

## ارزیابی اثرات دوکساپرام بر پارامترهای قلبی - تنفسی و کیفیت بازگشت از بیهوشی القا و نگهداری شده با پروپوفول در سگ

سروش سابیزا<sup>۱\*</sup>، هادی نداف<sup>۲</sup>، علی بنی‌آدم<sup>۳</sup> و بهمن مصلی‌نژاد<sup>۲</sup>

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۲۶

### چکیده

بسیاری از عوارض جراحی و مرگ در طول مدت زمان بازگشت از بیهوشی است. تسریع کارآمد در روند بازگشت از بیهوشی به دلیل بازگشت سریع به شرایط فیزیولوژیک منجر به کاهش این عوارض می‌شود. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثرات دوکساپرام بر پارامترهای قلبی - تنفسی و کیفیت بازگشت از بیهوشی با پروپوفول در سگ بود. دوازده قلاده سگ نر به دو گروه کنترل و درمان تقسیم شدند. در ابتدا آرام‌بخشی همه‌ی سگ‌ها با استفاده از داروی آسپرومازین انجام شد. سی دقیقه بعد، بیهوشی با استفاده از تیتراسیون پروپوفول القا و به مدت ۳۰ دقیقه با استفاده از پروپوفول نگه داشته شد. بلافاصله پس از قطع داروی پروپوفول، ۲ mg/kg دوکساپرام در گروه درمان و سالین هم حجم با دوکساپرام در گروه کنترل از طریق داخل وریدی تجویز شد. ضربان قلب، تعداد تنفس، درجه‌ی حرارت مقعدی، میزان کربن دی‌اکسید انتهای بازدم، درصد اشباع اکسیژن و فشار خون غیرمستقیم در ۳۰ دقیقه پس از تزریق آرام‌بخش در بازه‌های زمانی ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ دقیقه پس از القای بیهوشی و بعد از بازگشت کامل از بیهوشی اندازه‌گیری و همچنین، زمان برداشت لوله‌ی نای، زمان اولین بلند کردن سر، زمان خوابیدن روی جناغ و طول بازگشت از بیهوشی امتیازبندی شدند. طبق نتایج حاصل دوکساپرام، بازگشت از بیهوشی را بهبود بخشید و حدود ۳۰ دقیقه تسریع نمود ( $P < 0.05$ ). دیگر پارامترهای کیفیت بیهوشی به طور قابل توجهی در گروه درمان بالا بود ( $P < 0.05$ ). ضربان قلب و فشار خون به طور قابل توجهی پس از تزریق دوکساپرام در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ( $P < 0.05$ ), در حالی که میزان کربن دی‌اکسید انتهای بازدم کاهش یافت. نتایج این مطالعه نشان داد که دوکساپرام روند بازگشت از بیهوشی با پروپوفول را با کیفیتی مطلوب در سگ تسریع می‌بخشد.

کلمات کلیدی: دوکساپرام، پروپوفول، بازگشت از بیهوشی، سگ

### مقدمه

آخرین بخش از یک بیهوشی است. این فرآیند زمانی آغاز می‌شود که تجویز ماده یا مواد بیهوش کننده متوقف شود (Brodbelt et al. 2008, Welsh 2013). ریکاوری اغلب مورد توجه قرار نمی‌گیرد و بسیاری از مشکلات را حتی در بیماران جوان و سالم به وجود می‌آورد (Brodbelt et al. 2008). بسیاری از مشکلات پس از جراحی و مرگ در مرحله‌ی ریکاوری بیهوشی است (Brodbelt et al. 2008, Welsh 2013).

بیهوشی عمومی یک کمای بازگشت‌پذیر است که با تجویز داروهای وریدی یا استنشاقی القا و ادامه می‌یابد (Brown et al. 2011). بازگشت از بیهوشی عمومی (ریکاوری)<sup>۱</sup> با پاک‌سازی داروهای بیهوشی از بدن امکان‌پذیر است. زمان بازگشت از بیهوشی بنا به بسیاری از فاکتورها از قبیل طبیعت بیمار، طول زمان جراحی، سن، شرایط فیزیکی و وضعیت بدنی بیمار قابل پیش‌بینی نیست (Brown et al. 2011). ریکاوری یک بخش مهم و

\* دانش‌آموخته‌ی دکترای تخصصی جراحی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

E-mail: s-sabiza@phdstu.scu.ac.ir (نویسنده‌ی مسئول)

<sup>۲</sup> استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

<sup>۳</sup> دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

دوکسپرام بتواند ریکاوری بیهوشی با پروپوفول را در سگ تسریع بخشد و از این درگاه بتوان در موارد ریکاوری تأخیری از آن بهره گرفت.

