

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دکتری حرفه ای رشته ی دامپزشکی

بررسی اثر چربی در بیهوشی با ایزوفلوران بر روی زمان های بهبودی
در گوسفند دنبه دار نژاد بختیاری

استاد راهنما:

دکتر سیاوش شریفی

استاد مشاور:

دکتر امین بیغم صادق

پژوهشگر:

عباس رئیسی

شهریورماه ۱۳۸۸



دانشکده دامپزشکی

پایان نامه آقای عباس رئیسی جهت اخذ درجه دکتری حرفه ای رشته دامپزشکی با عنوان: بررسی اثر چربی در بی هوشی با ایزوفلوران بر روی زمان های بهبودی در گوسفند دنبه دار نژاد بختیاری در تاریخ ۱۳۸۸/۶/۳۱ با حضور هیأت داوران زیر بررسی و با رتبه / نمره.....مورد تصویب نهایی قرار گرفت.

۱. استاد راهنمای پایان نامه دکتر سیاوش شریفی با مرتبه علمی استادیار امضاء
۲. استاد مشاور پایان نامه دکتر امین بیغم صادق با مرتبه علمی استادیار امضاء
۳. استاد داور داخلی گروه دکتر سعید حبیبیان با مرتبه علمی استادیار امضاء
۴. استاد داور داخلی گروه دکتر حسین نورانی با مرتبه علمی استادیار امضاء

مسئولیت کلیه عقاید و نظراتی که در این پایان نامه آورده شده است به عهده نگارنده بوده و دانشکده دامپزشکی هیچ مسئولیتی را در این زمینه تقبل نمی نماید.

دکتر حسین نورانی
رئیس دانشکده دامپزشکی

دکتر سعید حبیبیان دهکردی
معاون پژوهشی و تحصیلات تکمیلی
دانشکده دامپزشکی

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه شهرکرد است.

پاس راسی بام را نرات ن اجازه ورود ر رازخوت و در ادا مام زدن ام اوه ام و دو ای مام
نرات وردکارا انان یاری باش یار یازندم.

و پاس از:

اتاد اقدر، نآی و مریاوش مرن،

ش ویای نرات: اما، صدا و شادی. س پاس از او ون دست ط از دوم ان یک نت و
مام ال رسا ام نرن اتادو جا د ن تبا مرنات تراعتشای و د.

نآی و مرن م صادق

بار شیا ان و داز تک تک سول ه و د

نآی و مرید میان و مرن و رای

و ب ا رسا ام بان داوری ند

نآی و مری ول مرن ش ان

و کار پلان ام و د.

ان صدق ایام یم

ق مرن کلاس و ده و واره و د ن پیدار مار.

دو مان م: مصادی، یدام مرن، وید رضنازیلان و یلاد سی

قدم :

ما م رب آگ اساس ه مان ام، بزره وار های ا ام، آند آ . بان ات ن ارزان دات.

ررم ماحان ایام ودی... ولی ام، آند ز بار ن زری ون مری مرده ر مان ل بارلیدو ما ات خا ان طید.

ا ام و وا م ورید و ماه آمان زری ام های راروم م پاوم صد اروه ندو ون شادی رید واره م شادی ن یدر.

چکیده

هدف از این تحقیق این بود که اثرات چربی دنبه در بی هوشی با داروی ایزوفلوران را بر روی زمان های بهبودی در گوسفند دنبه دار را در دو مرحله (گروه شاهد و گروهی که شریان خارجی میانی آن ها لیگاتور شد) ارزیابی کنیم. در این مطالعه از ۵ راس گوسفند ۱۰-۱۲ ماهه جنس ماده استفاده شد که دو بار به فاصله دو هفته بی هوش شدند. در مرحله اول القای بی هوشی به وسیله ماسک با داروی ایزوفلوران و اکسیژن انجام شد و بعد از لوله گذاری نگهداری بی هوشی به مدت ۳ ساعت ادامه پیدا کرد. (گروه کنترل) زمان های القاء، در آوردن لوله نای، زمان نشستن گوسفند روی جناغ سینه و ایستادن در طول القای بی هوشی و برگشت از بی هوشی ثبت شد. در مرحله دوم (۲ هفته بعد) شریان خارجی میانی گوسفندان از طریق بی حسی اپیدورال قبل از القای بی هوشی لیگاتور شد و بی هوشی مثل مرحله اول انجام شد (گروه آزمایش). زمان های در آوردن لوله نای، نشستن روی جناغ سینه و ایستادن گوسفندان در گروه کنترل نسبت به گروه آزمایش طولانی تر بود. پس می توان گفت که چربی دنبه گوسفند متابولیسم و حلالیت داروی ایزوفلوران راتحت تاثیر قرار می دهد. همچنین به خاطر متابولیسم و حلالیت پایین این دارو استفاده از آن برای بی هوشی بیماران چاق مناسب است.

