Archive of SID

مجله تحقیقات دامپزشکی، ۱۳۸۸، دوره ۶۴، شماره ۳، ۲۴۷ - ۲۴۳

مطالعه اثرات بیهوشی با هلوتان بر کلیه سگ: یافته‌های هیستو پاتولوژیک و بیوشیمیایی

سیاوش شریفی [۱]* امین درخشانفر [۲] مهرداد پور جعفر [۳] علیرضا حبیبی [۴]

۱) گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد ـ ایران.
۲) گروه پاتوبیولوزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید باهنر کرمان.
۳) گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز ـ ایران.
۴) دامپزشک.

(دریافت مقاله: ۲۲ شهریور ماه ۱۳۸۵، پذیرش نهایی: ۲۶ اردیبهشت ماه ۱۳۸۸)

چکیده

داروهای بیهوشی استنشاقی به طور گسترده جهت بیهوشی عمومی در انسان و حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرند. تقریباً ۲۰ درصد از هلوتان در بیهوشی با این دارو از روش‌های اکسیداسیون واحیا متابولیزه می‌شود. ۱۵ عدد سگ سالم به طور اتفاقی به سه گروه تقسیم شدند (گروه ۱، ۲ و ۳). همه حیوانات بوسیله داروی هالوتان تحت بیهوشی قرار گرفتند. در هر نوبت، بیهوشی در گروه اول آزمایش به مدت یک ساعت، در گروه دوم آزمایش به مدت ۳ ساعت و در گروه سوم آزمایش به مدت ۵ ساعت انجام گرفت تمامی بیهوشی ها با ۴۸ فاصله در سه گروه مختلف (D3 و D1، D2) تکرار شدند. نمونه‌های خون سیاهرگی جهت اندازه‌گیری از ت اوره خون و کراتنین سرم در هر سه گروه قبل از القاء بیهوشی (زمان صفر) ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی از ورید وداج اخذ گردید. حیوانات هر گروه ۷۲ ساعت پس از بیهوشی، با روش انسانی کشته شده و از کلیه های سمت راست و چپ جهت مشاهده اثرات پاتولوژیک هالوتان بر کلیه نمونه برداری شد. تفاوت معنی‌داری بین میزان از ت اوره خون و کراتینین در گروه یک در زمان‌های مختلف نمونه‌گیری در مقایسه با زمان صفر دیده نشد. در گروه های ۲ و ۳ میزان از ت اوره خون و کراتینین در زمان های ۳، ۵ و ۲۴ بعد از بیهوشی در مقایسه با گروه یک در نوبت سوم بیهوشی (D3 $p<0/05$) افزایش یافت. در گروه ۳ میزان از ت اوره خون و کراتینین یک ساعت بعد از بیهوشی در مقایسه با گروه ۱ و ۲ در نوبت سوم بیهوشی افزایش یافته بود (D3 $p<0/05$). مشاهده میکروسکوپیک کلیه‌ها نشان داد که در کلیه حیوانات گروه اول هیچگونه ضایعه پاتولوژیک وجود ندارد. در کلیه حیوانات گروه دوم وسوم نکروز حاد لوله‌های کلیه (ATN)، پرخونی در ناحیه مدولا مشاهده گردید. غشاء پایه در لوله هایی که دچار ATN شده بودند هنوز سالم بنظر می‌رسیدند وسلول های نکروزه به درون لومن لوله‌ها ریزش کرده بودند. یافته‌ها نشان می‌دهد که تکرار بیهوشی با هالوتان در زمان های طولانی باعث آسیب های کلیوی و نهایتاً کاهش تصفیه گلومرولی وافزایش از ت اوره خون و کراتینین خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: هالوتان، بیهوشی، کلیه، سگ، نفروتوکسیسیتی.

