



۷۲۳۵



دانشکده دامپزشکی

شماره پایان نامه: ۱۵۹

بررسی اثرات بیهوشی با هالوتان روی کلیه در سگ های تک کلیه ای:  
یافته های هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی

پایان نامه دکترای دامپزشکی  
شماره ریاحی

استاد راهنما  
دکتر سیاوش شریفی

مرکز اطلاعات و آرکایو  
توسعه سیستم‌های کتابخانه

۱۳۸۶ / ۱۲ / ۰۵

۱۳۸۶

سه  
۷۰۴۳۱۵



دانشگاه شاهرود

پایان نامه دکترای حرفه ای دامپزشکی خانم شراره ریاحی  
تحت عنوان

بررسی اثرات بیهوشی با هالوتان روی کلیه در سگ های تک کلیه ای:  
یافته های هیستوپاتولوژیک و بیوشیمیایی

در تاریخ ۸۶/۱۰/۴ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و با ترتیب زیر مورد تصویب نهایی قرار گرفت.

۱. استاد راهنمای پایان نامه

۲. استاد مشاور پایان نامه

۳. استاد داور

۴. استاد داور

رئیس تحصیلات تکمیلی دانشکده

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

دکتر پژمان میزشکریایی

دکتر سیاوش شریفی

دکتر ایرج کریمی

دکتر احمد رضا محمدرضا

دکتر عبدالناصر محبی

دکتر مجتهد کریمی

رئیس دانشکده دامپزشکی

دانشگاه شاهرود

## تقدیر و تشکر:

چه زیبا بود صبر و شکیبایی و دلسوزی همه این بزرگوارانی که برای پیگیری این مطالعه با من همراه شدند:

- استاد راهنمایی ارجمند و گرانقدر، جناب آقای دکتر سیاوش شریفی که با صبر و حوصله و راهنمایی‌های بی دریغ خود پیمودن این راه سخت را برایم آسان نمودند. همیشه و هم‌جا سپاسگزار وجود پر سخاوتشان هستم.
- استاد مشاور بزرگوار، جناب آقای دکتر ایرج کریمی به پاس راهنمایی‌های ارزنده و همکاری ایشان در تدوین این پایان نامه.
- استاد گرانقدر و مهربان، جناب آقای دکتر احمد رضا محمدنیا که همیشه صادقانه پاسخگوی سوالات من بودند و علاوه بر زحمات حائری این پایان نامه از راهنمایی‌های ارزنده ایشان در انجام این کار بهره مند گردیدم.
- استاد ارجمند، جناب آقای دکتر عبدالناصر محیی که با دقت و حوصله تمام این تحقیق را مورد بررسی قرار دادند و از راهنمایی‌های خویش دریغ نکردند.
- با سپاس فراوان از زحمات جناب آقای مهندس صفربور که در امور آزمایشگاهی یاریگر اینجانب بودند و صبر و آرامش ایشان ستودنی است.
- با قدردانی و تشکر فراوان از جناب آقای جمشید کبیری که بدون همراهی دستان توانمند و ذهن خلاق ایشان به پایان بردن کارهای عملی این مطالعه بسیار سخت می‌شد.
- و در نهایت مدیون زحمات بی دریغ بزرگوارانی هستم که وجود سبز و پربرکتشان همیشه پشتیبان فعالیت‌های کلینیکی اینجانب بود. جناب آقای عزت‌الله قانیدی و جناب آقای روستایی.
- و اما دوستان مهربانم: نوشین عزیزم که کمک‌های او همراه با اخلاق نیک و پسندیده اش لحظات خوشی را برایم رقم زد، هانده پرتلاش و مریه پر از آرامش، این دو دوست خوبم که تکیه گاه‌های محکم و امیدوارکننده برای ادامه راهم بودند و همچنین سلمی و زینب، دوستان همیشگی ام که وجودشان دلگرمی من است.
- و در پایان برای کلیه دوستانم، خانم‌ها: الهه رضاپور، آلاله وکیل زاده، ندا تقوی، لیلی طبرین، فروغ اخوان طاهری، افروزه فروزنده، راحیل تراکمه، سولماز تراکمه، فریامجیدیان، سمیه استاد حسینی و طیبه شمسواری که در این شش سال دنیایی از شادی و صداقت را در کنارشان تجربه کرده تشکر و قدردانی نموده و سربلندی و موفقیت تک‌تک آن‌ها را از درگاه خداوند خواستارم.

