

ارزیابی اثرات بی‌دردی، آرام‌بخشی و بالینی ناشی از تزریق داروی ترامادول با آسپرومازین در اسب

روناک فدایی‌فر^۱، احمد اصغری*^۲، سیدسعید عظمایی^۲، مهدی سخا^۲

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی اثرات بی‌دردی و آرام‌بخشی ناشی از تزریق داروی ترامادول با آسپرومازین می‌باشد. به همین منظور تعداد ۱۰ راس اسب با سن بین ۲ تا ۸ سال و وزن بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ کیلوگرم به دو گروه ۵ راسی تقسیم شدند. به اسب‌های گروه تیمار، ترکیب ترامادول با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و آسپرومازین ۲٪ به میزان ۰/۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت آهسته داخل وریدی (۴ میلی‌لیتر در دقیقه) تزریق گردید. همچنین به اسبان گروه شاهد، نرمال سالین به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۴۵ کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی دریافت نمودند. برخی از علائم حیاتی همچون درجه حرارت، تعداد تنفس، ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی و حرکات دستگاه گوارش قبل از تزریق دارو و در فواصل ۵ دقیقه‌ای تا ۶ ساعت پس از تزریق مورد اندازه‌گیری واقع و ثبت گردید. وسعت و میزان بی‌حسی احتمالی از تحریک فرو بردن یک سوزن نازک در نواحی مختلف مقعد، پرینه و پهلوها و واکنش و عکس‌العمل حیوان ثبت گردید. نتایج حاصل توسط آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA) و آزمون اندازه‌های تکراری (repeated measurement) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای بررسی با سطح معنی‌داری $P < 0/05$ از تست چند دامنه‌ای دانکن استفاده شد. انجام این تزریق باعث ایجاد حالت آرام‌بخشی مناسب گردید در حالیکه فاقد اثرات بی‌دردی بود. میانگین درجه حرارت، تعداد تنفس، ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی و حرکات دستگاه گوارش در گروه تیمار در زمان‌های ۱، ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۳۶۰ دقیقه اختلاف معنی‌داری را با گروه شاهد نشان نداد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق توامان ترامادول با آسپرومازین به میزان‌های ذکر شده سریع‌الاثرباشد و آرام‌بخشی مناسبی را در حیوان ایجاد می‌کند و فاقد اثرات جانبی بوده و هیچگونه خطری برای حیوان ایجاد نمی‌کند، اگرچه یک داروی مناسب کاهنده درد نمی‌باشد.

واژگان کلیدی: ترامادول، آسپرومازین، بی‌دردی، آرام‌بخشی، اسب

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۲ تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۲۷

مقدمه

درد تاریخچه‌ای به قدمت وجود انسان دارد. شناخت و درمان درد از کهن‌ترین علمی است که انسان از آغاز خلقت با تلاش مداوم و خستگی‌ناپذیر در تکمیل آن کوشیده و همواره دست‌آوردهای مهمی داشته است. درد به خاطر عوامل مختلفی ایجاد می‌شود که یکی از علل شایع آن جراحی می‌باشد (۱ و ۲). روش‌های از بین بردن درد در دامپزشکی استفاده از داروهای ضد درد می‌باشد. مسکن‌ها بدلیل اثرات بالینی خود به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: مسکن‌های قوی (نارکوتیک‌ها) و آنتاگونیست‌های آنالژژیک نارکوتیکی و مسکن‌های ضعیف (غیر نارکوتیک‌ها). ترامادول که به نام‌های تجاری ترامال، ترامد، بایومادول نیز شناخته می‌شود، یک داروی مسکن شبه‌تریاک است و یک نوع اوپیوئید به حساب می‌آید. این دارو برای تسکین دردهای متوسط تا شدید تجویز می‌شود. ترامادول یک آگونیست برای گیرنده‌های مو (μ) اوپیوئید، و سیستم نورآدرنرژیک و سروتونرژیک بوده و باعث افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود. خاصیت چسبندگی ترامادول به گیرنده‌های «مو» بسیار ضعیف است. ماده متابولیزه شده آن، دسمتیل ترامادول، نسبت به عنصر مادر، خاصیت چسبندگی بیشتری به گیرنده‌های مو دارد و خاصیت مخدری قویتری از خود به جا می‌گذارد. خاصیت تسکین درد در ترامادول، حدود ۱۰ برابر ضعیف‌تر از مرفین است. علاوه بر این ترامادول باعث جلوگیری از باز جذب نورآدرنالین و افزایش