مقدمه

داروهای بیهوشی استنشاقی به طور گسترده جهت بیهوشی عمومی در انسان و حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگر چه قسمت اعظم این داروها از طریق ریه از بدن دفع می شوند ولی به درجات مختلف توسط کبد نیز متابولیزه می شوند. در انسان نزدیک به ۲۰ درصد از داروی هالوتان در طول بیهوشی از طریق اکسید اسیون و احیا متابولیزه شده و از طریق اندام های دفعی از بدن دفع می‌گردد (۱۷). مهمترین متابولیت ناشی از اکسید اسیون هالوتان، اسید تری فلوئورواستیک می باشد که از طریق ادرار دفع می‌شود (۱۴). تری فلوئورواتان، دی فلوئورواتیلن و یون فلوراید متابولیت‌های مهمی هستند که از طریق روش احیا در اثر متابولیسم هالوتان تولید شده و از طریق ادرار دفع می‌شوند. آنزیم ستیوکروم P-۴۵۰ از آنزیم‌های میکروزومال کبدی است که هردو روش اکسیداسیون و احیا را تسریع می‌کند (۱۷). گمان می‌رود که متابولیت‌های واسطه‌ای و نهایی داروهای بیهوشی استنشاقی در تولید مسمومیت کلیوی و کبدی تاثیر داشته باشند. به نظر می‌رسد که متابولیت های ناشی از احیا هالوتان دارای مکانیسم قوی در آسیب های کبدی و کلیوی باشند (۱۴).

یون فلوراید غیر آلی، متابولیت مشترک داروهای بیهوشی استنشاقی هالوژنه می‌باشد. تجزیه متوکسی فلوران، هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران و سوو فلوران با افزایش یون فلوراید در موش، موش صحرایی، خوکچه هندی، سگ و انسان همراه می باشد (۱،۴،۵،۱۲،۱۵،۱۶).

از آنجایی که تری فلوئورواتان و دی فلوئورواتیلن قابل تبخیر بوده و از طریق هوای بازدمی دفع می‌شوند، یون غیر آلی فلوراید ناشی از متابولیت هالوتان می تواند به عنوان عاملی مهم در ایجاد مسمومیت کلیوی و کبدی تاثیر داشته باشد (۹،۱۳،۱۶).

Gelman و همکاران در سال ۱۹۸۱ گزارشی مبنی بر نارسایی کلیه و نارسایی کبدی در دو بیمار که بوسیله هالوتان بیهوش شده بودند ارائه دادند. هر دو بیمار با تب شدید اختلال در عملکرد کلیه و کبد و نیاز به دیالیز در بیمارستان بستری شده بودند. دو بیمار شبیه به هم هپاتیت و نفریت را نشان می‌داد. همچنین Brown و McLain در سال ۱۹۹۲ نفریت حاد لوله‌ای در اثر بیهوشی با هالوتان و مرگ بیمار در اثر نارسایی کلیه به علت نفریت بینا بینی لوله ای را گزارش کردند (۸،۱۵).

در مطالعات Cousins و همکاران در سال ۱۹۷۶، موش هایی که به مدت ۳ ساعت تحت بیهوشی با هالوتان قرار گرفتند، میزان جریان خون کلیوی،

*)نویسنده مسؤول: تلفن: ۰۳۸۱-۴۴۲۴۴۳۴ نمابر: ۰۳۸۱-۴۴۲۴۴۳۴ Email:siavash.sharifi@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

تصفیه گلومرولی و جریان ادرار به ترتیب ۷۹,۷۷ و ۶۷ در صد نسبت به گروه کنترل کاهش یافت(۳). Ray و همکاران در مطالعاتی نشان دادند زمانی که بیمار با فواصل زمانی کم در معرض گاز هالوتان قرار گیرد، احتمال آسیب های کبدی و کلیوی افزایش می یابد(۱۷).