شماره ریاضی

زمستان ۸۶

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

## تقدیرم به

آن دو فرشته پاک و مهربان که بال های پروازم شدند:

تقدیرم به پدرم که تا عمر دارم وجود پر از صمیمیت و شکیبایی اش را ستایش خواهم کرد.

تقدیرم به مادرم، گل زیبا و پر از لطافت زندگی ام که قلب پر از عشق و روح پر از آرامش دریای غرور و افتخار من است.

و تقدیرم به یگانه برادر کوچکترم امیر که وجود پر از مهربانی اش را دوست می دارم.

تا همیشه مریوثان هستم فرشتگان مهربانم.

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	چکیده.....
	<b>فصل اول</b>
۲	مقدمه و هدف.....
	<b>فصل دوم</b>
	<b>کلیات</b>
۶	۱-۲- تاریخچه بیهوشی در انسان.....
۸	۲-۲- تاریخچه بیهوشی در حیوانات.....
۹	۲-۳- انواع روش های بیهوشی.....
۹	۲-۳-۱- بیهوشی تزریقی.....
۹	۲-۳-۲- انواع داروهای بیهوشی تزریقی.....
۹	۲-۳-۱-۲- باریتورات ها.....
۱۰	۲-۳-۲-۲- داروهای غیر باریتوراتی.....
۱۰	۱- آلترین (سافان).....
۱۰	۲- کلرال هیدرات.....
۱۰	۳- کلرالوز.....
۱۱	۴- پروپوفول (راپینووت، دی پروان).....
۱۱	۵- کتامین (وتالار، کتاست، کتالار، کتاجکت).....
۱۱	۲-۳-۳- سایر روش های ایجاد بیهوشی.....
۱۱	۲-۳-۳-۱- کاهش دما.....
۱۲	۲-۳-۳-۲- الکترونارکوزیز و بی حرکتی.....
۱۲	۲-۳-۳-۳- طب سوزنی.....
۱۳	۲-۳-۴- بیهوشی استنشاقی.....
۱۳	۲-۳-۴-۱- فیزیولوژی تنفس.....
۱۴	۲-۳-۴-۲- مکانیک تنفس.....
۱۴	۲-۳-۴-۳- تنظیم شیمیایی عمل تنفس.....
۱۵	۲-۳-۴-۴- داروهای مورد استفاده در بیهوشی استنشاقی.....
۱۵	۲-۳-۴-۴-۱- عوامل مؤثر بر رساندن داروهای بیهوشی استنشاقی به شش ها و حبابچه ها.....
۱۵	۱- حلالیت داروی بیهوشی.....
۱۶	۲- فشار گاز اشباع شده.....
۱۶	۳- برون دهی قلب.....
۱۶	۴- اختلاف فشار ماده بیهوشی بین حبابچه ها و خون سیاهرگی.....
۱۷	۲-۳-۴-۴-۲- عوامل مؤثر بر جذب داروهای بیهوشی توسط بافت های بدن.....
۱۷	۱- گروه با خون رسانی زیاد.....