### مواد و روش کار

این مطالعه روی ۱۲ قلابه سگ نر بالغ از نژاد مخلوط با میانگین وزن  $20/4 \pm 2/6$  کیلوگرم و محدوده سنی ۲-۱ سال انجام شد. تمامی حیوانات به شکل تصادفی به دو گروه مساوی کنترل (دریافت کننده نرمال سالین) و گروه درمان (دریافت کننده دوکسپرام) دسته‌بندی شدند. حیوانات از ۱۲ ساعت قبل از آزمایش، پرهیز غذایی داده شدند ولی تا حدود ۲ ساعت مانده به شروع آزمایش، امکان استفاده از آب برای آنها فراهم بود. در روز آزمایش و به منظور پیش‌بیهوشی، از داروی آرام‌بخش آسپرومازین<sup>۱</sup> ۱ درصد به صورت عضلانی در گروه عضلات نیم‌غشایی/نیم‌وتری<sup>۲</sup> با دوز  $0/1 \text{ mg/kg}$  استفاده شد (Tranquilli et al. 2013). لازم به ذکر است برای تمامی سگ‌ها به طور یکسان با استفاده از سالین حجم نهایی به میزان ۱ میلی‌لیتر تنظیم شد. سی دقیقه پس از تزریق آسپرومازین به عنوان زمان پایه در نظر گرفته شد و در این زمان امتیازدهی به کیفیت آرام‌بخشی بر اساس جدول ۱ انجام شد (Mair et al. 2009). سپس، یک آنژیوکت با شماره‌ی ۲۰ در ورید سفالیک دست چپ تمامی حیوانات نصب گردید. پس از گذشت ۱۰ دقیقه (۴۰ دقیقه پس از تزریق آرام‌بخش)، بیهوشی در تمامی سگ‌ها به صورت تیتراسیون پروپوفول<sup>۳</sup> در ورید سفالیک با دوز  $4 \text{ mg/kg}$  در مدت زمان ۲۰ ثانیه (Tranquilli et al. 2013)، القا گردید. سپس به منظور وجود راه هوایی، اقدام به استقرار لوله‌ی نایی در حیوانات شد. پس از لوله‌گذاری حیوانات از هوای اتاق تنفس کردند. کیفیت القا نیز بر اساس جدول ۱ امتیازدهی شد (Muir et al.

تأخیری از بیهوشی می‌تواند منجر به نارسایی قلبی، کبدی و کلیوی شود که تمامی این موارد می‌تواند ریشه در ناکافی بودن عملکرد سیستم تنفسی داشته باشد (Tranquilli et al. 2013). لذا، تسریع در روند بازگشت از بیهوشی به واسطه‌ی بازگشت شرایط فیزیولوژیک بدن منجر به کاهش بروز مشکلات می‌شود. در حال حاضر تحقیقات فراوانی وجود دارد که هدف از آنها یافتن دارویی مناسب جهت کاهش زمان بازگشت از بیهوشی و بهبود کیفیت آن بوده است (Brodbelt et al. 2008, Brown et al. 2011, Tranquilli et al. 2013, Welsh 2013). دوکسپرام، یک محرک غیرانتخابی سیستم اعصاب مرکزی است که مستقیماً بر مرکز تنفس در ساقه-ی مغز اثر کرده و همچنین کمورسپتورهای کاروتید و کمان آئورتی را نیز تحریک می‌کند (Wu et al. 2006, Zapata and Hofmeister 2013). در دامپزشکی از این دارو جهت تحریک سیستم تنفسی و بهبود فعالیت عملکردی حنجره استفاده می‌شود (Papich 2013). در مطالعات متعددی تسریع ریکاوری بیهوشی با تیوپنتال، هالوتان و آرام‌بخشی با آسپرومازین در سگ به دنبال تجویز وریدی دوکسپرام تأیید شده است (Zapata and Hofmeister 2013, Evers et al. 1965, Roy and Stullken 1981, Hatch et al. 1985). از طرف دیگر، پروپوفول یک داروی بیهوشی کوتاه اثر است که به وفور به منظور القا و نگهداری بیهوشی در پزشکی و دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Tranquilli et al. 2013). علیرغم کوتاه اثر بودن پروپوفول، محققین آن مطالعه، در مواردی بازگشت تأخیری از بیهوشی با پروپوفول را مشاهده نموده‌اند. بر اساس جستجوهای به عمل آمده، هیچ گونه مطالعه‌ی منتشر شده‌ای به بررسی اثرات دوکسپرام بر روند بازگشت از بیهوشی با پروپوفول در سگ نپرداخته است. با توجه به مطالب عنوان شده، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی اثرات دوکسپرام بر پارامترهای قلبی-ریوی و کیفیت بازگشت از بیهوشی با پروپوفول در سگ می‌باشد. فرض بر این است که

1- Neurotranq, alfasan, Netherland.

2- Semi membranous/semi tendinosis

3- Claris Lifesciences Limited, India

۱۸/۵ cm) در بالای مفصل خرگوشی سمت چپ در موقعیت شریان قدامی درشت نی قرار گرفت. همچنین ارزیابی درد به منظور ارزیابی عمق بیهوشی در زمان‌های ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ پس از القای بیهوشی انجام شد. یک پنس خونبند روچستر- پن ۱۰ سانتی‌متری برای اعمال فشار روی بند دوم انگشت وسط پای سمت چپ به مدت ۳۰ ثانیه و یا تا زمان عقب کشیدن پا توسط حیوان، مورد استفاده قرار گرفت. امتیازدهی به درد بر اساس جدول ۱ انجام شد (Muir et al. 2009). همچنین زمان خارج کردن لوله‌ی نایی (از زمان قطع داروی بیهوشی تا بازگشت رفلکس بلع)، زمان بلند کردن سر برای اولین بار، زمان قرار گرفتن روی سینه و زمان ایستادن (از زمان پایان تزریق دارو) بر حسب دقیقه ثبت شد (Andolfatto and Willman 2011). کیفیت ریکاوری نیز مطابق با جدول ۱ ثبت شده و امتیاز دهی شد (Muir et al. 2009). در پایان، تمامی داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. آزمون تی مستقل<sup>۴</sup> برای مقایسه‌ی داده‌های پارامتریک بین دو گروه، آزمون مان ویتنی<sup>۵</sup> برای مقایسه‌ی داده‌های غیرپارامتریک بین دو گروه و آزمون آنالیز واریانس با قابلیت تکرارپذیری<sup>۶</sup> در مورد تفاوت درون گروه‌ها استفاده گردید. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه گردید و مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

