طب دامپزشکی مورد استفاده قرار گرفت (۳ و ۱۹). از این دارو علاوه بر هوشبری، در آرامبخشی، کنترل درد، اقدامات تشخیصی مثل برونکوسکوپ و آندوسکوپ، ایجاد بی‌حرکتی برای ام.آر.آی و سی.تی. اسکن، درمان تشنج‌های پایدار و جراحی‌های کوچک استفاده می‌شود. پروپوفول در حرارت اتاق به صورت روغنی است. فرمولاسیون آن به صورت محلول ۱٪ در امولسیون سفید شیری، شامل ۱۰٪ روغن سویا و ۲۵٪ گلیسرول و ۱/۲٪ فسفاتید تخم‌مرغ خالص شده می‌باشد. حلالیت آن در آب بسیار اندک بوده ولی محلول در چربی و کمی چسبناک است. این دارو در سرم دکستروز ۵٪ قابل حل است که جهت رقیق کردن دارو استفاده می‌شود. پروپوفول از داروهای خط اول روش بیهوشی کامل داخل وریدی محسوب می‌شود و به لحاظ فارماکولوژی مطلوب آن، در سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است. شروع اثر پروپوفول حدود ۳۰ ثانیه و مدت اثر آن ۱۰-۳ دقیقه بسته به دوز القایی و گونه مورد استفاده، متغیر است (۴، ۱۷ و ۲۰).

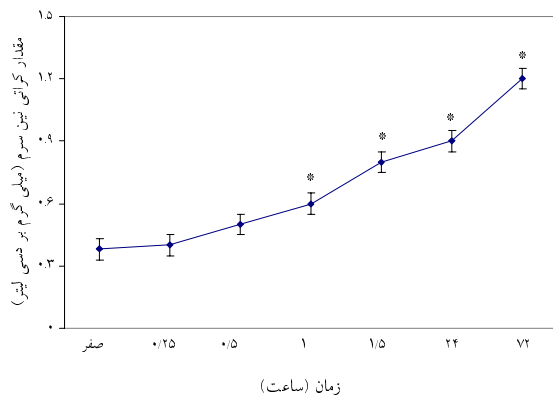
امروزه استفاده از داروهای بیهوش کننده عمومی در پرندگان، همانند گونه‌های مختلف پستانداران رایج شده است. کاربردهای اصلی بیهوشی در پرندگان تشخیص و درمان بیماری‌ها است. به علت فیزیولوژی



نمودار شماره ۱- نمودار تغییرات BUN سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. *: $p < 0/05$ در مقایسه با زمان صفر می باشد.



نمودار شماره ۲- نمودار تغییرات ALP سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. *: $p < 0/05$ در مقایسه با زمان صفر می باشد.

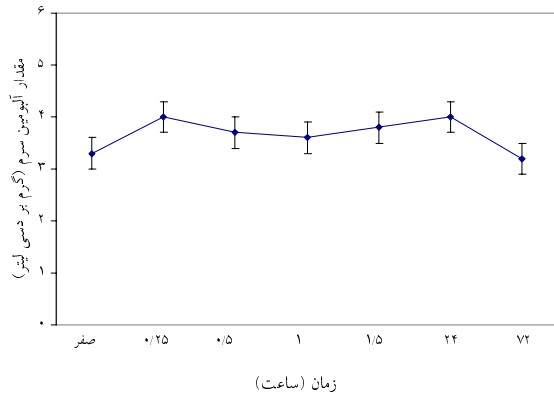


در هنگام انجام آزمایش در وضعیت بدنی و سلامتی مناسبی بودند. همه حیوانات در شرایط یکسان دما، نور و رطوبت نگهداری شدند. تمام مراحل آزمایش در زمان ۱۶-۱۰ انجام شد. پروپوفول- لیپرو ۱ درصد (Propofol-@Lipuro 1%) از شرکت B. Braun Melsungen AG آلمان تهیه گردید. برای القاء بیهوشی پروپوفول با دوز ۷/۵mg/kg (۱۴ و ۲) به صورت داخل وریدی از ورید بال توسط آنژیوکت تزریق شده و برای ادامه بیهوشی این دارو با دوز ۰/۵mg/kg در دقیقه (۱۴ و ۲) توسط پمپ انفوزیون تا ۹۰ دقیقه انفوزیون شد. در حین بیهوشی در دقایق صفر (قبل از بیهوشی)، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰ دقیقه و ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از بیهوشی خونگیری به عمل آمد. پس از جداسازی سرم مقادیر آلبومین، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، بیلی روبین، نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتی نین سرم با استفاده از کیت های استاندارد آنزیماتیک شرکت زیست شیمی اندازه گیری شد. بعد از انجام آزمایشات داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار از میانگین بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر و به دنبال آن آزمون تی برای مقایسه دوی دو استفاده گردید. مقدار $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