بیهوشی طولانی مدت(بیش از ۳ ساعت) با داروی هالوتان باعث نارسایی کلیه، پلی اوری ورقیق شدن ادرارمی شود. با استفاده از اندازه‌گیری ازت اوره خون و کراتینین به عنوان استاندارد طلایی، می توان سمیت این دارو بر کلیه را در بیهوشی های طولانی مدت ارزیابی کرد(۷). تکرار بیهوشی با داروی هالوتان و افزایش یون فلوراید به بیش از ۵۰ میکرومول در لیتر، می تواند اثرات سمی بر کلیه داشته باشد (۱۳).

در این تحقیق به منظور بررسی اثرات سمی هالوتان، دو هدف را دنبال خواهیم کرد:

۱ـ اندازه‌گیری ازت اوره خون و کراتینین سرم در تکرار بیهوشی با هالوتان.

۲ـ اثرات هیستوپالوژیک داروی هالوتان بر روی کلیه.

مواد وروش کار

۱۵ قلاده سگ نر با متوسط وزن ۲/۲±۱۹ کیلوگرم به طور اتفاقی به سه گروه ۵تایی تقسیم شدند. به منظور تطابق حیوانات با محیط، سگ‌ها دو هفته قبل از آزمایش، به محل آزمایش انتقال یافتند.

در هر ۳ گروه با استفاده از ماسک بیهوشی، بدون استفاده از پیش بیهوشی، القای بیهوشی بوسیله داروی هالوتان با غلظت ۴/۵ درصد و جریان اکسیژن به میزان ۴ لیتر در دقیقه انجام شد. بدنبال لوله گذاری نای، سگ‌ها به ماشین بیهوشی با سیستم تنفس مجدد متصل و بیهوشی در سطح متوسط بر اساس رفلکس پلکی و رفلکس پایی با غلظت هالوتان ۱/۵-۱ درصد و میزان اکسیژن ۱/۵ لیتر در دقیقه نگهداری شد. بعد از القای بیهوشی سوند شماره ۲۲ در ورید سفالیک قرار داده شد و محلول رینگرلاکتات به میزان ده میلی لیتر در ساعت به ازای هر کیلوگرم وزن زنده حیوان در طول بیهوشی تجویز شد. بیهوشی در تمام حیوانات سه نوبت و با فاصله ۴۸ ساعت تکرار شد.

در هرنوبت، بیهوشی در گروه اول آزمایش به مدت یک ساعت، در گروه دوم آزمایش به مدت ۳ ساعت و در گروه سوم آزمایش به مدت ۵ ساعت انجام گرفت.

بعد از اخذ درجه حرارت بدن از طریق رکتوم، نمونه های خون شریانی در دقایق ۱۵،۳۰،۴۵ در گروه اول و دقایق ۳۰،۹۰،۱۵۰ در گروه دوم و ساعت‌های ۱،۲،۳،۴ در گروه سوم از حیوانات هر گروه اخذ و پس از ثبت میزان هموگلوبین خون، جهت تجزیه گازهای خونی به آزمایشگاه ارسال شد.

نمونه های خون سیاهرگی در هر سه گروه قبل از القاء بیهوشی(زمان صفر) ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی از ورید وداج اخذ و در لوله آزمایش قرار گرفت. خون مورد نظر دردرجه حرارت اتاق لخته و بوسیله دستگاه سانتریفوژ سرم آن جدا و ازت اوره خون و کراتنین سرم به روش بیوشیمیایی اسپکترو فوتومتری اندازه گیری شد.

حیوانات هر گروه ۷۲ ساعت پس از بیهوشی، با تزریق سولفات منیزیم کشته شده و از کلیه های سمت راست و چپ جهت مشاهده اثرات پاتولوژیک هالوتان بر کلیه نمونه برداری شد. نمونه ها در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد تا پس از فیکساسیون و تهیه قالب های پارافینی برش هایی به قطر ۵ میکرون تهیه و بوسیله هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردد.

تمامی اطلاعات بدست آمده از اندازه گیری میزان فاکتورهای ذکر شده بوسیله روش آماری آنالیزواریانس یک طرفه و در صورت لزوم توسط تی تست جفتی آنالیز شد. مقایسه میزان این فاکتورها در بین ساعات بیهوشی در هر مرحله بیهوشی درهر گروه و همچنین مقایسه میزان این فاکتورها دربین مراحل بیهوشی و بین گروه ها انجام شد.