کلمات کلیدی: بی هوشی- ایزوفلوران- زمان های بهبودی- گوسفند

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵	فصل اول: مقدمه
۸	۲- فصل دوم: کلیات
۸	۱-۲: تاریخچه بی هوشی در انسان
۱۰	۲-۲: تاریخچه بی هوشی در حیوانات
۱۰	۲-۳: انواع روش های بی هوشی
۱۰	۲-۳-۱: بی هوشی تزریقی
۱۱	۲-۳-۱-۱: انواع داروهای بی هوشی تزریقی
۱۱	الف - باربیتورات ها
۱۱	ب - داروهای غیرباربیتوراتی
۱۲	۲-۳-۲: بی هوشی استنشاقی
۱۳	۲-۳-۲-۱: فیزیولوژی تنفس
۱۳	۲-۳-۲-۲: مکانیک تنفس
۱۴	۲-۳-۲-۳: تنظیم شیمیایی عمل تنفس
۱۴	۲-۳-۲-۴: داروهای مورد استفاده در بی هوشی استنشاقی
۱۴	الف- عوامل موثر بر رساندن داروهای بی هوشی استنشاقی به شش ها و حبابچه ها
۱۶	ب- عوامل موثر بر جذب داروهای بی هوشی توسط بافت های بدن
۱۶	ج- حذف داروهای بی هوشی استنشاقی از بدن
۱۷	د- بیوترانسفورماسیون داروهای بی هوشی استنشاقی
۱۷	ه- ارزیابی قدرت داروهای بی هوشی استنشاقی
۱۸	و- اثر داروهای بی هوشی استنشاقی بر روی کبد
۱۸	ز- اثرات داروهای بی هوشی استنشاقی بر روی کلیه
۱۸	ح- تقسیم بندی داروهای بی هوشی استنشاقی
۱۹	ط - داروشناسی داروهای بی هوشی استنشاقی
۲۴	۲-۴: خصوصیت تشریحی دنبه
۲۶	فصل سوم: مواد و روش کار
۲۶	۳-۱: حیوان مورد نیاز
۲۶	۳-۲: مواد و وسایل و دستگاه های مورد نیاز
۲۹	۳-۳: روش کار:
۲۹	۳-۳-۱: بی هوشی و لیگاتور شریان خاجی میانی
۳۳	۳-۳-۲: روش اندازه گیری زمان های بهبودی
۳۳	۳-۳-۳: روش آنالیز اطلاعات بدست آمده
۳۴	فصل چهارم: نتایج

۳۴	نتیجه ۱-۴
۳۷	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات
۳۷	۱-۵ بحث
۳۹	۲-۵ نتیجه
۳۹	۳-۵ پیشنهادات
۴۰	منابع و ماخذ

فهرست شکل ها

- شکل (۱-۲) ساختمان شیمیایی داروی سووفلوران ۲۲
- شکل (۲-۲) ساختمان شیمیایی دسلفوران ۲۲
- شکل (۳-۲) ساختمان شیمیایی هالوتان ۲۳
- شکل (۱-۳): دستگاه بیهوشی فابیوس دراگر مخصوص بیهوشی دامهای کوچک ۲۷
- شکل (۲-۳): دستگاه الکتروکاردیوگرافی ۲۸
- شکل (۳-۳): دستگاه داپلر جهت مشخص کردن جریان خاجی میانی در گوسفند ۲۸
- شکل (۴-۳): القاء بیهوشی در گوسفند بوسیله ماسک بی هوشی و گاز ایزوفلوران ۲۹
- شکل (۵-۳): نگهداری بیهوشی بوسیله ماشین بی هوشی دام های کوچک در گوسفندان ۳۰
- شکل (۶-۳): تزریق داروی لیدوکائین به روش اپیدورال ۳۱
- شکل (۷-۳): مشخص کردن جریان خاجی میانی در قاعده دم و لیگاتور کردن آن ۳۲
- شکل (۸-۳): لیگاتور شریان خاجی میانی ۳۲
- شکل (۱-۴): مقایسه زمانهای القا و بهبودی بر حسب دقیقه در گروه های کنترل (A) و آزمایش (B) متعاقب بیهوشی با ایزوفلوران ۳۵

فهرست جدول ها

- جدول (۱-۲) : میزان متابولسیم داروهای بی هوشی استنشاقی ۱۷
- جدول (۱-۴):مقایسه زمانهای لوله گذاری نای ،خارج کردن لوله، قرار گرفتن بر روی سینه و ایستادن بر حسب دقیقه در گروه های کنترل (A)و آزمایش (B) متعاقب بیهوشی با ایزوفلوران ۳۶

