

بررسی اثر کلونیدین خوراکی بر بیهوشی حاصل از تزریق عضلانی کتامین هیدروکلراید در خرگوش سفید نیوزلندی

سیاوش صحت‌کاشانی^۱، سروش محیط‌مافی^{۲*}

چکیده

یکی از داروهای رایج برای القای بیهوشی کتامین است که به تنهایی قادر به ایجاد بیهوشی مناسب نمی‌باشد، بنابراین معمولاً همراه با داروهای بنزودیازپینی، مخدر و یا آلفا دو آگونیست استفاده می‌شود. آلفا دو آگونیست‌ها مدت زیادی است که در علم دامپزشکی به عنوان داروهای پیش بیهوش مصرف می‌شوند، با این حال یکی از داروهایی که در مورد بیهوشی خرگوش کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است، نوع خوراکی داروی کلونیدین است. کلونیدین تنها آلفا دو آگونیستی است که به شکل قرص عرضه می‌شود و به تازگی مطالعات زیادی نشان داده‌اند که این دارو اثرات آرامبخشی و ضد دردی خوبی دارد و میزان داروی بیهوشی مورد نیاز را کاهش می‌دهد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی بر بیهوشی حاصل از تزریق عضلانی کتامین در خرگوش سفید نیوزلندی انجام شد. هفت سر خرگوش در گروه کنترل با کتامین هیدروکلراید بیهوش شدند، همین گروه از حیوانات پس از ۲ هفته نگهداری و پاکسازی کامل داروها از بدن، پیش از بیهوشی با کتامین، کلونیدین خوراکی به میزان ۰/۵ mg/kg دریافت کردند و به عنوان گروه آزمایش در نظر گرفته شدند. پس از تجویز دارو در هر دو گروه علائم حیاتی و همچنین رفلکس‌های پدال، پلکی و رایتینگ مورد ارزیابی و ثبت قرار گرفتند. نتایج نشان داد که استفاده از کلونیدین خوراکی پیش از بیهوشی با کتامین، قادر به ایجاد بی‌دردی مناسب نبوده اما به میزان قابل توجهی باعث افزایش طول مدت و عمق بیهوشی شده و می‌تواند افزایش ضربان قلب ناشی از مصرف کتامین را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: خرگوش سفید نیوزلندی، کتامین هیدروکلراید، بیهوشی، کلونیدین هیدروکلراید.

صورت پرهیز غذایی پیش از بیهوشی می‌شود. اگرچه فقدان رفلکس استفراغ در این حیوانات موجب می‌شود پرهیز غذایی پیش از بیهوشی ضروری نباشد. خرگوش‌ها به عوامل استرس زایی مانند: محیط ناآشنا و یا حتی نزدیک شدن به حیوانات دیگر بسیار حساس هستند و کاتکول آمین‌های آزاد شده بر اثر این استرس بر روی بیهوشی بسیار موثر بوده و حتی می‌توانند باعث فلجی روده پس از جراحی شوند. خرگوش‌ها به نسبت جثه، حجم ریوی پایینی دارند. بنابراین مستعد هیپوکسی در حین بیهوشی می‌باشند. همچنین این حیوانات به طور طبیعی در بدن خود، آنزیم آتروپیناز دارند به همین دلیل آتروپین که در برخی از مواقع به عنوان داروی پیش بیهوشی و جهت جلوگیری از کاهش ضربان قلب و کاهش ترشحات استفاده می‌شود در خرگوش استفاده بالینی ندارد (۲۷).

مجموعه این عوامل باعث می‌شود میزان مرگ و میر در این حیوانات بر اثر عوارض ناشی از بیهوشی (چه در رابطه با حیوانات سالم و چه در رابطه با حیوانات بیمار) بسیار بیشتر از سایر حیوانات مانند سگ و گربه باشد (۴).

کتامین برای بیهوشی اکثر گونه‌های حیوانی به غیر از حیواناتی که به عنوان منبع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، کاربرد دارد و معمولاً این دارو را همراه با داروهای ضد درد و آرام بخش استفاده می‌کنند (۳۱ و ۲۲). در بیهوشی ناشی از کتامین چشم‌ها باز می‌مانند و واکنش‌های چشمی، حلق و حنجره نیز فعال می‌مانند. بی‌دردی مناسبی ایجاد نمی‌کند و در سگ اگر این دارو به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد، احتمال بروز تشنج وجود دارد، به همین علت معمولاً در ترکیب با دیگر داروهای

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۶/۱۰

مقدمه

بیهوشی خرگوش به دلیل ویژگی‌های آناتومیک و فیزیولوژیک این حیوان از معضلات جراحی دامپزشکی است. متابولیسم بالای این حیوان در مقایسه با حیواناتی مانند سگ و گربه و کم بودن ذخیره گلیکوژن کبد موجب ایجاد هیپوگلیسمی شدید در