۲۰۰۹). سپس به منظور نگهداری بیهوشی از پروپوفول به صورت تزریق مداوم وریدی<sup>۱</sup> از طریق میکروست (۱ml=۶۰ قطره) متصل شده به آنژیوکت با دوز ۲ mg/kg/min (Tranquilli et al. 2013) استفاده شد. پروپوفول و میکروست تزریق با استفاده از سرم دکستروز ۵ درصد با غلظت ۲mg/ml رقیق گردید (Tranquilli et al. 2013). سی دقیقه پس از القای بیهوشی، تزریق پروپوفول قطع گردید. بلافاصله پس از قطع پروپوفول، در گروه آزمایش، دوکساپرام هیدروکلراید ۲ درصد<sup>۲</sup> با دوز ۲mg/kg (Tranquilli et al. 2013)، به صورت وریدی تزریق گردید. در گروه کنترل نیز، نرمال سالین با حجمی معادل دوکساپرام محاسبه و به صورت وریدی تزریق شد. به منظور ارزیابی اثرات دوکساپرام، در هر دو گروه، درجه‌ی حرارت مقعدی، تعداد تنفس، ضربان قلب، میانگین فشار خون غیرمستقیم شریانی، درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن (SPO<sub>2</sub>) و میزان دی‌اکسیدکربن انتهای بازدم (ETco<sub>2</sub>) توسط دستگاه مانیتورینگ<sup>۳</sup> ثبت گردید. تمامی پارامترها در زمان‌های پایه (۳۰ دقیقه پس از تزریق آرام‌بخش)، ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ دقیقه پس از القای بیهوشی و همچنین در زمان پس از ریکاوری کامل (راه رفتن عادی حیوان) ثبت شدند. پراب پالس اکسی‌متر دستگاه مانیتورینگ (برای اندازه‌گیری ضربان قلب و SPO<sub>2</sub>) در مدت زمان بیهوشی (القا تا ۳۰ دقیقه بعد) به زبان حیوان و در دیگر زمان‌ها به پرده بین انگشتان دست حیوان اتصال داشت. کپنوگراف دستگاه مانیتورینگ (برای اندازه‌گیری تعداد تنفس و ETco<sub>2</sub>) در مدت زمان بیهوشی (القا تا ۳۰ دقیقه بعد) به لوله‌ی نایی حیوان و در دیگر زمان‌ها به یک ماسک صورت تعبیه شده در اطرف پوزه‌ی حیوان اتصال داشت. به منظور اندازه‌گیری فشار غیرمستقیم خون، یک کاف (عرض کاف: ۴cm - طول قسمت bladder: ۸/۵ cm، طول کلی کاف:

4- independent sample t test  
5- Man-witny  
6- Repeated measures ANOVA

1- Constant Rate Infusion  
2- Amdipharm Mercury Company Limited "AMCo", UK  
3- PM-9000-2, Burtons, UK

جدول ۱: نحوه‌ی امتیازبندی شاخص‌های کیفیت آرامبخشی، القا و لوله‌گذاری، درد و عمق بیهوشی و ریکاوری در سگ

پارامتر	امتیاز	شاخص
کیفیت آرامبخشی	۰	بدون آرامبخشی
	۱	ملايم: حيوان آرام‌تر از قبل بود ولی هنوز فعال و هوشیار بود
	۲	متوسط: حيوان ساکت بود، نسبت به حرکت بی‌میل بوده و احتمالاً آتاکسی داشت ولی می‌توانست راه برود
کیفیت القا و لوله‌گذاری	۳	آرامبخشی عمیق: حیوان قادر به ایستادن نبود و زمین‌گیر می‌شد
	۱	فاقد تظاهرات خارجی هیجان، خوابیدن به پهلو بلافاصله بعد از تزریق، شلی عضلانی مطلوب و لوله‌گذاری بدون اشکال بعد از اتمام تزریق دارو
	۲	تظاهرات خفیف هیجان، اندکی تقلا و لوله‌گذاری با اندکی اشکال
ارزیابی درد و عمق بیهوشی	۳	جنب و جوش حیوان، هیجان واضح، سر و صدا، دفع ادرار و مدفوع و لوله‌گذاری دشوار و یا عدم موفقیت در لوله‌گذاری
	۰	عدم پاسخ
	۱	حرکت ضعیف و کم
کیفیت ریکاوری	۲	عقب کشیدن اندام
	۳	عقب کشیدن اندام همراه با بلند کردن سر
	۱	خوابیدن روی جناغ با حداقل تقلا و یا بدون تقلا و نیز ایستادن و راه رفتن بدون مشکل و یا با حداقل اشکال
کیفیت ریکاوری	۲	مقداری تقلا، نیاز به کمک جهت خوابیدن روی جناغ و ایستادن، پاسخ به تحریکات بیرونی، ساکت شدن حیوان بعد از خوابیدن روی جناغ
	۳	تقلا برای مدت طولانی، عدم توانایی در خوابیدن روی جناغ و مشکل در ماندن در حالت خوابیده روی جناغ و ایستاده، افزایش جنب و جوش و دست و پا زدن و تقلا به مدت طولانی در هنگام کمک به حیوان

## نتایج

دریافت کننده‌ی دوکسپرام، به آرامی و بدون علائم ناخوشایند بود، هر چند نسبت به زمان قبل از بیهوشی بسیار فعال‌تر و جنب و جوش بیشتری داشتند که این برانگیختگی بعد از بازگشت از بیهوشی فقط در دو مورد از سگ‌های گروه درمان مشاهده شد. در ارزیابی درد و عمق بیهوشی، تنها اختلاف معنی‌دار مشاهده شده در زمان ۳۰ دقیقه پس از القای بیهوشی (بلافاصله بعد از تزریق دوکسپرام یا نرمال سالین) گزارش گردید که وجود درد در گروه درمان امتیاز بیشتری را نسبت به گروه کنترل به خود اختصاص داد ( $P < 0/05$ ). میانگین  $\pm$  انحراف معیار پارامترهای درجه‌ی حرارت مقعدی، تعداد تنفس، ضربان قلب، میانگین فشار خون غیرمستقیم شریانی، درصد اشباع هموگلوبین با اکسیژن ( $SpO_2$ ) و میزان دی‌اکسیدکربن