فصل اول

مقدمه

داروهای بی هوشی استنشاقی به طور گسترده جهت بی هوشی عمومی در انسان و حیوانات مورد استفاده قرار می گیرند. اگر چه قسمت اعظم این داروها از طریق ریه از بدن دفع می شوند ولی این داروها از نظر شیمیایی خنثی نبوده و به درجات مختلف توسط کبد متابولیزه می شوند. البته در بی هوشی‌های طولانی متابولسیم این داروها نقش کوچکی در دفع دارو از بدن دارند

تمام داروهای بی هوشی استنشاقی هالوژنه (Inhaled halogenated anesthetic) قادر به ایجاد مسمومیت کبدی (Hepatotoxicity) در گونه های مختلف حیوانی و انسان هستند [۸،۲۱،۳۸]. تظاهرات آسیب کبدی ممکن است از افزایش متوسط آنزیم های کبدی تا نارسایی شدید کبدی (Fulminant hepatic failure) مخصوصاً در انسان مشاهده شود. مطالعات زیادی نشان داده که کاهش اکسیژن (Hypoxia) قبل از فعال شدن آنزیم های کبدی، یا کاهش طولانی فشار خون شریانی (Prolonged arterial hypotension) ممکن است احتمال آسیب های کبدی را بعد از بی هوشی افزایش دهد [۴،۳۳،۳۶،۵۷]. گمان می رود که متابولیت های واسطه‌ای (Intermediary) و انتهایی (End-metabolite) داروهای بی هوشی استنشاقی در تولید مسمومیت کبدی تاثیر داشته باشند.

یون فلوراید غیر آلی متابولیت مشترک داروهای بی هوشی استنشاقی هالوژنه می‌باشد. تجزیه متوکسی فلوران (Methoxyflurane)، هالوتان، انفلوران (Enflurane)، ایزوفلوران، سووفلوران (Sevoflurane) با افزایش یون

فلوراید در مو، موش صحرايي، خوکچه هندی، سگ و انسان همراه می باشد [۱۲،۲۹،۳۵،۴۹]. از آن جایی که تری فلوروواتان و دی فلوروواتیلن قابل تبخیر بوده و از طریق هوای بازدمی دفع می شوند. میزان فلوراید سرم یک فاکتور قابل دسترسی جهت اندازه گیری میزان متابولسیم داروهای بیهوشی استنشاقی و هم چنین یک شاخص قابل اندازه گیری جهت ارزیابی فعالیت آنزیم های کبدی و غلظت داروهای بی هوشی استنشاقی در خون می باشد [۲۷،۳۰،۳۳،۳۶،۴۵].

مطالعات قبلی حاکی از افزایش متابولسیم بی هوش کننده های استنشاقی در افراد چاق در مقایسه با افراد عادی می باشد [۴ و ۵ و ۶۸]. میزان فلوراید سرم در طول بی هوشی و بعد از بی هوشی در بیماران چاق، بالاتر از بیماران عادی می باشد. علت افزایش متابولسیم بی هوش کننده های استنشاقی در بیماران چاق کاملاً شناخته شده نیست ولی پیشنهاد شده که افزایش میزان بافت های چربی (Fat tissue) در بیماران چاق عامل افزایش متابولسیم این داروها می باشد، بهر حال تغییر در عملکرد دستگاه قلبی ریوی، انتشار چربی در کبد، اختلال در آزاد شدن اکسیژن در سلولهای کبدی (Hepatocyte)، افزایش فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی (Microsomal enzymes) و جیره غذایی (Dietary habits) متابولسیم دارو های بی هوشی استنشاقی را در بیماران چاق تحت تاثیر قرار می دهد.

انتخاب یک داروی بی هوشی استنشاقی مناسب برای نگهداری بی هوشی در افراد چاق هنوز در مطالعات عمیقی است و مورد بحث است [۱۴،۴۶]. بیماران چاق بعد از برگشت از بی هوشی دارای خطراتی چون انسداد مجاری هوایی (Airway obstruction) و آسپیره شدن (Aspiration) مواد به ریه ها بعد از خارج شدن لوله نای (Tracheal extubation) هستند [۴۲]. بنابراین، برگشت سریع از بی هوشی لازم است تا از ایجاد سرفه ی کافی (Efficient coughing) جهت کاهش عوارض بعد از بی هوشی مطمئن شویم [۳۱].

در بیماران چاق در مقایسه با افراد معمولی متابولسیم بعضی دارو ها متفاوت است و این به فاکتورهایی در رابطه با چاقی (Obesity) و داروی مورد استفاده بستگی دارد [۶]. در افراد چاق میزان گردش خون در هر گرم از چربی نسبت به افراد معمولی و غیر چاق کاهش می یابد [۱۳،۵۴].