۱- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 ۲- گروه جراحی و بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 dr.ahmad.asghari@srbiau.ac.ir

میلی‌لیتر به ازای هر ۴۵ کیلوگرم وزن بدن بصورت داخل وریدی تزریق گردید. شروع اثر بی‌دردی و مدت دوام آن بوسیله روش استفاده از سروسوزن در نواحی مختلف مقعد، پرینه و پهلوها و واکنش و عکس‌العمل حیوان و ارزیابی درک موقعیت و اثرات جانبی دارو بر روی درجه حرارت، تعداد تنفس، ضربان قلب، حرکات دستگاه گوارش و فشار خون در فواصل ۱۵ دقیقه‌ای تا ۶ ساعت پس از تزریق مورد اندازه‌گیری، واقع و ثبت گردید. ارزیابی حرکات دستگاه گوارش بوسیله سمع با استفاده از روش ارائه شده توسط Singh انجام شد (۱۴). قسمت بالا و پایین شکم در سمت چپ و راست (به مدت حداقل ۶۰-۳۰ ثانیه) در مورد سمع قرار گرفت.

جهت اندازه‌گیری فشار خون، بازوبند فشارسنج را به دور قاعده دم اسب بسته و با اولین صدایی که در گوش شنیده می‌شود، نشان دهنده فشار سیستولی یا ماکزیمم است. تخلیه باد فشار سنج به آرامی ادامه می‌یابد و سطح جیوه یا عقربه نیز پایین می‌آید، زمانی که دیگر صدای واضحی شنیده نمی‌شود یا صدا خفیف و کم قطع می‌شود، نقطه قطع صدا نشان دهنده فشار دیاستولی یا حداقل است. اثرات آرامبخشی، شل شدگی عضلانی و دیگر اثرات جانبی دارو تا ۶ ساعت پس از تزریق مشاهده و ثبت گردید. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل توسط آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA) و آزمون اندازه‌های تکراری (repeated measurement) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

دقایقی بعد از تزریق، علایم تضعیف عمومی به تدریج ظاهر گردید به طوری‌که ۴ تا ۸ دقیقه پس از تزریق، علایم تضعیف سیستم اعصاب مرکزی را با شل شدن عضلات گردن، پایین آمدن سر و شل شدن لب پایین نشان دادند. علائم بالینی نشان می‌دهد که این دارو نیز همانند سایر داروهای آنالژژیک نارکوتیکی سریع‌الاثر می‌باشد. علایم شدیدتر تضعیف عمومی

آزادسازی سروتونین می‌شود. بسیاری از مواد مخدر برای کنترل درد در دسترس می‌باشد و تکنیک‌های متفاوتی برای رسیدن به حداکثر اثرات آن وجود دارد که یکی از آنها استفاده ترکیبی مواد مخدر و آرامبخش برای کنترل درد می‌باشد. این امر موجب افزایش اثر ضد درد یا هم‌افزایی (سینرژیستی) و کاهش عوارض جانبی هر یک از داروها به تنهایی یا استفاده از دوزهای پایین‌تر از هر یک می‌باشد (۱۳).

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثرات توامان ترامادول به عنوان یک داروی آگونیست برای گیرنده‌های مو (μ) اویپوئید به همراه آسپرومازین می‌باشد و اینکه می‌توان با کاهش مقدار هر کدام از این داروها و توام کردن آنها با یکدیگر به یک بی‌دردی و آرام‌بخشی مناسب که معایب هر کدام به تنهایی را نداشته باشد رسید و از طرفی محاسن کاربرد توام این دو دارو را داشته باشد دست یافت، ضمن اینکه در صورت میسر شدن اثرات بی‌دردی و آرام‌بخشی، آثار جانبی آن بر روی علایم حیاتی حیوان چگونه می‌باشد.