میانگین  $\pm$  انحراف معیار کیفیت آرام‌بخشی، القای بیهوشی، ریکاوری و عمق بیهوشی و همچنین زمان‌های برداشت لوله‌ی نایی، بلند کردن سر برای اولین بار، نشستن روی جناغ و ریکاوری کامل در جداول ۲ و ۳ نشان داده شده است. تغییرات امتیازدهی به کیفیت آرام‌بخشی و القای بیهوشی بیان‌گر اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه نبود ( $P > 0/05$ ). این در حالی است که کیفیت ریکاوری در گروه درمان امتیاز کمتری (امتیاز کم‌تر = کیفیت بهتر) به خود اختصاص داد ( $P < 0/05$ ). زمان برداشت لوله‌ی نایی، بلند کردن سر برای اولین بار، نشستن روی جناغ و ریکاوری کامل در گروه درمان نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). بازگشت از بیهوشی تمامی سگ‌های

۵۰ دقیقه پس از القای بیهوشی در تمامی زمان‌های دیگر معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). تعداد تنفس و  $ETCO_2$  در زمان-های ۳۰، ۴۰ و ۵۰ پس از القای بیهوشی و همچنین در زمان بعد از ریکاوری کامل در گروه درمان نسبت به کنترل افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ). این افزایش تعداد تنفس نیز در زمان بعد از ریکاوری کامل نسبت به زمان پایه در گروه درمان معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ), در حالی که در گروه کنترل بیان‌گر تفاوت آماری معنی‌داری نبود. ارزیابی درجه‌ی حرارت مقعدی، هیچ گونه تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ( $P > 0/05$ ).

بازدمی ( $ETCO_2$ ) در جدول ۴ و ۵ نشان داده شده است. آنالیز آماری داده‌ها بیان‌گر افزایش معنی‌دار ضربان قلب در گروه درمان نسبت به گروه کنترل در زمان‌های ۳۰ و ۴۰ دقیقه پس از القای بیهوشی و همچنین در زمان بعد از ریکاوری کامل بود ( $P < 0/05$ ). پس از تجویز دوکسپرام در گروه درمان ضربان قلب در زمان‌های ۴۰ و ۵۰ دقیقه پس از القای بیهوشی و همچنین در زمان بعد از ریکاوری کامل نسبت به زمان پایه‌ی افزایش چشم‌گیری داشت ( $P < 0/05$ ). میانگین فشار خون غیرمستقیم در گروه درمان نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ). تغییرات درصد اشباع اکسیژن به جز در زمان

جدول ۲: میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارزیابی‌های کیفیت آرامبخشی، القا، ریکاوری و عمق بیهوشی در سگ‌های دریافت کننده‌ی دوکسپرام و سالین

پارامتر	گروه سالین	گروه دوکسپرام
کیفیت آرامبخشی	$2/7 \pm 0/5$	$2/5 \pm 0/5$
کیفیت القای بیهوشی و لوله گذاری	$1/0 \pm 0/0$	$1/0 \pm 0/0$
کیفیت ریکاوری	$2/2 \pm 0/4$	$1/0 \pm 0/0^*$
عمق بیهوشی (دقیقه پس از القای بیهوشی)	۵	۰
	۱۰	۰
	۲۰	۰
	۳۰	$1/3 \pm 0/5$
		$2/3 \pm 0/5^*$

علامت ستاره بیان‌گر وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه است ( $P < 0/05$ ).

جدول ۳: میانگین  $\pm$  انحراف معیار زمان‌های بازگشت رفلکس بلع، بلند کردن سر و نشستن روی جناغ برای اولین بار و همچنین ریکاوری کامل در سگ‌های دریافت کننده‌ی دوکسپرام و سالین

پارامتر	گروه سالین	گروه دوکسپرام
بازگشت رفلکس بلع و برداشت لوله نایبی (دقیقه)	$9/2 \pm 2/4$	$2/2 \pm 2/2^*$
بلند کردن سر برای اولین بار (دقیقه)	$11/2 \pm 1/2$	$7/2 \pm 2/5^*$
نشستن روی جناغ برای اولین بار (دقیقه)	$15/2 \pm 3/3$	$8/5 \pm 3/1^*$
ایستادن روی هر چهار اندام (ریکاوری کامل) (دقیقه) (دقیقه پس از القای بیهوشی)	$41/2 \pm 14/4$	$12/5 \pm 3/9^*$

علامت ستاره بیان‌گر وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه است ( $P < 0/05$ ).