کیفیت و زمان برگشت از بی هوشی داروهای جدید با داروهای قدیمی مقایسه شده است. دسفلوران یک داروی بی هوشی جدید با حلالیت پایین در خون [حدوداً ۳۰٪ پایین تر از سووفلوران] و حلالیت پایین در چربی [حدوداً ۶۴٪ کمتر از سووفلوران] است و این دو خصوصیت این دارو باعث شده که برای القای سریع بی هوشی و جراحی های اضطراری و همچنین در بی هوشی افراد چاق به کار رود [۳۱،۵۰].

سه فاکتور، جذب (Uptake)، توزیع (Distribution) و قدرت داروهای بی هوشی را نشان می دهد [۳۲].

۱- برون ده قلبی (Cardiac output)

۲- تفاوت فشار سیاهرگی و آلوئولی

۳- میزان حلالیت دارو در خون و بافت ها

اگر چه مطالعات کمی در افراد چاق شده است ولی اثرات دسفلوران و سووفلوران روی افراد معمولی و غیر چاق شناخته شده است.

Behn&Collegues هیچ تفاوت معنی داری بین دسفلوران، سووفلوران یا ایزوفلوران گزارش نکرده اند [۳].

دفع (Elimination) داروی بی هوشی دسفلوران سریع تر از سووفلوران [۱۷،۱۸] و ایزوفلوران است [۵۵]. مساله برگشت از بی هوشی به طور مطلوب توسط داروهای بی هوشی استنشاقی فرار موجب استفاده زیاد از این داروها شده است. در مطالعات، زمان های بهبودی (Recovery times) در افراد با دسفلوران و سووفلوران انجام شده است که زمان برگشت از بی هوشی توسط هر دو دارو سریع می باشد.

تفاوت در میزان حلالیت گاز/خون و خون/بافت این داروهای استنشاقی برای این مشاهدات کافی است [۳۴،۵۶]. همه ی داروهای بی هوشی استنشاقی در بافت چربی تجمع می یابند که تجمع این ها ممکن است برگشت از بی هوشی را طولانی کند. انباشته شدن داروی بیهوشی در بافت چربی ممکن است دوباره از طریق خون برگشتی از بافت چربی وارد خون شود و یا به بافت های دیگر مثل چادرینه (Omental) ، مزانتر (Mesenteric) ، روده باریک (Intestine) و کبد انتقال پیدا کند [۹]. اثر این فاکتور ها ممکن است در افراد چاق مخصوصا در بی هوشی طولانی مدت زیاد باشد. برگشت سریع از بی هوشی در بیماران چاق می تواند باعث کاهش مشکلات تنفسی، آپنه (Apnea) و هیپوکسی شود. همچنین برگشت سریع از بی هوشی مجاری هوایی بیمار را خوب نگه می دارد و این بیمار را به اکسیژن رسانی بهتر و تنفس ارادی تشویق می کند [۱۹].

حلالیت ایزوفلوران در خون و بافت تقریبا ۴ برابر بیشتر از دسفلوران است بنابر این برگشت ایزوفلوران از بافت به سمت خون و آلئول ها در برگشت از بی هوشی ۴ برابر طولانی تر از دسفلوران است [۱۹]. افزایش وزن و چربی بیماران، مسئولان بی هوشی را با چالش هایی مثل لوله گذاری نایی [۲،۲۰]، افزایش مقاومت مجاری هوایی [۲۸]، افزایش ظرفیت متابولیزه شدن داروی بی هوشی مثل هالوتان [۴] و انفلوران [۵] به جز سووفلوران [۲۲،۳۹] مواجه کرده است. میزان داروی بی هوشی در بافت ها و حلالیت آن در خون و بافت ها، سرعت کاهش دارو را در گردش خون سرخرگی در مدت برگشت از بی هوشی تعیین خواهد کرد. اگر حلالیت داروی بی هوشی خیلی پایین باشد عمده میزان این دارو توسط تهویه از طریق ریه ها خارج می شود و اگر چنین نباشد دوباره وارد گردش خون و بافت ها شده و برگشت از بی هوشی به تاخیر می افتد. در افراد چاق سالم بی هوش شده توسط داروی دسفلوران برگشت از بی هوشی نسبت به ایزوفلوران و پروپوفول زود تر صورت می گیرد [۳۱].

به منظور مطالعه اثرات چربی بدن و حذف سایر فاکتورهایی که ممکن است روی زمان های بهبودی داروهای بی هوشی استنشاقی در بیماران چاق تغییر ایجاد کند در این تحقیق از گوسفند دنبه دار (Fat tailed sheep) به عنوان مدل حیوانی استفاده شده است. اغلب گوسفندان ایرانی دارای میزان زیادی چربی در دنبه می باشند که تا میزان ۲۸٪ از کل وزن بدن را تشکیل می دهند [۱۱].