نتایج

نتایج بیو شیمیایی: در گروه دوم میزان ازت اوره خون و کراتینین سرم درنوبت سوم بیهوشی در زمان های ۵،۳ و ۲۴ساعت پس از بیهوشی با زمان قبل از بیهوشی اختلاف معنی داری را نشان داد. همچنین میزان فاکتورهای ذکر شده در گروه دوم، درنوبت سوم بیهوشی در زمان‌های ۳، ۵ و ۲۴ساعت پس از بیهوشی با نوبت اول ودوم بیهوشی اختلاف معنی‌داری را نشان داد (نمودارهای ۱،۲).

در گروه سوم آزمایش میزان ازت اوره خون و کراتینین سرم در زمان ۲۴ ساعت پس از بیهوشی در نوبت دوم و زمان‌های ۱، ۳، ۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی درنوبت سوم بیهوشی با زمان قبل از بیهوشی اختلاف معنی‌داری را نشان داد. همچنین میزان فاکتورهای ذکر شده در گروه سوم آزمایش درنوبت سوم بیهوشی در زمان‌های ۱،۳،۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی با نوبت اول ودوم بیهوشی اختلاف معنی‌داری را نشان داد (جداول ۱،۲).

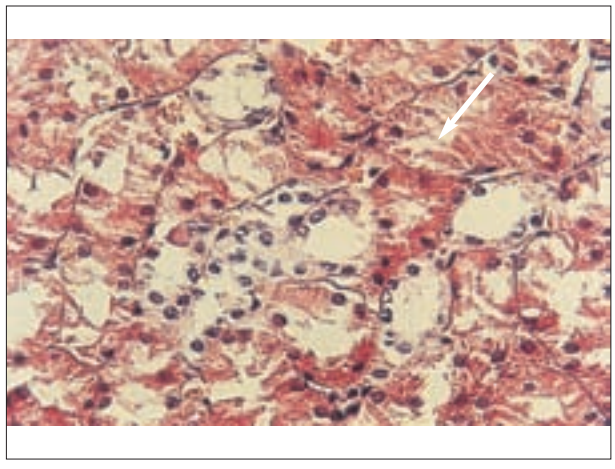
مقایسه سه گروه آزمایش نشان داد که میزان ازت اوره خون و کراتینین سرم در گروه های دوم و سوم آزمایش در زمان های ۳ ۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه اول آزمایش در زمان‌های یاد شده در نوبت سوم بیهوشی داراست. میزان فاکتورهای ذکر شده در زمان ۱ ساعت پس از بیهوشی درنوبت سوم بیهوشی در گروه سوم افزایش معنی‌داری را در همین زمان با دو گروه دیگرنشان داد(نمودارهای ۱،۲).

نتایج اندازه گیری گازهای خونی: بر اساس تجزیه گازهای خونی هیچگونه اختلاف معنی‌داری در میزان $PaCO_2$ و PaO_2 در زمان‌های ذکر شده در هر گروه در سه نوبت بیهوشی مشاهده نشد(نمودارهای ۳،۴،۵،۶،۷).

نتایج هیستوپاتولوژیک: مشاهده میکروسکوپیک کلیه‌ها نشان می‌دهد که در کلیه حیوانات گروه اول هیچگونه ضایعه پاتولوژیک وجود ندارد در کلیه حیوانات گروه دوم و سوم نکروز حاد لوله‌های کلیه(ATN)، پرخونی در ناحیه مدولا مشاهده گردید. غشاء پایه در لوله‌هائی که دچار ATN شده بودند هنوز سالم بنظر می رسیدند و سلول های نکروزه بدرون لومن لوله‌ها ریزش کرده بودند همچنین مشاهده ماکروسکوپیک کلیه پرخونی منتشر را در ناحیه کورتکس و مدولا نشان

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر۱- نکروز حاد لوله‌های کلیه(ATN) در حالی که غشاء پایه هنوز سالم است. سلول‌های نکروزه فاقد هسته (پیکان) هستند. H&E ،40.