جدول ۴: میانگین  $\pm$  انحراف معیار پارامترهای ضربان قلب، درصد اشباع اکسیژن و میانگین فشار خون در سگ‌های دریافت کننده‌ی دوکسپرام و سالین

پارامتر		ضربان قلب (تعداد/دقیقه)		درصد اشباع اکسیژن (%)		میانگین فشار خون (میلی متر جیوه)	
زمان/گروه	سالین	دوکسپرام	سالین	دوکسپرام	سالین	دوکسپرام	سالین
دقیقه پس از القای نیهوشی	پایه (a)	۸۲/۸ $\pm$ ۲۸/۰	۹۲/۳ $\pm$ ۱۵/۱	۹۴/۰ $\pm$ ۵/۶	۹۷/۵ $\pm$ ۱/۵	۸۶/۷ $\pm$ ۱۰/۹	۸۸/۷ $\pm$ ۱۴/۸
	۵ (b)	۹۱/۸ $\pm$ ۷/۰	۹۲/۸ $\pm$ ۱۴/۹	۹۲/۰ $\pm$ ۳/۲	۹۴/۷ $\pm$ ۳/۳	۸۳/۲ $\pm$ ۱۱/۸	۸۲/۵ $\pm$ ۱۲/۴
	۱۰ (c)	۹۳/۵ $\pm$ ۱۵/۰	۸۵/۸ $\pm$ ۱۰/۶	۹۱/۵ $\pm$ ۴/۹	۹۳/۸ $\pm$ ۱/۵	۸۴/۰ $\pm$ ۶/۹	۷۸/۷ $\pm$ ۱۴/۵
	۲۰ (d)	۸۷/۳ $\pm$ ۵/۶	۹۳/۳ $\pm$ ۲۰/۷	۹۴/۳ $\pm$ ۱/۲	۹۵/۲ $\pm$ ۲/۱	۷۲/۷ $\pm$ ۶/۶	۷۲/۸ $\pm$ ۱۱/۷
	۳۰ (e)	۹۵/۸ $\pm$ ۲۲/۷	*۱۲۹/۳ $\pm$ ۲۶/۲	۹۵/۰ $\pm$ ۳/۶	۹۷/۲ $\pm$ ۰/۸	۸۰/۷ $\pm$ ۱۵/۰	۸۵/۰ $\pm$ ۲۱/۷
	۴۰ (f)	۱۰۲/۷ $\pm$ ۱۷/۸	*۱۳۲/۷ $\pm$ ۲۰/۴	۹۶/۰ $\pm$ ۲/۷	۹۵/۷ $\pm$ ۲/۶	۸۳/۳ $\pm$ ۱۲/۵	*۱۰۹/۳ $\pm$ ۲۲/۷
	۵۰ (g)	۱۰۴/۲ $\pm$ ۳۰/۶	۱۲۶/۰ $\pm$ ۲۲/۷	۹۵/۵ $\pm$ ۲/۴	*۹۸/۳ $\pm$ ۱/۶	۷۱/۳ $\pm$ ۲۱/۳	*۱۰۸/۵ $\pm$ ۱۲/۰
بعد از ریکاوری (h)	۱۰۴/۲ $\pm$ ۲۱/۴	*۱۳۵/۰ $\pm$ ۱۱/۶	۹۶/۷ $\pm$ ۲/۲	۹۷/۲ $\pm$ ۲/۵	۸۶/۰ $\pm$ ۴/۹	*۱۱۵/۱ $\pm$ ۱۵/۷	

علامت ستاره بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه است ( $P < 0/05$ ).  
حروف بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین زمان‌های مورد مطالعه در هر گروه می‌باشد ( $P < 0/05$ ).

جدول ۵: میانگین  $\pm$  انحراف معیار پارامترهای تعداد تنفس، کربن دی اکسید انتهای بازدم و درجه‌ی حرارت مقعدی در سگ‌های دریافت کننده‌ی دوکسپرام و سالین

پارامتر		تعداد تنفس (تعداد/دقیقه)		کربن دی اکسید انتهای بازدم (میلی متر جیوه)		درجه حرارت مقعدی (سانتی گراد)	
زمان/گروه	سالین	دوکسپرام	سالین	دوکسپرام	سالین	دوکسپرام	سالین
دقیقه پس از القای نیهوشی	پایه (a)	۲۱/۸ $\pm$ ۳/۲	۲۱/۷ $\pm$ ۲/۳	۳۷/۳ $\pm$ ۲/۸	۳۷/۵ $\pm$ ۱/۴	۳۸/۰ $\pm$ ۰/۳	۳۸/۰ $\pm$ ۰/۳
	۵ (b)	۱۷/۸ $\pm$ ۴/۰	۱۸/۷ $\pm$ ۲/۷	۳۹/۰ $\pm$ ۲/۹	۴۰/۰ $\pm$ ۱/۱	۳۷/۸ $\pm$ ۰/۳	۳۷/۸ $\pm$ ۰/۲
	۱۰ (c)	۱۶/۲ $\pm$ ۲/۶	۱۷/۰ $\pm$ ۳/۰	۴۱/۸ $\pm$ ۲/۵	۴۲/۷ $\pm$ ۱/۴	۳۷/۸ $\pm$ ۰/۲	۳۷/۸ $\pm$ ۰/۲
	۲۰ (d)	۱۴/۸ $\pm$ ۲/۳	۱۵/۳ $\pm$ ۲/۷	۴۵/۳ $\pm$ ۰/۵	۴۴/۸ $\pm$ ۱/۵	۳۷/۵ $\pm$ ۰/۲	۳۷/۴ $\pm$ ۰/۳
	۳۰ (e)	۱۵/۲ $\pm$ ۲/۱	*۲۵/۵ $\pm$ ۲/۷	۴۵/۲ $\pm$ ۱/۶	*۳۷/۳ $\pm$ ۲/۵	۳۷/۴ $\pm$ ۰/۱	۳۷/۲ $\pm$ ۰/۳
	۴۰ (f)	۱۸/۵ $\pm$ ۲/۰	*۲۶/۷ $\pm$ ۲/۴	۴۲/۷ $\pm$ ۱/۴	*۳۳/۸ $\pm$ ۲/۹	۳۷/۲ $\pm$ ۰/۳	۳۷/۳ $\pm$ ۰/۷
	۵۰ (g)	۲۰/۲ $\pm$ ۳/۱	*۲۷/۰ $\pm$ ۲/۸	۳۹/۳ $\pm$ ۱/۲	*۳۲/۸ $\pm$ ۱/۰	۳۷/۰ $\pm$ ۰/۴	۳۷/۳ $\pm$ ۰/۷
بعد از ریکاوری (h)	۲۲/۰ $\pm$ ۳/۰	*۲۸/۳ $\pm$ ۲/۷	۳۷/۳ $\pm$ ۲/۰	*۳۲/۵ $\pm$ ۱/۶	۳۷/۳ $\pm$ ۰/۶	۳۷/۴ $\pm$ ۰/۶	

علامت ستاره بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه است ( $P < 0/05$ ).  
حروف بیانگر وجود تفاوت معنی دار بین زمان‌های مورد مطالعه در هر گروه می‌باشد ( $P < 0/05$ ).