مواد و روش کار

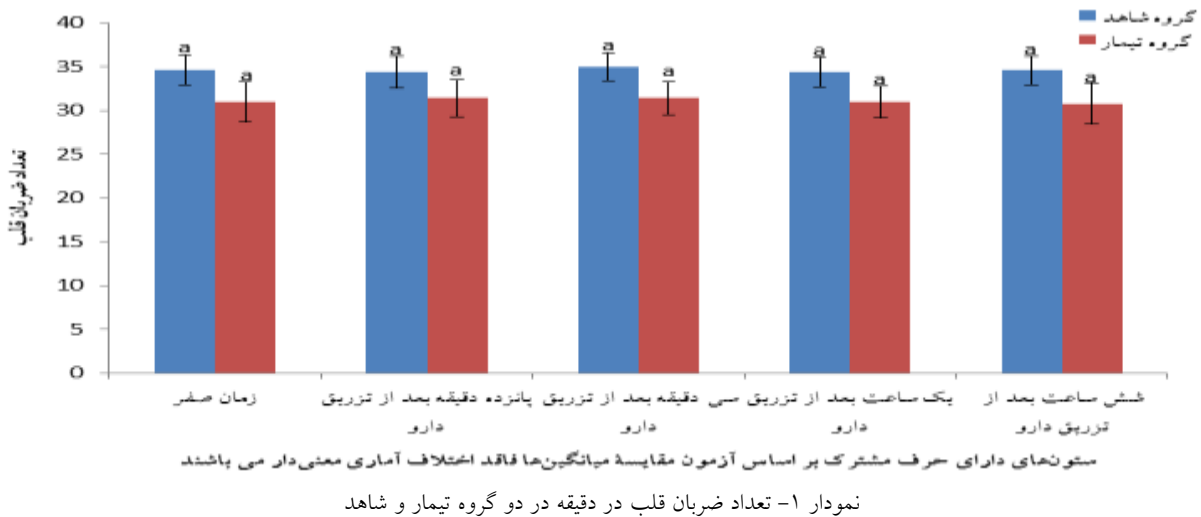
این مطالعه روی ۱۰ راس اسب سالم دوخون با سن بین ۲ تا ۸ سال و وزن بین ۲۵۰ تا ۳۵۰ کیلوگرم انجام شد. اسب‌ها به ۲ گروه ۵ راسی تیمار و شاهد تقسیم شدند. پارامترهای حیاتی همچون درجه حرارت، تعداد تنفس، ضربان قلب و فشار خون سیستول و دیاستول قبل از تزریق دارو در یک حالت طبیعی و آرام ثبت گردید. با توجه به مطالعات موجود در زمینه تجویز داخل وریدی ترامادول و آسپرومازین، ترکیب ترامادول با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (ساخت شرکت کاسپین تامین با نام تجاری ترامادیک) و آسپرومازین ۲٪ به میزان ۰/۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (ساخت شرکت آلفاسان هلند با نام تجاری Neurotranq) بصورت آهسته داخل وریدی (۴ میلی‌لیتر در دقیقه) تزریق گردید (۱۱) و (۷). همچنین به اسبان گروه شاهد، نرمال سالین به میزان ۱

ارزیابی اثرات بی‌دردی، آرام‌بخشی و بالینی ناشی از تزریق داروی ترامادول با آسرومازین در اسب

راست درد و گروه تیمار و شاهد، تغییر معنی‌داری نداشت و کاهش حرکات و یا کیفیت صداها در گروه تیمار پس از تزریق توامان ترامادول با آسپرومازین تا پایان مدت مطالعه ثبت نگردید.

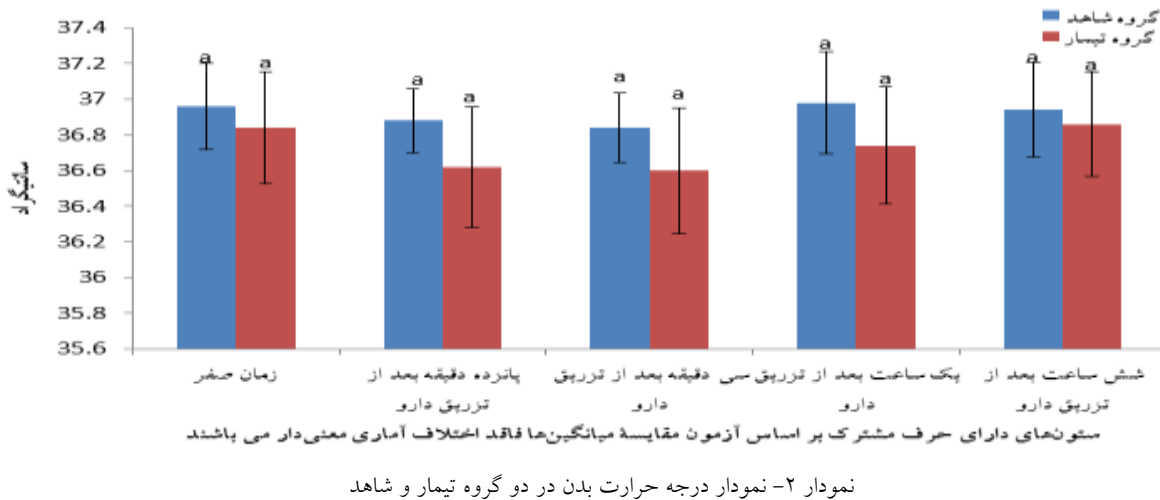
تعداد ضربان قلب در گروه تیمار، قبل از تزریق، به طور متوسط $31 \pm 2/2$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق به $31/4 \pm 2/08$ رسید و تا پایان مدت مشاهده، ثابت باقی ماند که این تغییرات نسبت به زمان‌های پس از تزریق با $P < 0/05$ معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