خون رسانی این عضو از شریان خاجی میانی (Median sacral artery (MSA)) که شاخه ای از آئورت شکمی (Abdominal aorta) می باشد انجام می گیرد. تحقیق حاضر مقایسه زمان های بهبودی بعد از بی هوشی با ایزوفلوران در گوسفند دنبه دار را قبل و بعد از لیگاتور کردن شریان خاجی میانی مورد بررسی قرار داده است.

فصل دوم

کلیات

۲-۱- تاریخچه بی هوشی در انسان

واژه آنستزی (Anesthesia) از واژه یونانی گرفته شده است که به معنای بدون احساس و بی حسی است و برای نخستین بار در سال ۱۷۲۱ میلادی توسط بیلی (Baily) به کار برده شده است. اگر چه جراحی‌های زیادی از جمله کشیدن دندان (Teeth extraction) و عمل بر روی آن تحت بی هوشی با نیتروآکسید (Nitrous oxide) در چندین سال قبل از سال ۱۸۴۶ میلادی گزارش شده است ولی بی هوشی مدرن در شانزدهم اکتبر زمانی آغاز شد که ویلیام تی جی مورتون (William T.G.Morton) یک دندانپزشک اهل بوستون، موفق شد با تجویز اتر (Ether) به یک مرد جوان یک تومور را از گردن وی بوسیله عمل جراحی بیرون بیاورد [۱۰]. از آن تاریخ به بعد علم بیهوشی به طور چشمگیری در دنیا گسترش پیدا کرد. به طوریکه از نوزدهم دسامبر ۱۸۴۶ اتر جهت کشیدن دندان در انگلیس استفاده می شد و در سالهای بعد جان اسنو (John Snow) اولین متخصص بی هوشی، کتابی در مورد اتر به نگارش در آورد. هم چنین در سال ۱۸۴۷ میلادی جیمز یانگ سیمپسون (James

(Young Simpson) یک پروفیسور متخصص زنان و زایمان در ادینبورگ (Edinburgh) کلروفورم (Chloroform) را به عنوان یک عامل بیهوشی در علم مامایی زنان معرفی کرد. اسنو کلروفورم را در سال ۱۸۵۳ میلادی در هنگام تولد شاهزاده لئوپولد (Prince Leopold) به ملکه ویکتوریا تجویز کرد. از این تاریخ به بعد کلروفورم و اتر به عنوان عمومی‌ترین عامل بیهوش کننده تا چند صدسال بعد از آن استفاده شد.

در سال ۱۹۵۱ میلادی هالوتان توسط ساکلینگ (Suckling) سنتز شد و اولین استفاده آن در سال ۱۹۵۶ میلادی اتفاق افتاد. در سال ۱۸۸۰ میلادی کلیکوویچ (Klikovitch) نیتروزاکسید را جهت از بین بردن درد در هنگام تولد نوزاد استفاده کرد و با اختراع ماشین مخلوط نیتروزاکسید و هوا (Minnit's nitrous oxide-air) این گاز عمومیت پیدا کرد. مخلوط این گاز و هوا امروزه به عنوان ضد درد استنشاقی (Inhaled analgesic) در دردهای زایمان (Labour) استفاده می شود.

ضد دردهای موضعی (Local analgesia) از سال ۱۸۸۴ میلادی زمانی که کلر (Koller) اثر کوکائین (Cocaine) را به طور موضعی در چشم توضیح داد به کار برده شدند. بیر (Bier) در سال ۱۸۹۹ میلادی بیحسی نخاعی (Spinal analgesia) را جهت اعمال جراحی به کار برد و اولین بی حسی اپیدورال (Epidural anesthesia) در سال ۱۹۰۱ میلادی توسط سیکارد (Sicard) و کاتلین (Cathelin) از فرانسه انجام شد.

اگر چه در سال ۱۹۰۷ میلادی دین (Dean) از بی حسی نخاعی پیوسته (Continuous spinal anesthesia) استفاده کرد ولی این تکنیک به طور واقعی از سال ۱۹۴۰ میلادی توسط لمون (Lemmon) استفاده شد. لوله گذاری در نای (Endotracheal intubation) جهت انجام عمل احیا در قرن هیجدهم صورت گرفت و در سال ۱۸۸۰ میلادی مک اور (Mac ewer) از ایالت گلاسکو اولین لوله نابی (Tracheal tube) را جهت تجویز بی هوش کنندها استفاده کرد. استفاده از مهارکننده‌های عضلانی جهت شلی عضلانی (Neuromuscular blocking agent) در اعمال جراحی در سال ۱۹۴۲ میلادی توسط گریفیت (Griffith) و جانسون (Johnson) بوسیله داروی کورار (Curare) صورت گرفت.