## بحث

پایه و همچنین در مقایسه‌ی گروه درمان با کنترل افزایش چشم‌گیری داشت. همچنین فشار خون در گروه درمان، بعد از ریکاوری در مقایسه با زمان پایه افزایش یافت. این نتایج با مطالعات گذشته مبنی بر اثر دوکسپرام بر افزایش فشار خون و ضربان قلب هم‌خوانی دارد (Young and Taylor 1993, Yost 2006). افزایش فشار خون و ضربان قلب می‌تواند به دلیل اثر تحریکی دوکسپرام بر اعصاب مرکزی از جمله تحریک مرکز قلبی - عروقی در مغز باشد (Young and Taylor 1993, Yost 2006). از جمله عوارض گزارش شده‌ی دوکسپرام، افزایش ضربان قلب، آریتمی قلبی، افزایش فشار خون و برانگیختگی است (Kim et al. 2013, Wu et al. 2006). مهم‌ترین عارضه‌ی جانبی دوکسپرام، افزایش فشار خون است که می‌تواند خطر خون‌ریزی مغزی را افزایش دهد (Kim et al. 2006, Wu et al. 2013). با این وجود در بعضی مطالعات هیچ گونه تغییری در فشار خون در بیماران تحت تجویز دوکسپرام گزارش نشده است (Yost 2006, Laxenaire et al. 1986). اگر چه امتیازات یک دارو باید بر عوارض جانبی آن برتری داده شود، اما دوکسپرام در بیماران با وضعیت قلبی و فشار خون غیرطبیعی باید با احتیاط تجویز شود (Wang et al. 2015). در این مطالعه از یک روش غیر تهاجمی برای اندازه‌گیری میانگین فشار خون شریانی استفاده شد. اگر چه دقت کم‌تری نسبت به روش مستقیم اندازه‌گیری فشار خون دارد، به نظر می‌رسد روش غیرمستقیم برای اندازه‌گیری فشار خون، حساسیت و ویژگی بالایی داشته باشد (Meurs et al. 1996). خوشبختانه، هیپوکسی ( $SpO_2 < 90\%$ ) به جز در دو سگ از گروه کنترل در زمان‌های ۵ و ۱۰ دقیقه پس از القای بیهوشی مشاهده نشد. بلافاصله پس از تجویز دوکسپرام، تعداد تنفس در مقایسه با زمان پایه به طور معنی‌داری افزایش یافت و این تغییر در طول دوره‌ی ریکاوری و زمان بعد از ریکاوری کامل ادامه داشت ( $P < 0.05$ ). در

مهم‌ترین یافته‌ی این مطالعه این است که تجویز وریدی دوکسپرام به میزان  $2\text{mg/kg}$  در پایان بیهوشی سی دقیقه‌ای با پروپوفول، ریکاوری را حدوداً سی دقیقه تسریع و بهبود می‌بخشد. این یافته با مطالعات گذشته در مورد کاهش زمان ریکاوری با دیگر داروهای بیهوشی در پزشکی و دامپزشکی هم‌خوانی دارد (Wu et al. 2006, Zapata and Hofmeister 2013, Evers et al. 1965, Roy and Stullken 1981, Kim et al. 2013). جنس، محدوده‌ی وزن و سن در حیوانات مورد مطالعه، همچنین کیفیت آرام‌بخشی و القا و عمق بیهوشی بیان‌گر شرایط برابر هر دو گروه مورد مطالعه بود. تمامی سگ‌های دریافت کننده‌ی دوکسپرام، نسبت به گروه کنترل ریکاوری بهتری داشتند. این ریکاوری بهتر به طور معنی‌داری از طریق امتیاز بهتر ریکاوری و برداشت سریع‌تر لوله‌ی نایی، بلند کردن سریع‌تر سر برای اولین بار، خوابیدن سریع‌تر روی جناغ و مدت زمان کوتاه‌تر ریکاوری قابل تشخیص بود. این اثرات مشاهده شده از دوکسپرام ممکن است ناشی از ویژگی‌های تحریکی غیراختصاصی و گسترده‌ی اعصاب مرکزی باشد که در مطالعاتی از طریق ریکاوری سریع شاخص‌های دو طیفی مغزی<sup>۱</sup> (شاخصی برای ارزیابی عمق بیهوشی) مشخص شده است (Kim et al. 2013, Wang et al. 2015, Wu et al. 2006, Zapata and Hofmeister 2013). یک ریکاوری سریع همواره با یک کیفیت فیزیولوژیک مطلوب همراه نیست، در بعضی موارد ممکن است کیفیت ریکاوری کاهش یابد (Young and Taylor 1993). خوشبختانه، ریکاوری سریع در این مطالعه با امتیاز بهتر ریکاوری همراه بود. برانگیختگی، در دو سگ از گروه درمان مشاهده شد که شاید به دلیل اثرات دوکسپرام باشد (Kim et al. 2013, Wu et al. 2006). در این مطالعه، ضربان قلب پس از تجویز دوکسپرام در مقایسه با زمان