۱- دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران

* ۲- دانشیار گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران

mohitmafai@kiau.ac.ir

آدرنالین را از پایانه‌های عصبی مرکزی و محیطی کاهش می‌دهد (۱۲). آثار کلونیدین به خاطر اعمالیست که در مراکز نخاعی و سوپرا اسپینال (Supraspinal) انجام می‌دهد. از جمله سرکوب تکانه‌های عصبی که از تالاموس به کورتکس مغز می‌روند و همچنین باعث افزایش مهار مسیرهای پایین رونده شاخ خلفی نخاع می‌شود. محل اثر در قسمت‌های سوپرا اسپینال لوکوس سرولئوس (Locus Coeruleus) می‌باشد که در کف بطن چهارم بوده و محل اصلی ایجاد اثر آرامبخشی کلونیدین می‌باشد (۲۶). کلونیدین به وضوح غلظت نورآدرنالین را در لوکوس سرولئوس کاهش می‌دهد. الیاف و ابران لکوس سرولئوس روی الیاف نزولی رتیکولواسپینال اثر کرده، باعث کاهش انتقال حس درد در سطح نخاعی می‌گردد (۲۴). همچنین رسپتورهای آلفا ۲ (نوع $\alpha 2A$ و $\alpha 2C$) در قسمت پیش سیناپسی شاخ خلفی نخاع وجود دارند که به وسیله مهار آزاد سازی ماده P انتقال حس درد را مختل می‌کنند (۱۵).

کلونیدین به طور کلی باعث کاهش تون سمپاتیک و افزایش فعالیت عصب واگ می‌شود (۲۵). با توجه به خواص سمپاتولیتیک دارو در سیستم اعصاب مرکزی، دارو واکنش سیستم اعصاب خودمختار (Autonomic) را به مواردی همچون تحریکات بر اثر لوله‌گذاری نایی و لارنگوسکوپ و تحریکات جراحی کاهش می‌دهد و لرزش (Shivering) بعد از عمل را نیز تقلیل می‌دهد. همچنین سفتی عضلانی ناشی از داروهایی مانند آلفتانیل و سوفتانیل با استفاده از کلونیدین تا میزان زیادی کاهش می‌یابد (۹ و ۱۰).

با توجه به خواص سمپاتومیمتیک کتامین مانند افزایش فشار خون شریانی، افزایش ضربان قلب و افزایش تونوسیت عضلات، خواص سمپاتولیتیک مرکزی کلونیدین و قابلیت آن در کاهش دوز داروی بیهوشی مورد نیاز به نظر می‌رسد ترکیب این دو دارو برای ایجاد بیهوشی، به صورت بالقوه ترکیب بسیار مناسبی باشد.

تضعیف کننده سیستم اعصاب مرکزی نظیر آگونیست‌های آلفا ۲ آدرنژیک، فنوتیازین‌ها و یا بنزودیازپین‌ها استفاده می‌شود (۱). داروی کلونیدین برای اولین بار در سال ۱۹۶۶ به عنوان عامل ضد افزایش فشار خون معرفی شد. کلونیدین جز دسته دارویی آگونیست آلفا ۲ آدرنژیک طبقه بندی می‌شود. آلفا دو آگونیست‌ها خود در دسته داروهای آرامش بخش قوی (Major Tranquilizers) طبقه‌بندی می‌شوند که در دامپزشکی جهت ایجاد آرامبخشی قوی و مقید سازی شیمیایی کاربرد دارند. کلونیدین علاوه بر تحریک گیرنده‌های آلفا ۲ و آلفا ۱ (به نسبت ۲۲۰ به ۱) موجب تحریک گیرنده‌های ایمیدازولینی نیز می‌شود. این دارو علاوه بر شکل تزریقی به شکل قرص، قطره چشمی، برچسپ پوستی و ویال‌های مخصوص تزریق نرواکسیال نیز به صورت تجاری تهیه می‌شود (۳). کلونیدین در انسان برای درمان فشار خون بالا، بیماری بیش فعالی (ADHD)، اختلالات اضطرابی، عوارض ترک اعتیاد، میگرن و اسهال استفاده می‌شود (۲۰). استفاده از این دارو در علم دامپزشکی معمول نیست و گاهی جهت درمان اختلالات رفتاری در حیوانات خانگی و به عنوان داروی مکمل همراه با داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین (SSRI) مانند فلوکستین یا داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای (TCA)، مانند کلومیپرامین، تجویز می‌شود (۸). به طور کلی تفاوت در نسبت و پراکندگی ۳ نوع گیرنده متفاوت آلفا ۲ (گیرنده‌های $\alpha 2A$ ، $\alpha 2B$ ، و $\alpha 2C$) در سیستم اعصاب مرکزی حیوانات، موجب تفاوت در میزان حساسیت آنها به این دسته دارویی می‌شود، که به ترتیب ذیل است:

حساس‌ترین حیوان گاو و بعد از آن شتر، نشخوارکنندگان کوچک و سپس گروه سگ، گربه و اسب (به نسبت مساوی) و بعد از آنها خوک و در آخر حیوانات کوچک آزمایشگاهی (چونداگان) که کمترین میزان حساسیت را دارند (۱).