هگزوباریتال (Hexobarbital) اولین داروی بی هوش کننده داخل وریدی است (Intravenous anesthetic) که در سال ۱۹۳۲ میلادی ساخته شد و در سال ۱۹۳۴ لوندی (Lundy) داروی تیوپنتون (Thiopentone) را جهت استفاده کلینیکی معرفی کرد. با پیشرفت تکنولوژی انقلابی در علم تخصصی بی هوشی بوجود آمد در سال ۱۹۳۷ میلادی در انگلستان دکتر ماکینتوش (R.R. Macintosh) به عنوان رئیس دپارتمان بی هوشی در دانشگاه آکسفورد انتخاب شد [۱۰].

۲-۲- تاریخچه بی‌هوشی در حیوانات :

در سال ۱۵۴۰ میلادی پاراسلسوس (Paracelsus) اثرات خواب‌آوری اتر را بر روی کره اسب گزارش کرد. علیرغم این کشف هیچ‌گونه پیشرفتی در علم بی‌هوشی دامپزشکی (Veterinary anesthesia) صورت نگرفت تا اینکه با پیشرفت علم شیمی گاز دی‌اکسیدکربن و چندین گاز دیگر از جمله اکسیژن کشف و در سال ۱۸۰۰ میلادی همفری دیوی (Humphrey Davy) پیشنهاد کرد که گاز نیتروژن‌اکسید دارای خاصیت بیهوش‌کنندگی است. در سال ۱۸۲۴ میلادی هیکمن (Hickman) نشان داد که درد ناشی از جراحی را در سگ می‌توان با مخلوطی از گاز نیتروژن‌اکسید و دی‌اکسیدکربن از بین برد [۵۲].

در سال ۱۸۴۷ میلادی کلروفورم توسط فلورنس (Flourens) در بی‌هوشی حیوانات استفاده شد. در سال ۱۸۷۵ میلادی اولین بی‌هوشی وریدی توسط اره (Ore) بوسیله داروی کلرال‌هیدرات (Chloral hydrate) گزارش شد و سه سال بعد توسط هامبرت (Humbert) با داروی کلرال‌هیدرات در اسب انجام شد. و به دنبال آن دیگر روش‌های تجویز کلرال‌هیدرات از طریق رکتوم و درون صفاقی نیز به کار گرفته شود [۵۲]. در سال ۱۸۸۵ میلادی بی‌حسی نخاعی بوسیله داروی کوکائین توسط فردریک هابدی (Fredrick Hobday) در سگ انجام گرفت.

استفاده از اتر و کلروفورم به طور معمول در اوایل قرن بیستم در دام‌های کوچک صورت گرفت و بی‌هوشی عمومی تزریقی با کشف باربیتورات‌ها (Barbiturates) در سال ۱۹۲۰ میلادی آغاز شد و با کشف داروی فنوباربیتال (Phenobarbital) در سال ۱۹۳۰ میلادی این علم در دامپزشکی گسترش پیدا کرد. به علت بهبودی طولانی، بی‌هوشی عمومی با داروهای باربیتوراتی در دام‌های بزرگ به تاخیر افتاد تا اینکه با کشف داروهای پیش بی‌هوشی (Preanesthetic) از قبیل مشتقات فنوتیازینی (Phenothiazine derivatives) توسط چارپنتیر (Charpentier) در سال ۱۹۵۰ میلادی بیهوشی عمومی نیز در این حیوانات گسترش پیدا کرد.

۲-۳- انواع روش‌های بی‌هوشی :

۲-۳-۱- بی‌هوشی تزریقی (Injectable anesthesia):

داروهای بی‌هوشی تزریقی معمولاً به صورت وریدی تزریق شده تا مرحله القا بی‌هوشی به سرعت انجام شود. داروهای بی‌هوشی تزریقی جهت ایجاد ناآگاهی (Unconscious) یا با تکرار تزریقات جهت ایجاد تضعیف مغزی (Mental depression) به منظور ایجاد بی‌هوشی استفاده می‌شوند. مزیت داروهای بی‌هوشی تزریقی استفاده از وسایل و ابزار کم و تجویز آسان دارو است ولی پس از تزریق دارو امکان خارج کردن آن از بدن بیمار وجود ندارد.

برخلاف داروهای بی هوش کننده استنشاقی در بی هوشی تزریقی تمام اثرات تضعیف دستگاه عصبی مرکزی (CNS depression)، ضد دردی، و شل شدگی عضلانی را در یک زمان و با استفاده از یک دارو نمی توان ایجاد کرد.