- ۲- گروه با خون رسانی متوسط ..... ۱۷
- ۳- گروه چربی ..... ۱۷
- ۴- گروه با خون رسانی کم ..... ۱۷
- ۲-۳-۴-۳- حذف داروهای بیهوشی استنشاقی از بدن ..... ۱۷
- ۲-۳-۴-۴- بیوترانسفورماسیون داروهای بیهوشی استنشاقی ..... ۱۸
- ۲-۳-۴-۵- ارزیابی قدرت داروهای بیهوشی استنشاقی ..... ۱۹
- ۲-۳-۴-۶- اثر داروهای بیهوشی استنشاقی بر روی کبد ..... ۱۹
- ۲-۳-۴-۷- اثرات داروهای بیهوشی استنشاقی بر روی کلیه ..... ۲۰
- ۲-۳-۴-۸- تقسیم بندی داروهای بیهوشی استنشاقی ..... ۲۰
- ۲-۳-۴-۹- داروشناسی داروهای بیهوشی استنشاقی ..... ۲۱
- اثر(دی اتیل اتر) ..... ۲۱
- کلروفورم ..... ۲۱
- انفلوران(اتران) ..... ۲۲
- ایزو فلوران(فورن) ..... ۲۳
- متوکسی فلوران(متوفان) ..... ۲۴
- سوفلوران ..... ۲۴
- دسفلوران ..... ۲۵
- ۲-۳-۴-۱۰- هالوتان (فلوتان) ..... ۲۵
- ۱- اثرات فارماکولوژیک هالوتان ..... ۲۶
- ۲- خواص فارماکوکینتیک هالوتان ..... ۲۷
- ۲-۳-۴-۱۱- عوامل مؤثر بر متابولیسم هالوتان ..... ۲۹
- ۱- نقش داروها در متابولیسم هالوتان ..... ۲۹
- ۲- نقش اکسیژن در متابولیسم هالوتان ..... ۲۹
- ۳- نقش چربی در متابولیسم هالوتان ..... ۲۹
- ۴- نقش جنسیت در متابولیسم هالوتان ..... ۳۰
- ۵- نقش گونه در متابولیسم هالوتان ..... ۳۰
- ۲-۳-۴-۱۲- اثر سمی هالوتان بر روی کلیه ..... ۳۰
- ۲-۴- مروری بر فیزیولوژی کلیه ..... ۳۱
- ۱- قسمت گلوبولی ..... ۳۱
- ۲- قسمت لوله ای ..... ۳۲
- ۲-۵- نیتروژن اوره ای خون ..... ۳۳
- ۲-۵-۱- تشکیل اوره ..... ۳۴
- ۲-۵-۲- اورمی ..... ۳۴
- ۲-۶- کراتین ..... ۳۵
- ۲-۶-۱- کراتینین سرم ..... ۳۶
- ۲-۶-۲- تست پاکسازی کراتینین ..... ۳۷
- ۲-۷- روش های ارزیابی فونکسیون کلیه ..... ۳۷



۳۷	۱-۷-۲- اندازه گیری کراتینین و ازت اوره خون در بیماران مبتلا به ازتمی
۳۹	۲-۷-۲- ارزیابی فونکسیون کلیه در بیماران غیر ازوتمیک
۳۹	۸-۲- نارسایی های کلیوی
۴۰	۱-۸-۲- نارسایی کلیوی مزمن
۴۱	۲-۸-۲- نارسایی حاد کلیوی
۴۲	۱-۲-۸-۲- نفروز ایسکمیک
۴۳	۲-۲-۸-۲- نفروز توکسیک
۴۳	۳-۲-۸-۲- عفونت
۴۳	۳-۸-۲- پیش آگهی نارسایی های کلیه
۴۴	۱-۳-۸-۲- اتیوپاتوژنسیته نارسایی کلیه
۴۴	۱-۱-۳-۸-۲- نارسایی پیش کلیوی
۴۴	۲-۱-۳-۸-۲- نارسایی پس کلیوی
۴۵	۳-۱-۳-۸-۲- نارسایی اولیه کلیه
۴۵	۲-۳-۸-۲- درجه بندی اختلال فونکسیون کلیه
۴۶	۳-۳-۸-۲- برگشت پذیری جراحات کلیه

### فصل سوم

#### مواد و روش کار

۴۷	۱-۳- حیوان مورد نیاز
۴۸	۲-۳- مواد و وسایل و دستگاه های مورد نیاز
۴۹	۳-۳- عمل جراحی نفرکتومی یکطرفه
۴۹	۴-۳- ارزیابی فونکسیون کلیه سمت راست بعد از عمل نفرکتومی
۵۰	۵-۳- مرحله اول آزمایش
۵۰	۶-۳- مرحله دوم آزمایش
۵۰	۷-۳- روش اندازه گیری زمان های بهبودی
۵۱	۸-۳- شاخص های مورد مطالعه
۵۱	۹-۳- روش اندازه گیری اوره سرم
۵۱	۱۰-۳- روش اندازه گیری کراتینین
۵۱	۱۱-۳- روش اندازه گیری میزان فلوراید سرم
۵۲	۱۲-۳- روش تهیه نمونه بافت شناسی
۵۲	۱۳-۳- روش آنالیز اطلاعات به دست آمده