مانند عدم تعادل در اسب‌ها مشاهده نشد. تزریق ترامادول با دوز ۱ میلی‌گرم با آسپرومازین ۲٪ به میزان ۰/۰۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت آهسته داخل وریدی باعث ایجاد بی‌دردی در قسمت خلفی در این اسب‌ها نگردید اما اثرات آرام‌بخشی آن در اسب‌های مورد مطالعه بین ۴۵ دقیقه تا ۷۵ دقیقه پس از تزریق توامان ترامادول با آسپرومازین ثبت گردید. حرکات دستگاه گوارش و صدای روده‌ها در سمت چپ و



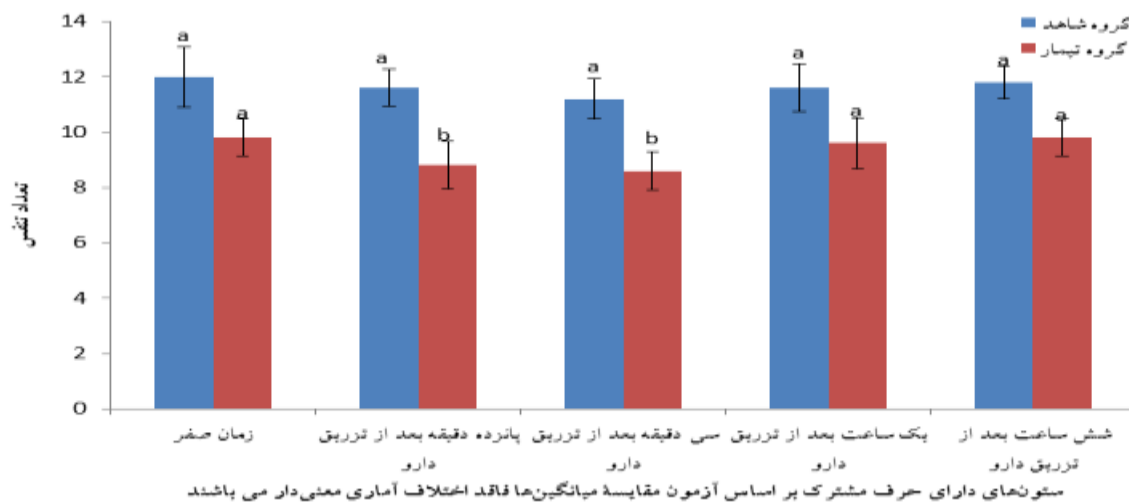
مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۲).

درجه حرارت بدن نیز به طور متوسط در اسب‌های گروه تیمار قبل از تزریق $36/84 \pm 0/3$ ثبت گردید که پس از تزریق دارو تا پایان مدت مشاهده ثابت باقی ماند و در



پس از تزریق دارو به $9/6 \pm 0/9$ رسید که این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود و تعداد تنفس تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند (نمودار ۳).