تئوری های زیادی در مورد مکانیسم اثر داروهای بی هوشی تزریقی ارائه شده است که یکی از آنها افزایش اثرات مهاری گابا (Gamma aminobutyric acid) توسط داروهای بی هوشی تزریقی باربیتوراتی میباشد.

۲-۳-۱-۱- انواع داروهای بی هوشی تزریقی:

الف- **باربیتورات ها:** باربیتورات ها دارای هسته پیریمیدینی هستند که (Pyrimidine) در اثر ترکیب مالونیک اسید (Malonic acid) و اوره (Urea) بوجود می آید. این دسته از داروها براساس طول مدت اثر به ۴ دسته تقسیم می شوند.

- ۱- داروهای با اثر طولانی مانند فنوباریتال که ۸-۱۲ ساعت طول اثر این دارو میباشد.
- ۲- داروهای با اثر متوسط مانند آموباریتال (Amobarbital) که ۲-۶ ساعت طول اثر این دارو میباشد.
- ۳- داروهای با اثر کوتاه مانند پنتوباریتال (Pentobarbital) و سکوباریتال (Secobarbital) که از ۴۵ دقیقه تا ۱/۵ ساعت طول اثر این دسته از داروها میباشد.
- ۴- داروهای با اثر کوتاه مانند تیوپنتال (Thiopeantal)، تیامیلال (Thiamylal) و متوهگزیتال (Methohexital) که ۵ تا ۱۵ دقیقه طول اثر این داروها است.

ب- داروهای غیرباربیتوراتی (Non - barbiturates):

آلتزین [سافان] (Althesin (Saffan)): این دارو ترکیبی از دو استروئید بنام های آلفاکسالون (Alphaxalone) و آلفادولون (Alphadolone) می باشد. ترکیب این دو استروئید باعث افزایش حلالیت این دارو می شود. تزریق وریدی این دارو شلی عضلانی در حد ۹ ثانیه و بی هوشی جراحی را در حد ۲۵ ثانیه ایجاد می کند [۵۲].

کلرال هیدرات :

این دارو در سال ۱۸۶۹ میلادی توسط لیبریچ (Liebrich) به عنوان یک داروی (Hypnotic) خواب آور تولید شد. این دارو در دامها کوچک استفاده نمی شود و به عنوان یک دارو در بیهوشی دامهای بزرگ کاربرد دارد. بعد از تجویز دارو مقادیر کمی از آن بدون تغییر از ادرار دفع شده و قسمت اعظم این دارو به تری کلرواتیل الکل (Trichloroethyl alcohol) که دارای خاصیت قوی خواب آوری است، تبدیل می شود. این متابولیت از طریق ترکیب با گلوکورونیک اسید (Glycuronic acid) و تبدیل شدن به اوره کلرالیک (Urochloralic) اثرات خواب آوری خود را از دست میدهد و سپس از طریق ادرار دفع میشود. در حیواناتی که دچار آسیب های کبدی هستند کلرال هیدرات بیشتری و اوره کلرالیک کمتری در ادرار یافت می شود [۵۲].

کلرالوز (Chloralose):

این دارو از طریق گرم کردن گلوکز آب گرفته شده (Anhydrous glucose) و تری کلرواستالدئید (Trichloroacetaldehyde) در حمام آب تولید می‌شود. دوز بی هوش کنندگی این دارو میزان یکصد و ده میلی گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن زنده در سگ میباشد.

پروپوفول [اراپینووت ، دی پریوان] (Propofol (Rapinovet , Diprivan) :

پروپوفول یا دی ایزوپروپیل فنول (Diisopropylphenol) به میزان کمی در آب محلول بوده و در آمپولهای شیشه ای بدون مواد نگهدارنده ، نگهداری می شود. این دارو امولوسیون در چربی می باشد. به دلیل متابولیسم سریع، دارو در بدن تجمع پیدا نمی کند و زمان بازگشت از بی هوشی طولانی نخواهد شد. به همین دلیل می توان این دارو را به صورت تزریق دائمی برای ادامه بی هوشی به کار برد که این ویژگی بزرگترین مزیت دارو به شمار می آید. استفاده از داروهای آرام بخش پیش از القا بی هوشی با پروپوفول ضرورت ندارد زیرا این دارو سبب تحریک و تشنج نخواهد شد.