کردن آرام‌بخشی با آسپرومازین در سگ شده است (Zapata and Hofmeister 2013). از این رو، یک فنوتیازین (آسپرومازین) به عنوان آرام‌بخش انتخاب گردید تا از اثر مداخله‌گر احتمالی سایر آرام‌بخش‌ها بر نتایج مطالعه ممانعت گردد. در این پژوهش، بیهوشی وریدی تام<sup>1</sup> با تزریق مداوم وریدی پروپوفول انجام شد. تکنیک‌های بیهوشی وریدی تام بنا به دلایل متعددی از جمله ثبات همودینامیکی، بی‌دردی حین جراحی و ریکاوری ملایم در بیهوشی حیوانات کوچک قابل اعتماد و کاربردی است (Beths et al. 2001, Murrell et al. 2005, Raisis et al. 2007, Andreoni and Lynne 2009). با توجه به این که، هیچ مطالعه‌ای در طب دامپزشکی به بررسی اثرات دوکسپرام بر روند بازگشت از بیهوشی با پروپوفول در سگ نپرداخته است، تجویز وریدی دوکسپرام به منظور بررسی اثرات آن بر طول مدت و کیفیت ریکاوری مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز وریدی دوکسپرام با دوز ۲mg/kg در انتهای بیهوشی، روند بازگشت از بیهوشی با پروپوفول را با کیفیتی مطلوب در سگ تسریع می‌بخشد. شاید بتوان پس از انجام مطالعات بیشتر، این دارو را در موارد بازگشت تأخیری از بیهوشی مورد استفاده قرار داد.

هر دو گروه در طول دوره بیهوشی، ETco<sub>2</sub> نسبت به زمان پایه افزایش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). در این مطالعه، روند کاهش ETco<sub>2</sub> بعد از تجویز نرمال سالین یا دوکسپرام در هر دو گروه مشاهده شد. ETco<sub>2</sub> بعد از تجویز دوکسپرام در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). شاید روند کاهش ETco<sub>2</sub> بعد از تجویز وریدی دوکسپرام در این مطالعه به دلیل افزایش تعداد تنفس باشد. یافته‌های حاصل از تعداد تنفس و ETco<sub>2</sub> در این مطالعه با مطالعات گذشته هم‌خوانی دارد (Sreenan et al. 2001, Feldman et al. 2003, Takahashi et al. 2005). دوکسپرام کمورسپتورهای محیطی موجود در تنه‌ی کاروتید و آئورت و همچنین کمورسپتورهای موجود در ساقه‌ی مغز را فعال می‌کند و باعث افزایش عمق و تعداد تنفس می‌شود و ETco<sub>2</sub> را کاهش می‌دهد (Sreenan et al. 2001, Feldman et al. 2003, Takahashi et al. 2005). روند کاهش درجه‌ی حرارت مقعدی در هر دو گروه پس از تزریق آرام‌بخش مشاهده شد ولی هیچ گونه تفاوت آماری معنی‌داری بین هر دو گروه پس از تزریق نرمال سالین یا دوکسپرام وجود نداشت. شاید این روند کاهش درجه‌ی حرارت مقعدی به دلیل تجویز آسپرومازین در مرحله‌ی آرام‌بخشی باشد (Monteiro et al. 2008, Monteiro et al. 2009). دوکسپرام منجر به کاهش امتیاز آرام‌بخشی و سطحی‌تر

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل تأمین هزینه‌های مالی این اثر تقدیر و تشکر می‌نمایند.

## منابع

Andolfatto, G. and Willman, E. (2011). A prospective case series of single-syringe ketamine-propofol (ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults. *Academic Emergency Medicine*, 18(3): 237-245.

Andreoni, V. and Lynne Hughes, J.M. (2009). Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(6): 523-531.

1- Total IntraVenous Anesthesia (TIVA)