نتایج

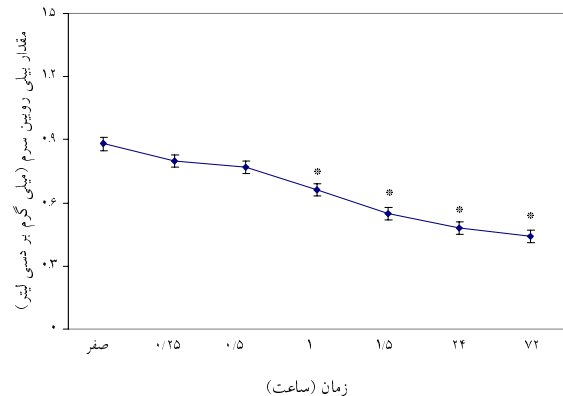
مقایسه میانگین سرمی مقادیر آلبومین، ALT، ALP، AST، بیلی روبین، BUN و کراتی نین در زمانهای مختلف پس از بیهوشی داخل وریدی با پروپوفول نشان داد که BUN، ALP و کراتی نین در خلال بیهوشی افزایش معنی دار ($p < 0/05$) و بیلی روبین کاهش معنی دار ($p < 0/05$) داشت. مقادیر ALT، AST و آلبومین تغییرات معنی دار نشان ندادند (نمودار شماره ۱ تا ۷).

نمودار شماره ۶ - نمودار تغییرات AST سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. تغییر معنی دار در مقادیر مشاهده نشد.

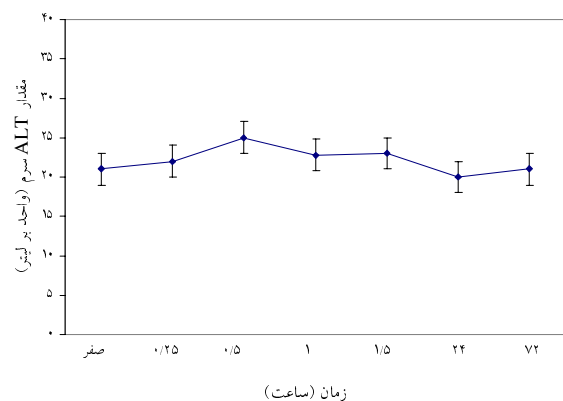


نمودار شماره ۷ - نمودار تغییرات آلبومین سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. تغییر معنی دار در مقادیر مشاهده نشد.

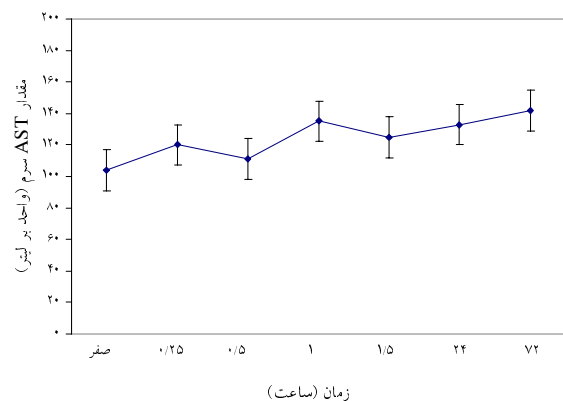
نمودار شماره ۳ - نمودار تغییرات کراتی نین سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. $p < 0.05$ **: مقایسه با زمان صفر می باشد.



نمودار شماره ۴ - نمودار تغییرات بیلی روبین سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. $p < 0.05$ **: مقایسه با زمان صفر می باشد.



نمودار شماره ۵ - نمودار تغییرات ALT سرم بعد از بیهوشی با پروپوفول در زمانهای مختلف. تغییر معنی دار در مقادیر مشاهده نشد.