کلونیدین اثر خود را با تحریک روی گیرنده‌های پیش سیناپسی آلفا ۲ آدرنژیک رسپتور اعمال می‌کند و آزادسازی نور

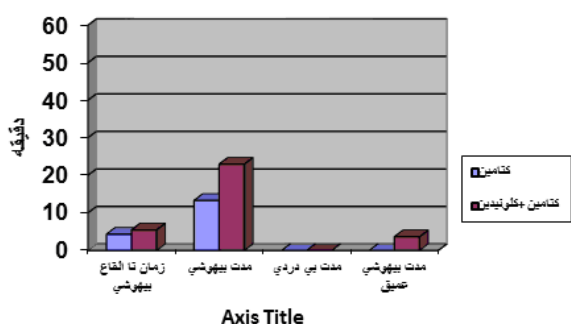
مواد و روش کار

این بررسی روی هفت سر خرگوش سفید نیوزلندی نر بالغ که از موسسه سرم سازی رازی تهیه شده بودند انجام شد. کلیه حیوانات بعد از وزن کشی مورد تجویز ۳۵ mg/kg کتامین هیدروکلراید ۱۰ درصد (Alfasan, Holland) (۱) به صورت داخل عضلانی قرار گرفته و پروب‌های دستگاه پالس اکسی متر دامپزشکی (Surgivet, USA) به آنها متصل و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. از زمان تزریق دارو، هر ۵ دقیقه علایم حیاتی حیوان شامل تعداد تنفس، تعداد ضربان قلب، دمای مقعدی و SPO2 به وسیله دستگاه پالس اکسی متر اندازه گیری و در جداولی که از پیش تهیه شده بود یادداشت شد و همچنین رفلکس‌های پلکی، پدال (Pedal) و رفلکس تصحیح (Righting Reflex) مشاهده گردید و تغییرات و همچنین کیفیت آنها یادداشت گردید.

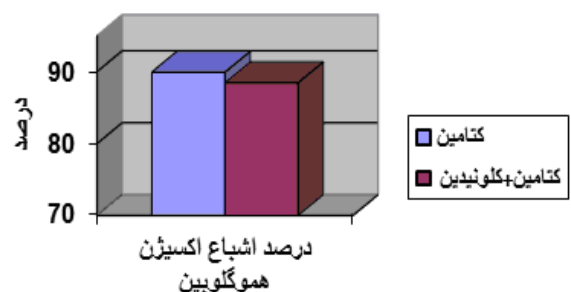
القا بیهوشی (Anesthesia Induction)، فاصله زمانی تزریق تا از بین رفتن رفلکس تصحیح؛ طول مدت بیهوشی (Anesthesia Duration)، فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس تصحیح تا برگشت آن، طول مدت بی‌دردی (Analgesia Duration)، فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس پنجه تا برگشت آن و طول مدت بیهوشی عمیق (Deep Anesthesia Duration)، فاصله زمانی که در آن رفلکس پلکی مشاهده نمی‌شد، در نظر گرفته شد. همین حیوانات پس از دو هفته نگهداری و پاکسازی کامل دارو از بدن، به عنوان گروه آزمایش مورد استفاده قرار گرفتند با این تفاوت که بعد از وزن کشی حیوان، به میزان ۰/۵ mg/kg قرص وازولیدین ۰/۲ میلی‌گرم (کلونیدین هیدروکلراید، تولید دارو، ایران) به حیوانات خوراندند و پس از ۳۰ دقیقه کتامین تزریق شده و رفلکس‌ها و علایم حیاتی مشاهده و ثبت گردید (۱۹). اطلاعات بدست آمده از طریق آزمون آماری T و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

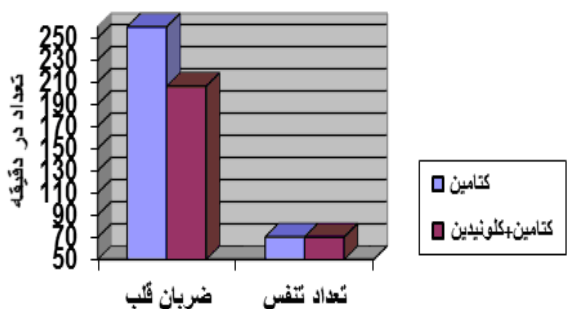
نتایج بدست آمده به صورت نمودارهای مقایسه‌ای و جدول مقایسه میانگین‌ها، خطای استاندارد میانگین و P value نشان داده شده‌اند (نمودار ۱ تا ۴ و جدول ۱). اطلاعات بدست آمده از یک سر خرگوش به علت مغایرت داده‌ها با سایر حیوانات گروه، از بررسی حذف شد و بنابر این در نتیجه‌گیری آماری نهایی دخالت داده نشد.