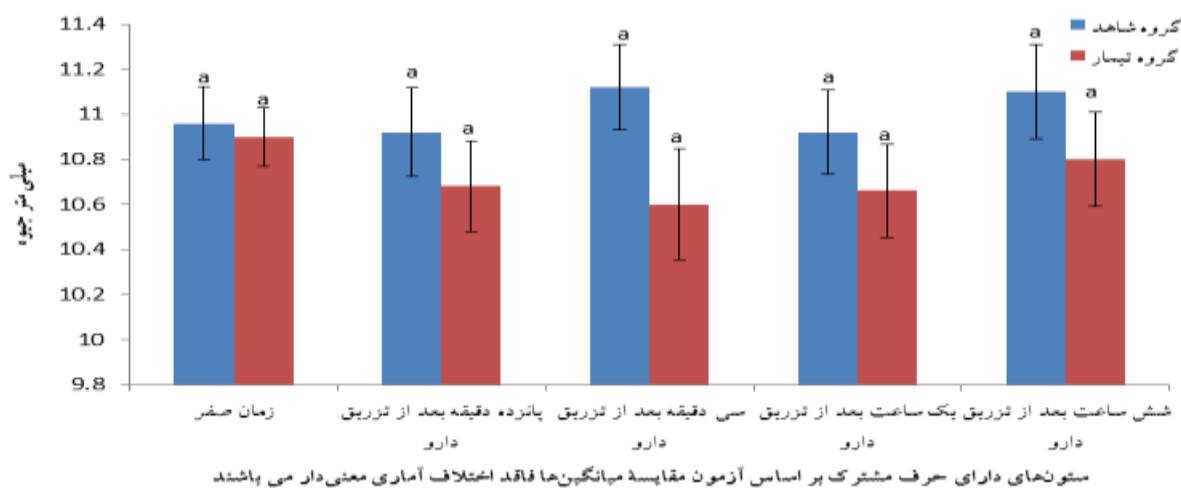
تعداد تنفس در اسب‌های گروه تیمار قبل از تزریق از $9/8 \pm 0/6$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق دارو به $8/8 \pm 0/6$ رسید و پس از ۳۰ دقیقه به $8/6 \pm 0/6$ رسید که این تغییرات از نظر آماری $P < 0/05$ معنی دار بود. تعداد تنفس ۶۰ دقیقه



نمودار ۳- نمودار تعداد تنفس در گروه تیمار و شاهد

$10/68$ و در گروه شاهد $10/92 \pm 0/19$ میلی‌متر جیوه رسید که تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند و در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری وجود نداشت (نمودار ۴).

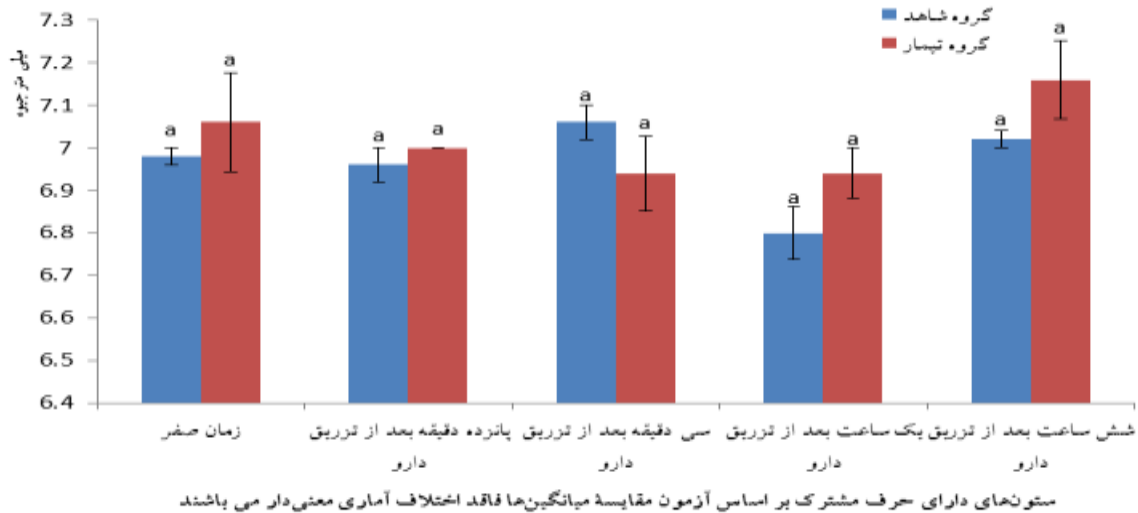
میانگین فشار خون سیستولی در زمان صفر در گروه تیمار $10/9 \pm 0/13$ و در گروه شاهد $10/96 \pm 0/16$ میلی‌متر جیوه بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق در گروه تیمار به $10/2 \pm 0/2$



نمودار ۴- فشار خون سیستولی در دو گروه تیمار و شاهد

در گروه شاهد $6/96 \pm 0/04$ میلی‌متر جیوه رسید که تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند و در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۵).