بحث

در این مطالعه برای القاء بیهوشی، پروپوفول با دوز $7/5 \text{ mg/kg}$ به صورت داخل وریدی و برای ادامه بیهوشی این دارو با دوز $0/5 \text{ mg/kg}$ در دقیقه انفوزیون شد. مقادیر استفاده شده در این تحقیق مشابه دوزهای ذکر شده محققین دیگر است. به طوری که Gunkel و همکاران (۲۰۰۵) پیشنهاد کردند که برای القاء بیهوشی در پرندگان، پروپوفول با دوز $3-15 \text{ mg/kg}$ به صورت داخل وریدی و با دوز $0/5-1 \text{ mg/kg/min}$ به عنوان نگهدارنده بیهوشی استفاده می شود (۲). همچنین محققین پیشنهاد کرده اند که از این دارو برای ایجاد بیهوشی در کبوتر، جغد، بوقلمون، طیور، اردک و عقاب می توان استفاده کرد، ولی آنها از اثرات این دارو گزارشی ارائه نداده اند (۲). در مطالعه بر روی اردک از بلوس با دوز $1-4 \text{ mg/kg}$ استفاده شد و نشان دادند که با این روش، بیهوشی با عمق کم در اردک ایجاد می شود (۱۰ و ۱۴). محققین مختلف نشان داده اند که در حیوانات برای ارزیابی اثرات داروهای بیهوشی از فاکتورهای خون شناسی و بیوشیمیایی می توان استفاده کرد. به دلیل متفاوت بودن فاکتورهای فوق در گونه های

معنی دار کاهش می‌دهد (۱۸). Wolf و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که متعاقب استفاده داخل وریدی پروپوفول و انفوزیون طولانی آن در کودکان، سندرم انفوزیون پروپوفول رخ می‌دهد که با اکسیداسیون اسید چرب، تغییرات معنی‌داری در میزان کراتینین کیناز، تری‌گلیسرید، تروپونین و لاکتات و میوگلوبینمیما مشخص می‌شود (۲۱). همچنین Martin و همکاران (۱۹۹۷) نشان دادند که انفوزیون طولانی مدت پروپوفول در کودکان باعث بروز تغییرات بیوشیمیایی، هماتولوژیک و متابولیک می‌گردد به طوری که آنها گزارش کردند میزان لاکتات، تری‌گلیسرید، بیلی‌روبین، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT)، AST، ALT و ALP متعاقب استفاده از پروپوفول افزایش می‌یابد و این افزایش وابسته به زمان بوده و در ۴۸ ساعت پس از استفاده در حداکثر میزان خود است (۱۲). همانطوریکه نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، برخی پارامترهای این مطالعه با یافته‌های محققین مطابقت و برخی دیگر تفاوت دارد که این اختلاف را احتمالاً می‌توان به تفاوت‌های گونه‌ای و بیولوژیکی ارتباط داد.

با توجه به نتایج ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی در این تحقیق، مشخص می‌شود که در بیهوشی داخل وریدی با پروپوفول، این دارو موجب بروز برخی تغییرات بیوشیمیایی سرم در طول بیهوشی می‌شود، بنابراین در استفاده از این دارو در بیهوشی طیور بایستی این تغییرات مدنظر قرار گیرد. اگرچه تغییرات معنی‌دار در مقادیر آنزیم‌های کبدی در طول بیهوشی مشاهده نگردید ولی توصیه می‌شود که استفاده از این روش بیهوشی در حیواناتی که دچار اختلالات کبدی می‌باشند با احتیاط صورت گیرد.

منابع

- 1- Bayan, H., Sarma, K.K., Chakravarty, P. (2002): Biochemical and hematological change during propofol anesthesia in canine. *Indian Journal of Veterinary Surgery*, 23(2):95-96.

مختلف حیوانات، بررسی هر یک از این فاکتورها در استفاده داروهای بیهوشی اهمیت بسزایی دارد (۱۵). در این مطالعه نیز برخی از پارامترهای بیوشیمیایی سرم همچون آل‌بومین، ALT، AST، ALP، بیلی‌روبین، BUN و کراتی نین مورد بررسی قرار گرفت. Bayan و همکاران (۲۰۰۲) در مطالعه بر روی ۶ قلاده سگ نشان دادند که بعد از تزریق پروپوفول با دوز ۵/۵mg/kg به شکل بولوس، مقادیر آنزیم‌های ALT و AST، ۱۵ دقیقه پس از القاء بیهوشی افزایش می‌یابد (۱). Kwon و همکاران (۱۹۹۹) تاثیر تزریق مداوم پروپوفول بر روی عملکرد کبد، کلیه و خون را در سگ بررسی کرده و نشان دادند که پروپوفول با دوز ۵mg/kg به مدت ۷ روز متوالی، مقادیر ALT و AST را در روز دوم نسبت به روز اول کاهش می‌دهد، در حالی که مقادیر کراتی نین و BUN تغییر معنی‌دار نشان نمی‌دهد (۷). Lorsomradee و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که استفاده از پروپوفول متعاقب جراحی سرخرگ کرونر باعث بروز اختلالات کبدی و کلیوی و تغییرات بیوشیمیایی در بیماران می‌گردد. آنها با تعیین میزان سرمی ALT، AST، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتی نین سرم بعد از ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت از مصرف پروپوفول نشان دادند که میزان سرمی ALT، صرفاً به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد، ولی کراتی نین تغییر معنی‌دار نشان نمی‌دهد. آنها همچنین این اثرات را با داروی سوپرفلوران مقایسه و توصیه کردند که اثرات جانبی سوپرفلوران کمتر از پروپوفول بوده و در اختلالات کبدی بهتر است پروپوفول استفاده نشود یا در صورت استفاده عملکرد کبدی کنترل شود (۸). Wang و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که پروپوفول در بیماران مبتلا به آسیب ایسکمیک ریپرفیوژن با دوز داخل وریدی ۴ mg/kg/h، در مقایسه با گروه کنترل میزان ALT، AST، گلوکز خون و سوپراکسید دسموتاز (SOD) را به طور معنی‌دار افزایش داده و میزان مالون دی‌آلدئید (MDA) بطور