- Beths, T.; Glen, J.B.; Reid, J.; Monteiro, A.M. and Nolan, A.M. (2001). Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *The Veterinary Record*, 148(7): 198-203.
- Broadbelt, D.C.; Blissitt, K.J.; Hammond, R.A.; Neath, P.J.; Young, L.E.; Pfeiffer, D.U. and Wood, J.L. (2008). The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(5): 365-373.
- Brown, E.N.; Solt, K.; Cotten, J.F.; Chemali, J.J. and Debros, F.M. (2011). Reversal of general anesthesia by administration of methylphenidate, amphetamine, modafinil, amantadine, and/or caffeine. *Patent Application*, 13: 819-924.
- Evers, W.; Malik, K. and Dobkin, A.B. (1965). Influence of doxapram hydrochloride on recovery from thiopental anaesthesia. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 12(3): 281-287.
- Feldman, J.L.; Mitchell, G.S. and Nattie, E.E. (2003). Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annual Review of Neuroscience*, 26: 239-266.
- Hatch, R.C.; Wilson, R.C.; Jernigan, A.D.; Clark, J.D. and Brown, J. (1985). Reversal of thiopental-induced anesthesia by 4-aminopyridine, yohimbine, and doxapram in dogs pretreated with xylazine or acepromazine. *American Journal of Veterinary Research*, 46(7): 1473-1478.
- Kim, D.W.; Joo, J.D.; In, J.H.; Jeon, Y.S.; Jung, H.S.; Jeon, K.B. et al. (2013). Comparison of the recovery and respiratory effects of aminophylline and doxapram following total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl. *Journal of Clinical Anesthesia*, 25(3): 173-176.
- Laxenaire, M.C.; Boileau, S.; Dagnat, P.; Menu, N. and Drouet, N. (1986). Haemodynamic and respiratory effects of post-operative doxapram and almitrine in patients following pneumonectomy. *European Journal of Anaesthesiology*, 3(4): 259-271.
- Mair, A.R.; Pawson, P.; Courcier, E. and Flaherty, D. (2009). A comparison of the effects of two different doses of ketamine used for co-induction of anaesthesia with a target-controlled infusion of propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(6): 532-538.
- Meurs, K.M.; Miller, M.W. and Slater, M.R. (1996). Comparison of the indirect oscillometric and direct arterial methods for blood pressure measurements in anesthetized dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 32(6): 471-475.
- Monteiro, E.R.; Figueroa, C.D.; Choma, J.C.; Campagnol, D. and Bettini, C.M. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6): 519-527.
- Monteiro, E.R.; Junior, A.R.; Assis, H.M.Q.; Campagnol, D. and Quitzan, J.G. (2009). Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(1): 25-33.
- Muir, W.; Lerche, P.; Wiese, A.; Nelson, L.; Pasloske, K. and Whittem, T. (2009). The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(1): 42-54.
- Murrell, J.C.; van Notten, R.W. and Hellebrekers, L.J. (2005). Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. *The Veterinary Record*, 156: 804-808.
- Papich, M.G. (2013). Drugs that affect the respiratory system. In: Riviere, J.E. and Papich, M.G. (Eds.). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed. Oxford, Blackwell, 1309.
- Raisis, A.L.; Leece, E.A.; Platt, S.R.; Adams, V.J.; Corletto, F. and Brearley, J. (2007). Evaluation of an anaesthetic technique used in dogs undergoing craniectomy for tumour resection. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(3): 171-180.
- Roy, R.C. and Stullken, E.H. (1981). Electroencephalographic evidence of arousal in dogs from halothane after doxapram, physostigmine, or naloxone. *Anesthesiology*, 55(4): 392-397.
- Sreenan, C.; Etches, P.C.; Demianczuk, N. and Robertson, C.M. (2001). Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants: association with prolonged doxapram therapy for apnea. *The Journal of Pediatrics*, 139(6): 832-837.
- Takahashi, T.; Osanai, S.; Nakano, H.; Ohsaki, Y. and Kikuchi, K. (2005). Doxapram stimulates the carotid body via a different mechanism than hypoxic chemotransduction. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 147(1): 1-9.

- Tranquilli, W.J.; Thurmon, J.C. and Grimm, K.A. (2013). Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia. 4<sup>th</sup> ed. Blackwell, Oxford, UK, Pp: 709-710,837,1035.
- Wang, H.L.; Tang, S.H.; Wang, X.Q.; Gong, W.H.; Liu, X.M. and Lei, W.F. (2015). Doxapram hastens the recovery following total intravenous anesthesia with dexmedetomidine, propofol and remifentanyl. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(4): 1518-1522.
- Welsh, E. (2013). Anesthesia for veterinary Nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford, Blackwell. Pp: 247-270.
- Wu, C.C.; Mok, M.S.; Chen, J.Y.; Wu, G.J.; Wen, Y.R. and Lin, C.S. (2006). Doxapram shortens recovery following sevoflurane anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 53(5): 456-460.
- Yost, C.S. (2006). A new look at the respiratory stimulant doxapram. *CNS Drug Reviews*, 12(3-4): 236-249.
- Young, S.S. and Taylor, P.M. (1993). Factors influencing the outcome of equine anaesthesia: a review of 1,314 cases. *Equine Veterinary Journal*, 25: 147-151.
- Zapata, M. and Hofmeister, E.H. (2013). Refinement of the dose of doxapram to counteract the sedative effects of acepromazine in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 54(8): 405-408.

## Evaluation of doxapram effects on cardiorespiratory parameters and quality of recovery from propofol induced and maintained anesthesia in dog

Sabiza, S.<sup>1</sup>; Naddaf, H.<sup>2</sup>; Baniadam, A.<sup>3</sup> and Mosallanejad, B.<sup>2</sup>

Received: 13.09.2016

Accepted: 16.05.2017

### Abstract

Many surgical complications and death is during anesthesia recovery. Accelerating the recovery process leads to lower problems due to rapid return to the physiological conditions. The aim of the present study was to evaluate doxapram effects on cardiorespiratory parameters and quality of recovery from propofol in dog. Twelve clinically healthy male mixed breed dogs were divided into two groups: control and treatment. All dogs were initially sedated by acepromazine. Thirty minutes later anesthesia was induced using propofol titration and maintained for 30 min using infusion of propofol. Immediately after propofol stoppage, 2 mg/kg doxapram was administrated intravenously in treatment group while, in control group, saline was administrated as same volume as doxapram. Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, ET<sub>CO</sub><sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, noninvasive blood pressure were measured at 30 min after sedative injection, 5, 10, 20, 30, 40, 50 min after induction of anesthesia and after complete recovery. Also, time of endotracheal extubation, time to first head lifting, time to first sternal recumbency, duration of recovery and quality of the recovery were measured. The main finding of this study was that doxapram, improves and hastens recovery about 30 min ( $p < 0.05$ ). Other parameters of anesthesia quality were significantly better in treatment group ( $p < 0.05$ ). Heart rate and blood pressure were increased significantly after doxapram injection, while ET<sub>CO</sub><sub>2</sub> significantly decreased compared with control group ( $p < 0.05$ ). Results of this study showed that doxapram hastened recovery time following propofol anesthesia in dog.

**Key words:** Doxapram, Propofol, Recovery, Dog

---

1- DVSC Graduated of Veterinary Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz-Iran

2- Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz-Iran

2- Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz-Iran

**Corresponding Author:** Sabiza, S., E-mail: s-sabiza@phdstu.scu.ac.ir