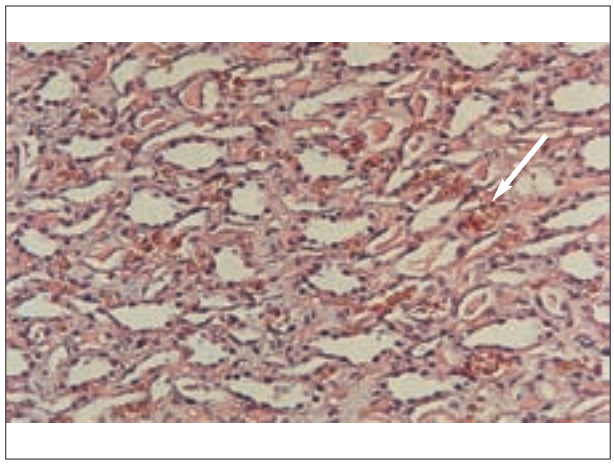
تصویر ۳- پرخونی منتشر ناحیه کورتکس و مدولا دیده می‌شود.

می‌دهد (تصاویر ۱،۲،۳).

بحث

میزان ازت اوره خون و کراتینین اندازه گیری شده قبل از بیهوشی در این تحقیق با میزان گزارش شده توسط اتینگرو همکاران در سگ مشابه می‌باشد. این میزان در مورد کراتینین و ازت اوره خون به ترتیب ۱/۸ الی ۱/۸ و ۸ الی ۲۸ میلی گرم در دسی لیتر می باشد (۶).

در مطالعه حاضر القای بیهوشی بوسیله ماسک بیهوشی توسط داروی هالوتان صورت گرفت و از داروی پیش بیهوشی یا داروی بیهوشی تزریقی جهت جلوگیری از تداخل دارویی با متابولیسم هالوتان استفاده نشد. تداخل دارویی می تواند شامل :ناسازگاری دو دارو، اختلال در جذب یک دارو توسط داروهای دیگر، تداخل در محل آنزیم های متابولیزه کننده یک دارو و یا اختلال در باند شدن یک دارو با پروتئین، تغییرات در تصفیه کبدی یا کلیوی دارو، تغییرات در دفع دارو از طریق ریه ها و کلیه ها و تغییر در توزیع دارو در بافت‌های بدن و نهایتا تغییر در متابولیسم دارویی باشد (۱۸).



تصویر۲- پرخونی در ناحیه مدولا (پیکان) مشاهده می‌شود. H&E .200.

بسیاری از داروها توسط سیستم اکسیداسیون و احیا در کبد متابولیزه شده و در گام بعدی با کونژوگه شدن و دفع آنها از طریق ادرار یا صفرا تسریع می شود. تغییرات در آنزیم های متابولیزه کننده از نظر بالینی در بیهوشی بسیار حائز اهمیت میباشد که این تغییرات در اثر داروها می تواند شامل اثرات مهاری یا تحریک بر روی آنزیم های کبدی باشد. به طور مثال استفاده از داروهای باربیتوراتی قبل از بیهوشی با هالوتان می تواندباعث افزایش تولید متابولیت های سمی ارگانوفلوراید ناشی از هالوتان با شد که این متابولیت سمی می تواند اثرات سمی برروی کلیه ها و کبد داشته باشد (۱۸).

اگر چه در این تحقیق میزان غلظت هالوتان استنشاق شده توسط حیوان اندازه گیری نشده است ولی تنظیم تبخیرکننده دستگاه بیهوشی و عمق بیهوشی درهرسه گروه یکسان بوده واز آنجایی که هیچگونه جراحی در طول مدت بیهوشی در سه گروه آزمایش صورت نگرفت، نگهداری بیهوشی در حد سبک امکان پذیر بود.