نمودار ۱- مقایسه میانگین فاصله بین تزریق تا شروع بیهوشی، طول مدت بیهوشی، طول مدت بی‌دردی و طول مدت بیهوشی عمیق در گروه‌های کنترل (Ketamine) و آزمایش (Ketamine + Clonidine)



نمودار ۲- مقایسه میانگین درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن در گروه کنترل و آزمایش

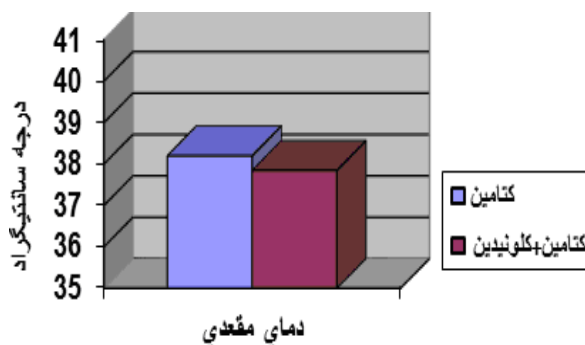


نمودار ۳- مقایسه میانگین تعداد تنفس در دقیقه و تعداد ضربان قلب در دقیقه در گروه‌های کنترل و آزمایش

دریافت کره بودند که این اختلاف از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار می باشد (نمودار ۱ و جدول ۱).

مقایسه میانگین های طول مدت بی دردی در گروه های کنترل و آزمایش با توجه به آنکه در هیچ یک از گروه ها بی دردی مشاهده نشده است، نشان دهنده عدم تفاوت بین دو گروه می باشد (نمودار ۱ و جدول ۱).

مقایسه میانگین های طول مدت بیهوشی عمیق در گروه های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت عمده بین دو گروه بوده به نحوی که دریافت کلونیدین خوراکی قبل از تزریق کتامین باعث عمیق شدن بیهوشی در گروه آزمایش شده است در حالی که تزریق کتامین به تنهایی نتوانسته است بیهوشی عمیق در گروه کنترل ایجاد کند. با این وجود، از



نمودار ۴- مقایسه میانگین درجه حرارت مقعدی در گروه های کنترل و آزمایش

جدول ۱- مقایسه میانگین و خطای استاندارد (SEM) فاصله بین تزریق تا شروع بیهوشی، طول مدت بیهوشی، طول مدت بی دردی، طول مدت بیهوشی عمیق، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در دقیقه و درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن در گروه های کنترل (Ketamine) و آزمایش (Ketamine + Clonidine) بر اساس سطح معنی داری ($P < 0.05$)

گروه/پارامتر	زمان القای بیهوشی (دقیقه)	طول مدت بیهوشی (دقیقه)	بی دردی (دقیقه)	طول مدت بیهوشی عمیق (دقیقه)	درصد اشباع اکسیژن خون	تعداد ضربان قلب	تعداد تنفس در دقیقه	دمای مقعدی (سانتیگراد)
گروه کنترل	$4/33 \pm 0/42$	$13/33$	۰	۰	$89/91$	$267/41 \pm 12/39$	$70/38$	$38/20 \pm 0/24$
گروه آزمایش	$5/50 \pm 0/76$	$23/00$	۰	$3/66 \pm 1/72$	$88/45$	$206/30 \pm 6/38$	$70/35$	$37/85 \pm 0/24$
عدد p	۰/۲۹	۰/۰۰*	-	۰/۰۶۰	۰/۲۸۴	۰/۰۳*	۰/۹۹	۰/۳۳۱

* اختلاف معنی دار

نظر آماری این اختلاف با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار نمی باشد (نمودار ۱ و جدول شماره ۱).

مقایسه میانگین های تعداد ضربان قلب در دو گروه کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت بین دو گروه بوده به نحوی که تعداد ضربان قلب در گروه آزمایش که علاوه بر کتامین، کلونیدین نیز دریافت کرده بودند به مراتب کمتر از گروه کنترل که فقط کتامین دریافت کرده بودند می باشد و این اختلاف از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار می باشد (نمودار ۳ و جدول ۱).

مقایسه میانگین های درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن، تعداد تنفس و میزان درجه حرارت مقعدی در گروه های

مقایسه میانگین های فاصله بین تزریق تا شروع بیهوشی در گروه های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت جزئی بین دو گروه است که از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار نیست (نمودار ۱ و جدول ۱).

مقایسه میانگین های طول مدت بیهوشی در گروه های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت بین دو گروه بوده به نحوی که طول مدت بیهوشی در حیواناتی که قبل از تزریق کتامین، کلونیدین خوراکی دریافت کرده بودند به مراتب بیشتر از طول مدت بیهوشی در حیواناتی بوده که فقط تزریق کتامین

گاز بیهوشی رفلکس خود را نسبت به تحریک دردناک از دست داده بودند (۱۱).

Spinella و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر تجویز سه دوز ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم از کلونیدین (به صورت IP) همراه با داروی ترکیبی زولاتایل بر روی ۳ گروه ده تایی از موش صحرایی را بررسی کردند. میزان بی دردی با رفلکس پدال سنجش شده، از بین رفتن رفلکس پدال تنها در دو گروه با دوز بالاتر مشاهده شده، در گروهی که ۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم کلونیدین دریافت کرده بودند، تنها ۲ موش صحرایی از ۱۰ موش صحرایی رفلکس پدال را از دست داده‌اند، که به علت مغایرت با داده‌های سایر گروه از تجزیه تحلیل آماری حذف شده‌اند. در دو گروهی که دوز ۹۰ و ۱۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم کلونیدین را دریافت کرده‌اند تفاوت قابل ملاحظه‌ای در مدت زمان القای بیهوشی، از بین رفتن رفلکس پدال و تحریک دم دیده نشده است، که به رسیدن دوز کلونیدین به حداکثر میزان تاثیر خود نسبت داده شده است (۲۸).