کتامین [وتالار ، کتاست ، کتالار، کتاجکت] (Ketamine (Vetalar ,Ketaset , Ketalar , Ketaject):

این دارو جزو داروهای بی هوشی تفکیکی (Dissociative anesthetic) است که برای نخستین بار در سال ۱۹۷۰ میلادی در گربه بکار گرفته شد. امروزه کتامین در دامپزشکی داروی معروفی است و برای ایجاد بی هوشی در گونه های مختلف به کار می رود. دارو می تواند باعث تحریک CNS شود. به طوری که در صورت استعمال آن به تنهایی احتمال بروز تشنج و صرع وجود دارد. به همین دلیل این دارو معمولاً به صورت ترکیب با دیگر داروهای تضعیف کننده CNS به کار برده میشود.

کتامین با تحریک اعصاب سمپاتیک به افزایش ضربان قلب، فشار خون و برون ده قلبی منجر می‌شود. تاثیر کتامین بر سیستم تنفسی در گونه های مختلف متفاوت است. تعداد تنفس و حجم جاری در گربه، گوسفند و پرندگان کاهش یافته و در سگ افزایش می یابد. کتامین را می توان به صورت وریدی و یا عضلانی تجویز کرد. اگر چه به دلیل پایین بودن pH آن تزریق عضلانی دارو دردناک است .

۲-۲-۲- بی هوشی استنشاقی :

در بی هوشی استنشاقی داروهایی که به صورت بخار یا گاز است از راه دستگاه تنفس تجویز می‌شود. معمولاً از داروهای بی هوشی فرار (Volatile) که پس از تبخیر بوسیله اکسیژن از راه یک مدار تنفسی (Breathing circuit) به ریه‌های بیمار انتقال می یابد استفاده می شود [۵۲].

داروهای بیهوشی استنشاقی عموماً از راه لوله نای به ریه بیمار منتقل می شود. البته در بی هوشی های کوتاه مدت از ماسک (Mask) نیز می توان استفاده کرد. دستگاه بیهوشی شامل منبع گاز متراکم اکسیژن و N₂O، فلومتر (Flow meter) جهت تنظیم میزان گاز ورودی و تبخیر کننده (Vaporizer) مخزن در بر دارنده داروی بی هوشی است.

از گاز اکسیژن به دو دلیل در بی هوشی استنشاقی استفاده میشود:

۱- اکسیژن برای ادامه حیات ضروری است.

۲- به عنوان یک گاز حامل (Carrier gas) در تبخیر و انتقال داروی بی هوشی به ریه بیمار عمل می کند.

۲-۳-۱- فیزیولوژی تنفس :

برای توصیف ساده تر فعل و انفعالاتی که طی تهویه ششی اتفاق می افتد، هوای داخل شش ها به چند قسمت کوچکتر تقسیم شده است [۳۳]. به طور کلی حتی هنگامی که شش ها از بدن خارج شده باشند کاملاً از هوا تهی نمی گردند که این امر به دلیل روی هم افتادگی و مسدود شدن مجاری تنفسی اتفاق می افتد. این مقدار ناچیز هوا حداقل یا کمترین میزان هوا (Minimal air) نامیده می شود. اما باید توجه داشت که در حالت طبیعی شش ها با توجه به ساختار استخوانی سینه، نمی توانند تا بدین حد چروکیده و روی هم جمع شوند.

حجمی از هوا که طی یک دم و بازدم وارد ششها شده و از آنها به خارج رانده می شود حجم جاری (Tidal volume) نامیده می شود و حجمی از هوا که در پایان یک دم عمیق به داخل ششها وارد می گردد «حجم ذخیره دمی (Inspiratory reserve volume) نامیده می شود. مجموعه حجم ذخیره دمی، حجم ذخیره بازدمی و حجم جاری برابر ظرفیت حیاتی (Vital capacity) [به حداکثر حجمی از هوا که به دنبال یک دم عمیق با بیشترین فشار از ششها خارج می گردد] هستند [۵۱].

۲-۳-۲- مکانیک تنفس :

با توجه به ساختار ارتجاعی شش ها این اعضا متمایل به رویهم افتادگی در رسیدن به حداقل حجم هوا هستند و از طرف دیگر دیواره قفسه سینه در وضعیتی قرار می گیرد که حجم هوای بیشتری در شش ها باقی بماند. بنابراین در شرایط طبیعی و در هنگام استراحت شش ها در وضعیت تعادل بین این نیروها قرار می گیرند. در این حالت فشار داخل جنب (Intrapleural pressure) کمتر از فشار اتمسفر است. هنگامی که دهان و حنجره بازنگه داشته شده و تنفس نیز متوقف باشد فشار داخل ششها برابر یک اتمسفر است. اختلاف فشار بین محیط داخلی شش ها [حبابچه ها] و فشار جنب در انتهای یک بازدم معمولی حدود هشت سانتی متر آب است. برای باز شدن و گشادگی شش ها باید نیرویی بر دیواره آنها وارد گردد. این امر با تشدید اختلاف فشار بین درون شش ها