### فصل چهارم

#### نتایج

۵۸	۱-۴- نتایج بیوشیمیایی
۶۱	۲-۴- نتایج هیستوپاتولوژیک

فصل پنجم

۶۶ ..... بحث و نتیجه گیری

۷۰ ..... منابع

۷۴ ..... چکیده انگلیسی

## فهرست تصاویر

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۵.....	شکل (۱-۲): ساختمان شیمیایی داروی سووفلوران.....
۲۵.....	شکل (۲-۲): ساختمان شیمیایی دسفلوران.....
۲۵.....	شکل (۳-۲): ساختمان شیمیایی هالوتان.....
۲۸.....	شکل (۴-۲): بیوترانسفورماسیون هالوتان.....
۳۴.....	شکل (۵-۲): ساختمان شیمیایی اوره.....
۳۶.....	شکل (۶-۲): ساختمان شیمیایی کراتینین.....
۵۳.....	تصویر (۱-۳): دستگاه بیهوشی دام کوچک و وپورایزر اختصاصی گاز هالوتان.....
۵۳.....	تصویر (۲-۳): دستگاه مانیتورینگ.....
۵۳.....	تصویر (۳-۳): دستگاه سانتریفیوژ.....
۵۳.....	تصویر (۴-۳): دستگاه اسپکتروفتومتر.....
۵۳.....	تصویر (۵-۳): دستگاه بن ماری.....
۵۴.....	تصویر (۶-۳): داروی بیهوشی هالوتان، کتامین ۱۰٪، زایلازین ۲٪.....
۵۵.....	تصویر (۷-۳): لارینگوسکوپ، دهان بازکن، لوله نایی.....
۵۵.....	تصویر (۸-۳): نخ سیلک ۱، نخ کاتکوت کرومیک ۱.....
۵۵.....	تصویر (۹-۳): سمپلر و سرسمپلر.....
۵۵.....	تصویر (۱۰-۳): کیت اندازه گیری کراتینین و کیت اندازه گیری اوره.....
۵۵.....	تصویر (۱۱-۳): ماسک بیهوشی.....
۵۶.....	تصویر (۱۲-۳): عمل نفرکتومی سمت چپ.....
۵۶.....	تصویر (۱۳-۳): سوند گذاری ورید سفالیک.....
۵۶.....	تصویر (۱۴-۳): القاء بیهوشی با استفاده از ماسک بیهوشی.....
۵۷.....	تصویر (۱۵-۳): نگهداری بیهوشی در سطح متوسط.....
۵۷.....	تصویر (۱۶-۳): خونگیری از طریق ورید سفالیک.....
۶۲.....	تصویر (۱-۴): بافت کلیه سمت چپ.....
۶۲.....	تصویر (۲-۴): بافت کلیه سمت چپ.....
۶۲.....	تصویر (۳-۴): بافت کلیه سمت چپ.....
۶۳.....	تصویر (۴-۴): هیپرسلولولاریتی و پرخونی گلومرول ها.....
۶۳.....	تصویر (۵-۴): در این تصویر خونریزی در کیسول کلیه.....
۶۴.....	تصویر (۶-۴): کاهش چروکیدگی کلافه مویرگی گلومرول همراه با افزایش فضای بومن.....
۶۴.....	تصویر (۷-۴): نکروز برخی سلول های پوششی لوله های ادراری.....
۶۵.....	تصویر (۸-۴): تورم سلولی و واکوئله شدن و نکروز برخی سلول های پوششی ادراری.....
۶۵.....	تصویر (۹-۴): تورم سلولی و واکوئله شدن سلول های پوششی ادراری.....

## فهرست جداول

صفحه

عنوان

- جدول (۱-۲): میزان متابولیسم داروهای بیهوشی استنشاقی..... ۱۸
- جدول (۲-۲): نقش اکسیژن و فنوباریتال در متابولیسم هالوتان..... ۲۹
- جدول (۱-۴): مقایسه میزان ازت اوره خون، کراتینین سرم و فلوراید در مرحله اول..... ۵۹
- جدول (۲-۴): مقایسه میزان ازت اوره خون، کراتینین سرم و فلوراید در مرحله دوم..... ۶۰