در مطالعه Ossipov و همکاران در سال ۱۹۹۷ دوزی از کلونیدین که حداکثر میزان بی دردی را در تزریق اینتراتکال در موش ایجاد می‌کند ۱۰۰-۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم عنوان شده است (۱۹). به نظر نگارندگان، عدم ایجاد بی دردی در بررسی حاضر ممکن است به دلیل ناکافی بودن غلظت دارو در دستگاه عصبی مرکزی باشد (۸).

یکی از دلایل اصلی مقبولیت داروهای آلفا دو آگونیست خصوصیات مناسب آنها در ایجاد آرامبخشی و کاهش مناسب استرس حیوان می‌باشد. این آثار به وسیله‌ی تحریک گیرنده‌های موجود در لکوس سرلئوس ایجاد می‌شود. مهمترین مرکز ترشح نوراپیپرفین در مغز لکوس سرلئوس می‌باشد که از طریق گره آدرنژیک پستی با سایر نواحی مغز در ارتباط است و فعالیت نورون‌های آدرنژیک را تحت کنترل دارد، در سیستم اعصاب مرکزی، نوراپیپرفین برای

کنترل و آزمایش نشان دهنده عدم اختلاف بارز می باشد که از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار نمی باشند (نمودار شماره ۲، نمودار شماره ۳، نمودار ۴ و جدول ۱).

بحث

میزان بی دردی حاصل از شیوه‌نامه بیهوشی استفاده شده در این مطالعه، با استفاده از بررسی رفلکس پدال اندام حرکتی خلفی خرگوش سنجش شده است. تنها یک خرگوش رفلکس پدال را از دست داد که به علت مغایرت این پارامتر و همچنین مغایرت علائم حیاتی با سایر حیوانات، از بررسی حذف گردید.

مقایسه میانگین‌های طول مدت بی دردی در گروه‌های کنترل و آزمایش با توجه به آنکه در هیچ یک از گروه‌ها بی دردی مشاهده نشده است، نشان دهنده عدم تفاوت بین دو گروه می‌باشد.

لازم به ذکر است آلفا ۲ آگونیستها از جمله کلونیدین آثار ضد دردی خود را با تحریک گیرنده‌ها در مسیر درد، در نخاع و مغز اعمال می‌کنند. اما مهمترین محل اثر برای ایجاد بی دردی رشته‌های خلفی نخاع عنوان می‌شود که با تحریک گیرنده‌های پیش سیناپسی مانع از ترشح ماده p می‌شوند (۲۹ و ۸).

کلونیدین همچنین می‌تواند با فعال کردن کانال‌های پتاسیم و افزایش پلاریته سلول عصبی مانع از انتقال تکانه‌های عصبی شود و به همین علت سینرژیسیم مناسبی با داروهای تحریک کننده گیرنده‌های اپیوئیدی از نوع مو را دارد (۱۹).

مطالعه Kaukinen و همکاران (۱۹۷۹) در خرگوش، تقویت اثر بیهوشی استنشاقی گاز هالوتان با کلونیدین را نشان می‌دهد. در مطالعه فوق، حیواناتی که پیش از بیهوشی با گاز هالوتان کلونیدین دریافت کرده بودند در غلظت کمتری از

دوز ۳۰۰ میکروگرم طول مدت بیهوشی را ۲۶۰ درصد و با دوز ۳۰ میکروگرم مدت زمان بیهوشی را ۱۷۰ درصد افزایش داده، که هر دو دوز با کاهش حدوداً ۶۰ درصدی نوراپی نفرین کورتکس پری فرونتال مغز رت‌ها همراه بوده است (۳۰).

در مطالعه حاضر مقایسه میانگین‌های طول مدت بیهوشی در گروه‌های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت بین دو گروه بوده به نحوی که طول مدت بیهوشی در حیواناتی که قبل از تزریق کتامین، کلونیدین خوراکی دریافت کرده بودند به مراتب بیشتر از طول مدت بیهوشی در حیواناتی بود که فقط تزریق کتامین دریافت کرده بودند که این اختلاف از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی‌دار می‌باشد. تجویز خوراکی دوز ۵۰۰ میکروگرم کلونیدین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، طول مدت بیهوشی را در حدود ۱۷۰٪ افزایش داد که از این لحاظ، نتایجی مشابه با تزریق ۳۰ میکروگرم به کیلوگرم تزریق داخل پری‌توئن را نشان می‌دهد. همچنین در مطالعه حاضر، مقایسه میانگین‌های طول مدت بیهوشی عمیق در گروه‌های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت عمده بین دو گروه بود به نحوی که دریافت کلونیدین خوراکی قبل از تزریق کتامین باعث عمیق شدن بیهوشی در گروه آزمایش شد در حالی که تزریق کتامین به تنهایی نتوانست بیهوشی عمیق در گروه کنترل ایجاد کند. با این وجود، از نظر آماری این اختلاف با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی‌دار نمی‌باشد.