میانگین فشار خون دیاستولی در زمان صفر در گروه تیمار $7/06 \pm 0/11$ و در گروه شاهد $6/98 \pm 0/02$ میلی‌متر جیوه بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق در گروه تیمار به $7 \pm 0/0$ و



نمودار ۵- فشار خون دیاستولی در دو گروه تیمار و شاهد

pill و همکاران، (۲۰۱۱)، تزریق ترامادول به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن سبب عوارضی همچون لرزش عضلانی، عدم تعادل، چشمک زدن، خمیازه کشیدن و بیرون آوردن زبان شد که در مطالعه حاضر مصرف توامان ترامادول - آسپرومازین اثرات سوء حاصل از تزریق ترامادول دیده نشد (۹).

تعداد تنفس در اسب‌های گروه تیمار قبل از تزریق از $9/8 \pm 0/6$ بود که این تغییرات تا پایان دوره مشاهده ثابت باقی ماند و از نظر آماری معنی‌دار نبود. ترامادول، یک آگونیست برای گیرنده‌های مو (μ) اویپوئید است که باعث جلوگیری از بازجذب نورآدرنالین و افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود و در مقایسه با دیگر آگونیست‌های گیرنده μ مانند مورفین و کدئین دپرسیون تنفسی با ترامادول کمتر دیده شده است (۱۳).

در مطالعه حاضر تعداد ضربان قلب در گروه تیمار قبل از تزریق به طور متوسط $31 \pm 2/2$ بود که ۱۵ دقیقه پس از تزریق به $31/4 \pm 2/08$ رسید و تا پایان مدت مشاهده، ثابت باقی ماند که

بحث

مصرف مواد مخدر بطور گسترده در تکنیک‌های ضد درد برای درمان درد بعد از اعمال جراحی استفاده می‌شود. داروهای مخدری علی‌رغم فراهم کردن بی‌دردی عالی، دارای عوارض جانبی نامطلوبی مانند دپرسیون تنفسی و اثرات قلبی می‌باشند (۱۰).

عقیده بر آن است که تجمع او - دیس متیل ترامادول O- (DSMT) همراه با دیگر مسیره‌های عمل برای ترامادول، می‌تواند بیدردی ایجاد کند اما نتایج این مطالعه هیچ تأثیری بی‌دردی را در اسب‌های گروه تیمار نشان نداد. احتمال بر این است که عدم بی‌دردی ممکن است به دلیل دوز دارو و روش تجویز آن باشد (۳).

در مطالعه حاضر تزریق توامان ترامادول - آسپرومازین باعث ایجاد حالت آرام بخشی نسبی گردید. پایین آمدن سر و شل شدن لب پایین مشهود بود. علائم شدیدتر تضعیف عمومی مانند عدم تعادل در اسب‌ها مشاهده نگردید. در مطالعه Jong

مصرف مسکن‌های اپیوئیدی پس از عمل شده و از بروز اثرات جانبی دارو می‌کاهد.

فهرست منابع

- تقی نژاد، ح.، سهرابی، ر.، مهکی، ب. (۱۳۸۵): مقایسه ی تاثیر پتیدین هیدروکلراید با دیکلوفناک سدیم (دیکلن) بر شدت درد پس از زایمان، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ۴(۴):۷-۱۲.
- جبل عاملی، م.، آرام، ش.، شهبازی، م. (۱۳۹۰): مقایسه تاثیر پتیدین داخل بینی با پتیدین وریدی جهت تسکین درد پس از عمل جراحی سزارین، مجله تحقیقات علوم پزشکی زاهدان، ۱۳(۶):۸-۱۲.
- Carregaro, A.B., Freitas, G.C., Ribeiro, M.H., Xavier, N.V., Doria, R.G. (2014): Physiological and analgesic effects of continuous rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide induced carpal synovitis. *Vet Res.* 20:966.
- Dixon, M.J., Robertson, S.A., Tylor, P.M. (2002): A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats ". *Res Vet Sci.* 72(3):205-10.
- Dhanjal, J.K., Wilson, D.V., Robinson, E., Tobin, T.T., Dirikolu, L. (2009): Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. *Vet Anaesth Analg.* 36(6):581-90.
- Evangelista, M.C., Silva, R.A., Cardozo, L.B., Marcia A.P., Kahvegian, Rossetto, C.T. Matera, M.J., Fantoni, D.T. (2014): Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet. Res.* 15:10:252.
- Franco, L.G., Duque Moreno, J.C., Teixeira Neto, A.R., Souza, M.C. (2014): Tramadol effects on clinical variables and the mechanical nociceptive threshold in horses. *Cienc. Rural.* 44 (3):517.