- 3- Hall, L.W., Chambers, J.P. (1987): A Clinical trial of propofol infusion anesthesia in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 28:623-637.
- 4- Hall, L.W., Clark, K.W., and Trim, C.M. (2001): *Veterinary anesthesia*, 10th Edition, W.B. Saunders, pp: 113-130.
- 5- Jens, S., Neil, A.F. (2003): The effects of isoflurane anaesthesia on some doppler-derived cardiac parameters in the common buzzard (*Buteo buteo*). *The Veterinary Journal*, 166:273-276.
- 6- Kamiloglu, A., Atalan, G., Kamiloglu, N.N. (2008): Comparison of intraosseous and intramuscular drug administration for induction of anesthesia in domestic pigeons. *Research in Veterinary Science*, 85:171-175.
- 7- Kwon, Y., Jang, K., Kim, J.E., Chae, H., Lim, J.H., Lee, K.W., Jang, I.H. (1999): Effects of Continuous administration of propofol in dogs. *Korean Journal of Veterinary Clinical Medicine*, 16(2): 363-368.
- 8- Lorsomradee, S., Cromheecke, S., Lorsomradee, S., De hart, S. (2006): Effects of sevoflurane on biochemical of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *Journal of cardiovascular and vascular anesthesia*, 20:684-690.
- 9- Lukasik, V.M., Gentez, E.J., Erb, H.N. (1997): Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens (*Gallus gallus*). *J Avian Med Surg*, 11(2):93-97.
- 10- Machin, K.L., Caulkett, N.A. (1998): Cardiopulmonary effects of propofol and medetomidine-midazolam-ketamine combination in mallard ducks. *Am J Vet Res*, 59(5):598-602.
- 11- Mama, K.R., Phillips, L.G. Jr., Pascoe, P.J. (1996): Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in a barn owl (*Tyto Alba*) undergoing tracheal resection. *J Zoo Wildlife Med*, 27(3):397-401.
- 12- Martin, P.H., Murthy, B.V.S., Petros, A.J. (1997): Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *British journal of anesthesia*, 79:276-279.
- 2- Gunkel, C., Lafortune, M. (2005): Current techniques in avian anesthesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 14(4):236-276.
- 13- Mitchell, M.A., Sandercock, D.A., Hunter, R.R., Carlisle, A.J. (1999): Skeletal muscle damage following halothane anaesthesia in the domestic fowl: plasma biochemical responses. *Research in Veterinary Science*, 67:59-64.
- 14- Murphy, J.P., Fialkowski, J. (2001): *Injectable anesthesia and analgesia of birds*. Available at: www.avis.org.
- 15- Nevarez, J.G. (2005): Monitoring during avian and exotic pet anesthesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 14(4):277-283.
- 16- Paige, C.N., Ikuko, T., Stephanie, A.W. (2005): Caudal thoracic air sac cannulation in zebra finches for isoflurane anesthesia. *Journal of Neuroscience Methods*, 143:107-115.
- 17- Short, C.E., Bufalari, A. (1999): *Propofol Anesthesia*, *Veterinary Clinical of North America. Small Animal Practice*, 29:737-778.
- 18- Wang, Y.L., Yao, S.L., Shang, Y. (2004): Protective effects of propofol in the hepatic ischemic-reperfusion injury during normothermic partial hepatectomy. *Anesthesia and analgesia journal*, 98(1):282.
- 19- Watkins, S.B., Hall, L.W., Clarke, K.W. (1987): Propofol as an intravenous anesthesia agent in dogs. *Veterinary Record*, 120:326-329.
- 20- Weaver, B.M.Q., Raptopoulos, D. (1990): Induction of anesthesia in dogs and cats with propofol. *Veterinary Record*, 126:917-620.
- 21- Wolf, A., Weir, P., Segar, P., Stone, J., and Shield, J. (2001): Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *The lancet*, 357:606-607.