در خصوص زمان مورد نیاز برای القای بیهوشی، نتایج مطالعات انجام شده تفاوت مهمی را در گروهی که تحت تجویز کلونیدین بوده‌اند نسبت به گروه کنترل نشان نداده است و تنها کاهش بسیار اندکی در این زمان در گروه آزمایش (تجویز کلونیدین) مشاهده شده است (۳۰ و ۲۸).

در مطالعه حاضر، مقایسه میانگین‌های فاصله بین تزریق تا شروع بیهوشی در گروه‌های کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت جزئی بین دو گروه است که از نظر آماری نیز با

وقوع واکنش‌های هیجانی مورد نیاز است، بنابراین کاهش و یا توقف آزاد سازی آن موجب آرامبخشی خواهد شد (۵).

شواهد زیادی در دسترس است که نشان می‌دهد کاهش سطح اپی نفرین ناشی از تجویز آلفا ۲ آگونست‌ها، به طور مستقیم در طول مدت بیهوشی موثر می‌باشد (۱۳ و ۱۴).

Mason و همکاران در مطالعات خود نتیجه‌گیری کردند که تجویز کلونیدین در موش صحرایی، طول مدت بیهوشی باریتورات‌ها را افزایش می‌دهد در حالی که یوهیمین (که یک آلفا دو انتاگونست است) مدت زمان بیهوشی مشابه را کاهش می‌دهد (۱۴).

همچنین ثابت شده است که تخریب نورون‌های نوراپی نفرینرژیک به وسیله ۶- هیدروکسی دوپامین (یک ترکیب نوروتوکسیک که بصورت اختصاصی برای تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک در مغز استفاده دارد) نیز طول مدت بیهوشی را افزایش می‌دهد (۱۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ انجام شده است، تاثیر دو داروی آلفا دو آگونست کلونیدین و آلفا دو آنتاگونست یوهیمین بر طول مدت بیهوشی ناشی از پروپوفول و تغییرات غلظت نوراپی نفرین در مغز ۱۸۰ موش صحرایی بررسی شده است (۳۰). موشها در چندین گروه متفاوت مورد تجویز یوهیمین با دوز ۰/۱ یا ۱ میلی گرم بر کیلوگرم، کلونیدین در دوزهای ۳، ۳۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم یا نرمال سالین به صورت تزریق داخل پری‌توئن قرار گرفتند و پس از گذشت ۶۰ دقیقه با پروپوفول بیهوش شدند در هر کدام از دوزها، طول مدت بیهوشی و میزان نوراپی نفرین قسمت قشری پری فرونتال مغز با استفاده از روش میکرودیالیز اندازه‌گیری شدند. نتایج بررسی فوق نشان داده است که دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم یوهیمین، طول مدت بیهوشی پروپوفول را تا ۷۰ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش داده است و غلظت نور اپی نفرین در قشر پری فرونتال مغز هم ۲۴۰ درصد افزایش داشته است. کلونیدین با

کلونیدین به عنوان داروی پیش بیهوشی اتومیدیت و هالوتان در سگ مورد بررسی قرار گرفت، در این مطالعه ضربان قلب به صورت معنی داری در تمام دوزها کاهش چشمگیر داشته است (۶).

در مطالعه Munro و همکاران نیز عنوان شده است که کلونیدین شدت افزایش ضربان قلب همراه با القای بیهوشی توسط کتامین را کاهش می‌دهد اما آن را به صورت کامل از بین نمی‌برد (۱۸).

در مطالعه حاضر مقایسه میانگین‌های تعداد ضربان قلب در دو گروه کنترل و آزمایش نشان دهنده تفاوت بین دو گروه بوده به نحوی که تعداد ضربان قلب در گروه آزمایش که علاوه بر کتامین، کلونیدین نیز دریافت کرده بودند به مراتب کمتر از گروه کنترل که فقط کتامین دریافت کرده بودند می‌باشد و این اختلاف از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار می‌باشد. بنابراین مطابق انتظار تعداد ضربان قلب در گروه آزمایش کاهش قابل توجهی را نشان داده است.

در رابطه با دمای بدن به طور کلی تجویز داروهای آلفا دو آگونیست در تمام گونه‌ها باعث کاهش جزئی دمای بدن خواهد شد.

تحقیقات Pypendop و همکاران (۱۹۹۸) کاهش خفیف دمای رکتال سگ بعد از تزریق مدتومیدین را نشان داد (۲۳).

تحقیقات Pettifer و همکاران (۱۹۹۳) نتایج مشابهی را در مورد رومیفیدین در سگ نشان داد (۲۱).

پایش دمای رکتال خرگوش در مطالعه حاضر نیز کاهش خفیفی را نشان می‌دهد که از لحاظ آماری و کلینیکی حائز اهمیت نیست.