افزایش غلظت یون فلوراید سرم در طول بیهوشی و متعاقب بیهوشی با هالوتان و سوو فلوران وانفلوران در انسان و موش صحرایی گزارش شده است (۳،۱۹،۲۰).

اثرات سمی متوکسی فلوران در کلیه، کاهش تصفیه گلومرولی، همراه با افزایش میزان ازت اوره خون و کراتینین می باشد. با افزایش میزان فلوراید به بیش از ۵۰ الی ۸۰ میکرو مول در لیتر، این اثرات شروع می شود و زمانی که به بیش از ۸۰ الی ۱۷۵ میکرو مول در لیتر برسد، مسمومیت کلیوی کاملا مشهود است (۳).

ایوان کاراچ و همکاران نارسایی کلیوی را در بیهوشی با هالوتان و متوکسی فلوران به علت افزایش غلظت یون فلوراید نشان دادند واندازه گیری میزان ازت اوره خون وکراتینین را به عنوان استاندارد طلایی جهت ارزیابی کلیه معرفی کردند (۷).

در تحقیق حاضر افزایش معنی دار ازت اوره خون و کراتینین در زمان های ۳ ,۵ و ۲۴ ساعت پس از بیهوشی نسبت به زمان قبل از بیهوشی در گروه دوم

www.SID.ir

Archive of SID

آزمایش درنوبت دوم بیهوشی وافزایش معنی دار ازت اوره خون و کراتینین گروه سوم در زمان ۲۴ ساعت بعد از بیهوشی نسبت به زمان قبل از بیهوشی درنوبت دوم و زمانهای ۱،۳،۵ و ۲۴ ساعت بعد از بیهوشی نسبت به زمان قبل از بیهوشی درنوبت سوم آزمایش می تواند ناشی از اثرات نفروتوکسیک این یون بر روی کلیه باشد، که مشاهده ضایعات میکروسکوپیک کلیه در حیوانات گروه دوم و سوم موید این نکته میباشد.

اختلاف معنا دار در میزان ازت اوره خون وکراتینین می تواند بیانگر این نکته باشد که تکرار بیهوشی با هالوتان در ساعت های طولانی باعث آسیب های کلیوی و نهایتا کاهش تصفیه گلومرولی و افزایش ازت اوره خون و کراتینین خواهد شد. افزایش معنی دار میزان ازت اوره خون وکراتینین سرم همراه با افزایش برون ده کلیه توسط ویکستروم وهمکاران درسگهایی که ۶ ساعت تحت بیهوشی با هالوتان قرارگرفته اندگزارش شده است (۱۹).

در هردو تحقیق افزایش میزان فاکتورهای ذکر شده در بیهوشی های طولانی با هالوتان اتفاق افتاده است . احتمال داده شده که تکرار بیهوشی با هالوتان باعث افزایش فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی و نهایتا افزایش متابولیسم هالوتان و افزایش یون فلورایدغیرآلی و اثرات سمی آن برروی کلیه و ازدیاد میزان این فاکتورها شود (۳،۱۹،۲۰).

در مطالعاتی که توسط لوئیس و همکاران در سال ۱۹۷۷ صورت گرفت تغییرات کلیوی متعاقب بیهوشی با هالوتان بوسیله میکروسکوپ الکترونیکی نشان داده شده است. موشهای بالغی که با میزان ۱۰ تا ۵۰۰ پی پی ام هالوتان به مدت ۴ تا ۸ هفته بیهوش شده اند، آسیبهای کلیوی را به صورت تجمع لیزوزوم در سیتوپلاسم سلولهای پوششی لوله‌های پروکسیمال ونیز تجمع ساختارهای کروی در غشاء پایه این سلول‌ها و تجمعات در شبکه اندوپلاسمیک صاف را نشان داده اند، همچنین تغییرات پاتولوژیک در کلیه نوزادان موشی که قبل از تولد در معرض میزان ۱۰ پی پی ام هالوتان قرار گرفته بودند به صورت تغییرات دژنراسیون عمومی و تجمع لیزوزوم و قطرات چربی گزارش شده است (۱۰).