## چکیده

داروهای بیهوشی استنشاقی به طور گسترده جهت بیهوشی عمومی در انسان و حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگرچه قسمت اعظم این داروها از طریق زیه از بدن دفع می‌شوند ولی این داروها از نظر شیمیایی خنثی نبوده و به درجات مختلف توسط کبد متابولیزه می‌شوند. البته در بیهوشی های طولانی متابولیسم این داروها نقش کوچکی در دفع دارو از بدن دارد. نزدیک به ۲۰٪ از داروی هالوتان از طریق روش اکسیداسیون و احیا در طول بیهوشی با این دارو در انسان متابولیزه شده و از طریق اندام های دفعی از بدن دفع می‌گردد. مهمترین متابولیت ناشی از اکسیداسیون هالوتان تری فلوروآستیک اسید می‌باشد که از طریق ادرار دفع می‌شود. تری فلوروآتاتان، دی فلوروآتاتیلن و یون فلوراید متابولیت های مهمی هستند که از طریق روش احیا در اثر متابولیسم هالوتان تولید شده و از طریق ادرار دفع می‌شوند. آنزیم سیتوکروم P<sub>450</sub> از آنزیم های میکروزومال کبدی است که هر دو روش اکسیداسیون و احیا را تسریع می‌کند.

بیهوشی طولانی مدت (بیش از ۳ ساعت) با داروی هالوتان باعث نارسایی کلیه، پلی اورمی و رقیق شدن ادرار می‌شود. با استفاده از اندازه گیری ازت اوره خون به عنوان استاندارد طلایی، می‌توان سمیت این دارو بر کلیه را در بیهوشی های طولانی مدت ارزیابی کرد. تکرار بیهوشی با داروی هالوتان و افزایش یون فلوراید به بیش از ۵۰ میکرومول در لیتر می‌تواند اثرات سمی بر کلیه داشته باشد.

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر نفروتوکسیسیته هالوتان در سگ هایی بود که طی عمل جراحی نفرکتومی یکطرفه، کلیه سمت چپ آن ها خارج گردید و پس از بهبود در دو مرحله، در مرحله اول ۳ ساعت و در مرحله دوم ۶ ساعت (با فاصله ۱۴ روز) تحت بیهوشی با گاز هالوتان قرار گرفتند. القای بیهوشی به وسیله ماسک بیهوشی توسط داروی هالوتان صورت گرفت و از داروی پیش بیهوشی یا داروی بیهوشی تزریقی جهت جلوگیری از تداخل دارویی با متابولیسم هالوتان استفاده نشد. میزان ازت اوره خون، کراتینین و یون فلوراید سرم در ساعت های صفر (قبل از بیهوشی)، ۳، ۶، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از بیهوشی اندازه گیری شد و با قبل از نفرکتومی، بعد از نفرکتومی و قبل از بیهوشی مقایسه گردید. در این تحقیق مشاهده شد که میزان یون فلوراید سرم متعاقب افزایش ازت اوره خون و کراتینین سرم در هر دو مرحله افزایش یافت و همچنین اختلاف معناداری در افزایش هر ۳ فاکتور در مقایسه با قبل از نفرکتومی، بعد از نفرکتومی و قبل از بیهوشی در مرحله دوم ملاحظه گردید. بررسی های آسیب شناسی روی بافت کلیه سمت راست انجام گرفت و نکروز سلول های مجاری ادراری، پرخونی گلومرول ها، دژنراسانس سلول ها و.... ملاحظه گردید.

تحقیق حاضر نشان داد افزایش معنادار ازت اوره خون و همچنین افزایش معنادار کراتینین سرم در زمان های پس از بیهوشی نسبت به زمان های قبل و بعد از نفرکتومی و قبل از بیهوشی متعاقب افزایش فلوراید در مرحله اول و همچنین افزایش معنادار این فاکتور ها متعاقب افزایش معنادار فلوراید پس از بیهوشی در مرحله دوم نسبت به زمان های ذکر شده می‌تواند ناشی از اثرات نفروتوکسیک این یون بر روی کلیه باشد.