این تغییرات نسبت به زمان‌های پس از تزریق با $P < 0/05$ معنی‌دار نبود که نتایج حاصل با نتایج Osterioh و همکاران، ۱۹۷۸ و Dhanjal و همکاران، ۲۰۰۹ همخوانی دارد (۱۲ و ۴). همچنین Evangelista و همکاران، نشان دادند که تجویز داخل عضلانی ترامادول در دزهای ۲ mg/kg و ۴ mg/kg تاثیر بر سیستم قلبی عروقی و پارامترهای فیزیولوژیکی در گربه نداشت (۶). در حالیکه در مطالعه Monteiro و همکاران، مصرف توامان ترامادول داخل وریدی (۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و آسپرومازین (۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) در سگ سبب کاهش تعداد ضربان قلب شد که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی ندارد که این عدم همخوانی احتمالاً به دلیل دوز مصرفی ترامادول می‌باشد (۱۱). همچنین دمای سطح بدن در بین دو گروه تیمار و شاهد در زمان‌های مختلف اختلاف معنی‌داری را نشان نداد که نتایج حاصل با نتایج Udegbunam و همکاران، همخوانی داشت (۱۵). حرکات دستگاه گوارش در دو گروه تیمار و شاهد تغییر معنی‌داری نداشت و کاهش حرکات در گروه تیمار پس از تزریق توامان ترامادول با آسپرومازین تا پایان مدت مطالعه مشاهده نگردید که نتایج حاصل با نتایج Carregaro و همکاران، Guedes و همکاران، همخوانی داشت (۸ و ۳). در حالیکه در مطالعه Franco و همکاران و مطالعه Dhanjal و همکاران کاهش گذرا در حرکت دستگاه گوارش دیده شد که بدلیل نقش ترامادول از طریق تاثیر مستقیم آن بر شبکه میانتریکی توسط مدولاسیون مرکزی از طریق درد و یا توسط مکانیسم‌های انتقال دهنده‌های عصبی مونوآمینرژیک مغز مربوط می‌شود که این عدم همخوانی احتمالاً به دلیل دوز مصرفی ترامادول می‌باشد (۷ و ۵). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف ترامادول با دز ۱ mg/kg و آسپرومازین به میزان ۰/۰۵ mg/kg سریع الاثر می‌باشد و آرامبخشی مناسبی را در حیوان ایجاد می‌کند و مصرف توامان ترامادول با آسپرومازین سبب کاهش نیاز به

8. Guedes A.G., Matthews N.S., Hood D.M. (2012): Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. *Am. J. Vet. Res.* 73 (5):610-619.
9. Jong-pil, S., Won-gyun, S., Sujin, G. (2010): Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. *Vet. Sci.* 12(3): 281-286
10. Leblanc, P.H., Eberhart, S.W. (1990): Cardiopulmonary effects epidurally administered xylazine in the horse. *Equine. Vet. J.* 22(6):389-391.
11. Monteiro, E.R., Rodrigues Junior, A., Hemir Martins Quirilos, H.M., Assis, Campagnol, D., Quitzan, J.G. (2009): Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 36:25-33.
12. Osterioh, G., Friderichs, E., (1978): General pharmacological studies on tramadol, a potent analgetic agent. *Arzneimittelforschung.* 28(1):135-151.
13. Raffa, R.B., Friderichs, E., Reimann, W., Shank, R.P., Codd, E.E., Vaught, J.L., (1992): Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J.Pharmacol. Exp.Ther.* 260:275-285.
14. Singh, S. (1997). Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Can, J. Vet. Res.* 61(2):99-107.
15. Udegbonam, R.I., Onuba, A.C., Okorie-Kanu, C., Anyanwu, M.U., Levi Ifeanyi, O. (2015): Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy. *Comp.Clin. Path.* 24(4):783-790.