تمام داروهای بیهوشی استنشاقی هالوژنه قادر به ایجاد مسمومیت کبدی و کلیوی در گونه های مختلف حیوانی و انسان هستند (۲،۱۶،۱۷). مطالعات نشان داده، کاهش اکسیژن قبل از فعال شدن آنزیم های کبدی و یا کاهش طولانی فشار خون شریانی ،احتمال آسیب های کبدی و کلیوی را بعد از بیهوشی افزایش می دهد(۱۱،۱۵،۲۰). براساس تجزیه گازهای خونی در طول بیهوشی در تمام سگها میزان اکسیژن و دی اکسید کربن در حد طبیعی نگاه داشته شد. بنابراین در هیچیک از زمان های بیهوشی سگها دچار هیپوکسی یا تجمع گاز دی اکسید کربن نشده اند. همانگونه که ذکر شد هیپوکسی می تواند متابولیسم هالوتان را تحت تاثیر قرار دهد(۱،۱۱،۱۵،۲۰).

از آنجایی که هر سگ به عنوان کنترل خود نیز استفاده می شد، سایر فاکتورها (از جمله عملکرد کبد، کلیه و سیستم های قلبی عروقی و تنفسی) ثابت و اختلاف در بین گروهها در افزایش زمان گاز دهی هالوتان وابسته به حیوان بود. لذا افزایش زمان گازدهی هالوتان به حیوان می‌تواند باعث افزایش متابولیسم هالوتان وافزایش یون فلورایدغیرآلی و اثرات توکسیک آن برروی کلیه شود.

References

1. Bentley, J. B., Vaugjan, R., Wand Gandolfi, A. J. (1982) Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. Anesthesiology. 57: 94-97.
2. Burtis, C. A., Ashwood, E. R. (1994) Tietz Textbook of Clinical Chemistry. (2nd ed.) W. B. Saunders Co., Philadelphia. pp. 735-888, 1354-1375.
3. Cousins, M. J., Greenstein, L. R., Hitt, B. A., Mazze, R.I. (1976) Metabolism and renal effects of enflurane in man. Anesthesiology. 44:44-53.
4. Creasser, C., Stoelting, R. K. (1973) Serum inorganic fluoride concentration during and after halothane, fluroxone and methoxyflurane anaesthesia in man. Anesthesiology. 39:537-540.
5. Elliott, R. H., Strunin, L. (1993) Hepatotoxicity of volatile anesthetics. Br. J. Anaesth. 70:339-348.
6. Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (2000) veterinary internal medicine. Philadelphia: W B Saunders, (5th ed.) , pp. 1708-1715.
7. Kharasch, E. D., Frink, E. J. Jr., Artru, A., Michalowski ,P., Rooke, G. A., Nogami, W. (2001) Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. Anesth Analg. 93:1511-20.
8. Gelman, M. L., Lichtenstein, N. S. (1981) Halothane-induced nephrotoxicity. Urology. 17: 323-328.
9. Hunter, J. M., Jones, R. S. (1981) Cardiovascular and renal effects of enflurane and halothane in the dog. Res. Vet. Sci. 31: 177-181.
10. Louis, W. chang. (1977) Following chronic exposure to halothane. EHP. 21: 195-210.
11. Maiorino, R. M., Sipes, I. G., Gandolfi, A. J. (1981) Factors affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane. Anesthesiology. 54: 383-389.
12. Martis, L., Lynch, S., Napoli, M. D. (1981) Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats. Anesth. Analg. 60: 186-191.
13. Mazze, R. I., Calverley,R. K., Ty Smith, N. (1997) Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged

www.SID.ir

Archive of SID

enflurane and halothane anaesthesia in volunteers. Anesthesiology. 46:265-271.