در خصوص تعداد تنفس و درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن (SPO₂) در مطالعات انسانی بر روی داوطلبان از جمله تحقیقات Bailey و همکاران (۱۹۹۱) نیز استفاده از

ضریب اطمینان ۹۵٪ معنی دار نیست. بنابراین مدت زمان القای بیهوشی بر خلاف نتایج فوق، افزایشی جزئی را در گروه آزمایش نشان می‌دهد و اگرچه از لحاظ آماری حائز اهمیت نیست نیاز به بررسی و مطالعه بیشتر با گروه آماری بزرگتر و افزایش پارامترهای اندازه‌گیری شده مانند فشار خون را دارد.

ممکن است کاهش فشار خون بر اثر استفاده از کلونیدین به صورت بالقوه مسبب افزایش زمان رسیدن داروی بیهوشی به بافت هدف و در نتیجه طولانی شدن زمان القای آن در این مطالعه شده باشد (۷).

القای بیهوشی به وسیله کتامین به علت سمپاتومیمتیک بودن آن معمولاً با افزایش فشار خون و ضربان قلب همراه است. به طور کلی داروهای آلفا ۲ آگونیست به دلیل پاسخ متفاوت گیرنده‌های محیطی و سیستم اعصاب مرکزی آنها، یک اثر دوفازی بر روی سیستم قلبی عروقی دارند و بسته به دوز و روش تجویز می‌توانند باعث افزایش فشار خون گذرا شوند علاوه بر مکانیزم فوق کلونیدین می‌تواند با تحریک گیرنده‌های ایمیدازولینی نوع ۱ موجب کاهش فشار خون شود (۱۷).

در مطالعه Doak و همکاران در سال ۱۹۹۳ تاثیر کلونیدین خوراکی به عنوان داروی پیش بیهوشی بر روی تغییرات همودینامیک ناشی از القای بیهوشی با کتامین بر روی ۴۲ بیمار انسانی بررسی شده است. این بیماران ۹۰ دقیقه پیش از جراحی به صورت اتفاقی کلونیدین، دیازپام، و یا دارونما دریافت کرده‌اند و القای بیهوشی به وسیله کتامین صورت گرفته است. بررسی فشار خون و میزان ضربان قلب در این بیماران نشان داده است که افزایش ضربان قلب به صورت معناداری در بیمارانی که کلونیدین خوراکی دریافت کرده بودند نسبت به گروه دارونما و دیازپام کمتر بوده است (۷).

در مطالعه انجام شده توسط DeRossi و همکاران (۲۰۰۷) تزریق درون وریدی سه دوز ۸، ۶ و ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم

۹۵٪ معنی دار نبوده و نتایج مطالعات اشاره شده را تایید می نماید.

به عنوان نتیجه گیری کلی می توان گفت اگرچه پیش بیهوشی با کلونیدین خوراکی با دوز ۵۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن قبل از تزریق عضلانی کتامین قادر به تولید بی دردی مناسب و از بین بردن رفلکس پدال در خرگوش نبوده است و نمی توان این پروتوکول را به تنهایی برای استفاده در اعمال دردناک پیشنهاد داد، با این حال با توجه به اینکه پروتوکول فوق باعث افزایش عمق و افزایش طول مدت بیهوشی شده، هیچگونه عوارض تنفسی را به همراه نداشته است و باعث کاهش تعداد ضربان قلب (که توسط کتامین افزایش یافته) شده است بنابراین استفاده از پروتوکول فوق در خرگوش می تواند به بهبود کیفیت بیهوشی و کنترل بهتر وضعیت علائم حیاتی در حین بیهوشی کمک نماید.

coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1 and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol.* 90: 675-685.

6. DeRossi, R., Joana, Z. F., Ariane, P. B., Larissa, C. H., Joao, M., Negrini, N. (2007): Clonidine Premedication before Etomidate-Halothane Anaesthesia in Dogs. *Journal of Animal and Veterinary Advances.* 6: 728-734.
7. Doak, G.J., Duck P.C. (1993): Oral clonidine premedication attenuates the haemodynamic effect associated with ketamine anesthetic induction in humans. *Can J Anaesth.* 40:612-618.
8. Giron, L.T., McCann, S.A., Crist, S.G (1985): Pharmacological characterization and regional distribution of alpha-noradrenergic binding sites of rat spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 115: 285-290.
9. Goldfarb, G., Ang, E.T., Debaene, B., Knon, S., Jolis, P. (1989): Effect of clonidine on postoperative shivering in man. A double-blind study. *Anesthesiology.* 71: 650.

کلونیدین به تنهایی و یا به همراه مورفین یا آلفانتانیل ضعف دستگاه تنفس ایجاد نکرده و یا آن را تشدید نمی کند (۲).

با این حال در برخی مطالعات از جمله تحقیقات Clark و همکاران در ۳۳ درصد سگ هایی که مورد تزریق مدتومیدین قرار گرفته بودند، سیانوز گزارش شده که با توجه به SPO_2 مناسب، عدم جریان خون کافی در عروق محیطی به عنوان دلیل احتمالی مطرح شده است (۱۶).

مطالعه DeRossi و همکاران بر روی سه دوز متفاوت از داروی کلونیدین به عنوان داروی پیش بیهوشی در سگ، نشان داد که تعداد تنفس حیوانات در تمام دوزها کاهش دارد اما درصد اشباع اکسیژن هموگلوبین در حد نرمال باقی می ماند (۶).