14. Mazze, R. I., Fujinaga, M. (1989) Biotransformation of inhalation anaesthetics. General anaesthesia. London, Butterworths, (5th ed.) pp. 73-85.
15. McLain, G. F., Brown, B. R. (1979) An animal model of halothane hepatotoxicity: Roles of enzyme induction and hypoxia. Anesthesiology. 51:321-326.
16. O'Brien, T. D., Raffe, M. R., Cox, V. S. (1986) Hepatic necrosis following halothane anaesthesia in goats. J. Am. Vet. Med. Assoc. 12: 1591-1595.
17. Ray, D. C., Drummond, G. B. (1989) Halothane hepatitis. Br. J. Anaesth. 67:84-99.
18. Strube, P. J., Hulands, G. H., Halsey, M. J. (1987) Serum fluoride levels in moribdly obese patients: enflurane compared with isoflurane anaesthesia. Anaesthesia. 42:685-689.
19. Thurmon, J. C., William, Tranquilli, W. J., Benson, G. J. (1996) Lumb and Jones Veterinary Anesthesia. Williams and Wilkins, Baltimore (3rd ed.) pp. 35-36, 312-322.
20. Wickstrom, I., Stefansson, T. (1981) Effects of prolonged anesthesia with enflurane or halothane on renal function in dogs. Acta Anaesthesiol. Scand. 25:228-34.
21. Young, S. R., Stoelting, R. K., Peterson, C. (1975) Anesthetic biotransformation and renal function in obese patients during and after methoxyflurane or halothane anaesthesia. Anesthesiology. 42:451-457.

www.SID.ir

Archive of SID

J. Vet. Res. 64, 3:243-247, 2009

THE STUDY OF HALOTHANE ANESTHESIA ON THE DOG'S KIDNEY: HISTOPATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL FINDINGS

Sharifi, S.[1]*, Derakhshanfar, A.[2], Pourjafar, M.[1], Habibi, A.[3]

[1]*Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord-Iran.*

[2] *Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University, Kerman-Iran.*

[3]*Privet Veterinarian.*

(Received 13 September 2006 , Accepted 16 May 2009)

Abstract:

Inhalant anaesthetics are used widely for producing general anaesthesia in animals and humans.. Approximately 20% of halothane uptake is metabolised via oxidative and reductive pathways during and following halothane anaesthesia in humans. Fifteen clinically healthy dogs were assigned in three groups (group 1, 2and 3) randomly. All dogs were anesthetized with halothane three times that was repeated 48 hours after the first anesthesia in all groups. Dogs in group one, two and three anesthetized for one, three and five hours respectively. All anesthesia were repeated every 48 hours as totally three anesthesia (D1, D2, and D3) were performed in each group. Jugular blood samples were obtained in 0 (before anesthesia), 1, 3, 5 and 24 hours after induction of anesthesia for measurement of BUN and Creatinin concentration. 72 hours after anesthesia, animals were euthanized and kidneys were removed for histopathological evaluation. No significant differences were observed in serum BUN and Creatinin concentration in group 1 in different sampling times compared with time 0 during study. In group 2 and 3 serum BUN and Creatinin were increased 3,5 and 24 hours compared to group 1 in third anesthesia (D3)($P<0.05$).In group 3 serum BUN and Creatinin were increased 1 hours after anesthesia compared to group 1 and group 2 in third anesthesia(D3) ($P<0.05$). Microscopic findings revealed that there were not any pathological changes in group 1. However, kidneys of animals in group 2 and 3 were affected with acute tubular necrosis (ATN), medullary congestion and glomerular atrophy. Basement membrane of tubules with ATN appeared normal and necrotic cells were sloughed into the tubular lumens. The significant difference of BUN and Creatinin among the experiment groups revealed that long duration halothane anesthesia might be resulted in renal damage, decreased glomerular filtration rate and increased BUN and Creatinin.

Key words: Halothane, Anesthesia, Kidney, Dog, Nephrotoxicity.

***Corresponding author's email:siavash.sharifi@yahoo.com ,Tel:0381-4424427, Fax: 0381-4424427**

www.SID.ir