در مطالعه حاضر نیز مقایسه میانگین های میزان درجه حرارت مقعدی، تعداد تنفس و درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن در گروه های کنترل و آزمایش نشان دهنده عدم اختلاف بارز می باشد که از نظر آماری نیز با ضریب اطمینان

فهرست منابع

۱. صدیقی، م.، (۱۳۷۸): مبانی بیهوشی در حیوانات کوچک، انتشارات دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران: دانشگاه فردوسی (مشهد)، ۹۲-۸۹.
2. Bailey, P.L., Sperry R.J., Johnson, G.K., Eldredge, S.J., East, K.A., East, T.D., Pace, N.L., Stanley, T.H. (1991): Respiratory effects of clonidine alone and combined with morphine, in humans. *Anesthesiology.* 74: 43-48.
3. Brayfield, A. (2014): Clonidine. In: *The Complete Drug Reference*, 38th edition (ed. Martindale). Pharmaceutical Press: London, UK:435-457.
4. Brodbelt, D.C., Blissitt, K.J., Hammond, R.A., Neath, P.J., Young, L.E., Pfeiffer, D.U., Wood, J.L. (2008): The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Vet Anaesth Analg.* 35: 365-373.
5. De Sarro, G.B., Ascoti, C., Froio, F., Libri, V., Nistico, G. (1987): Evidence that locus

10. Jerussti, T.P., Capacchionr J.F., Benvenga M.J. (1987): Reversal of opioid induced muscular rigidity in rats: evidence for alpha, adrenergic involvement. *Pharm. Bioch. Behav.* 28:283-289.
11. Kaukinen, S., Pyykko, K. (1979): The potentiation of halothane anesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 23: 107–111.
12. Mason, S.T., Hans C. Fibiger Hans C. Fibiger Hans C. Fibiger Fibiger, H.C.(1979): Physiological function of descending noradrenaline projections to the spinal cord: Role in post-decapitation convulsions Physiological function of descending noradrenaline projections to the spinal cord: Role in post-decapitation convulsions. *Euro. J. Pharm.* 57:29-34
13. Mason, S.T., Angel, A. (1983): Behavioral evidence that chronic treatment with the antidepressant desipramine causes reduced functioning of brain noradrenaline systems. *Psychopharmacology (Berl)*. 81:73–7
14. Mason, S.T., Angel, A. (1983): The role of adrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 91: 29–39.
15. Maze, M., Tranquilli, W. (1991): Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology.* 74:581-605
16. Melissad, S. (2003): A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J.* 44: 885–897
17. Molderings, G.J., Gothert, M. (1998): Presynaptic imidazoline receptors mediate inhibition of noradrenaline release from sympathetic nerves in rat blood vessels. *Fundam Clin Pharmacol.* 12: 388 –397
18. Munro, H.M, Sleigh JW, Paxton LID. (1993): The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand;* 37: 75-80.
19. Ossipov, M.H., Suarez, L.J., Spaulding, T.C. (1989): Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg.* 68: 194-200.
20. Peden, C.J., Prys-Roberts, C. (1996): Practice of Anaesthesia; The alpha-2 adrenoceptors and anaesthesia 6th revised edition. Elsevier Health Sciences, Oxford (UK). P:256-280.
21. Pettifer, G.R., Dyson, D.H. (1993): Comparison of medetomidine and fentanyl-droperidol in dogs: sedation, analgesia, arterial blood gases and lactate levels. *Can J Vet Res.* 57:99–105
22. Plumb, D. (2000): Veterinary drug hand book, sixth edition. Blackwell publishing, Iowa state. pp: 513-517
23. Pypendop, B., Verstegen, J.P. (1998): Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg.* 27: 612–622.
24. Quintin, L., Gonon, F., Buda, M., Ghignone, M., Hilaire, G., Pujol, J.F. (1986): Clonidine modulates locus coeruleus metabolic hyperactivity induced by stress in behaving rats. *Brain Res.* 362:366-369.
25. Sasada, M., Smith, S. (2003): Drugs in Anaesthesia and Intensive care; Oxford University Press, p: 76–77
26. Scheinin, M., Schwinn, D.A. (1992): The locus coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha 2-adrenoceptor agonists. *Anesthesiology.* 76:873-875
27. Soma, L.R. (1971): Text book of veterinary anesthesia, second edition. Williams and Wilkins, Baltimore. p: 178-179, 248-252, 259-263
28. Spinella, G., Vilar, J.M., Anastasi, C., Santana, A., Prati, U., Roveda, L.,
29. Ricciardi, G., Britti, D. (2012): Three combinations of clonidine in association with tiletamine-zolazepam for anaesthesia induction in rats: evaluation of reflexes and pain sensibility *Veterinari Medicina.* 57: 536–542.
30. Stenberg, D. (1989): Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl.* 85:21-8.
31. Tetsuya, K., Kushikata, T., Hirota, K., Yoshida, H., Kubota, T., Ishihara, H., Matsuki, A. (2002): Alpha-2 adrenoceptor activity affects propofol-induced sleep time. *Anesth Analg.* 94:1201-1206.