اثرات توکسیک هالوتان بر روی کبد، کلیه و مغز بررسی شده است. علائم پیشرونده نشان داده است که دژنراسیون کبدی می‌تواند پس از قرارگیری در معرض هالوتان در گونه های حیوانی متعدد القا شود. تحقیقات میکروسکوپی الکترونی اخیر نیز دژنراسیون سلولی را در سلول های کبدی بعد از قرار دادن در سطوح تحت کلینیکی هالوتان آشکار کرده است. دژنراسیون کلیه ها و سیستم عصبی نیز بعد از قرار دادن در معرض هالوتان گزارش شده است. اثرات پاتولوژیک هالوتان بر روی کبد، کلیه و مغز چنین نیز به وسیله میکروسکوپ الکترونی اثبات شده است. اگرچه اهمیت کامل این مشاهدات بر روی حیوانات آزمایشگاهی در همبستگی با ارائه انسانی ناشناخته است اما خصوصیات پتانسیل سمی هالوتان بر روی سیستم بیولوژیکی حتمی است و سزاوار کندوکاو بیشتری است.

## فصل اول

### مقدمه و هدف

داروهای بیهوشی استنشاقی به طور گسترده جهت بیهوشی عمومی در انسان و حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگرچه قسمت اعظم این داروها از طریق ریه از بدن دفع می‌شوند ولی این داروها از نظر شیمیایی خنثی نبوده و به درجات مختلف توسط کبد متابولیزه می‌شوند. البته در بیهوشی‌های طولانی متابولیسم این داروها نقش کوچکی در دفع دارو از بدن دارند. نزدیک به ۲۰٪ از داروی هالوتان از طریق روش اکسیداسیون<sup>۱</sup> و احیا<sup>۲</sup> در طول بیهوشی با این دارو در انسان متابولیزه شده و از طریق اندام‌های دفعی از بدن دفع می‌گردد (۳۶). مهمترین متابولیت ناشی از اکسیداسیون هالوتان تری‌فلوئورواستیک اسید<sup>۳</sup> می‌باشد که از طریق ادرار دفع می‌شود (۲۷). تری‌فلوئورواتان<sup>۴</sup>، دی‌فلوئورواتیلن<sup>۵</sup> و یون فلوراید متابولیت‌های مهمی هستند که از طریق روش احیا در اثر متابولیسم هالوتان تولید شده و از طریق ادرار دفع می‌شوند. آنزیم سیتوکروم P<sub>450</sub><sup>۶</sup> از آنزیم‌های میکروزومال کبدی است که هر دو روش اکسیداسیون و احیا را تسریع می‌کند (۳۶).

---

<sup>1</sup> - Oxidation

<sup>2</sup> - Reduction

<sup>3</sup> - Trifluoroacetic acid

<sup>4</sup> - Trifluoroethane

<sup>5</sup> - Difluoroethylene

<sup>6</sup> - Cytochrom P-450

تمام داروهای بیهوشی استنشاقی هالوژنه<sup>۱</sup> قادر به ایجاد مسمومیت کبدی<sup>۲</sup> در گونه های مختلف حیوانی و انسانی هستند (۳۴،۱۲،۷). تظاهرات آسیب کبدی ممکن است از افزایش متوسط آنزیم های کبدی تا نارسایی شدید کبدی<sup>۳</sup> مخصوصاً در انسان مشاهده شود (۳۶). مطالعات زیادی نشان داده که کاهش اکسیژن (هیپوکسی)<sup>۴</sup> قبل از فعال شدن آنزیم های کبدی، یا کاهش طولانی فشار خون شریانی<sup>۵</sup> ممکن است احتمال آسیب های کبدی را بعد از بیهوشی افزایش دهد (۳۴،۳۰،۲۴،۷). فاکتورهایی از قبیل استعداد ژنتیکی، تکرار بیهوشی با هالوتان، گرسنگی طولانی قبل از جراحی و چاقی<sup>۶</sup> در افزایش نکرده کبدی ناشی از بیهوشی با هالوتان مؤثر هستند (۳۶). گمان می رود که متابولیت های واسطه ای<sup>۷</sup> و انتهای<sup>۸</sup> داروهای بیهوشی استنشاقی در تولید مسمومیت کبدی و کلیوی تأثیر داشته باشند. به نظر می رسد که متابولیت های ناشی از احیاء هالوتان دارای مکانیسم قوی در آسیب های کبدی باشند (۳۶،۱۲).

یون فلوراید غیر آلی متابولیت مشترک داروهای بیهوشی هالوژنه می باشد. تجزیه متوکسی فلوران<sup>۹</sup>، هالوتان، انفلوران<sup>۱۰</sup>، ایزوفلوران<sup>۱۱</sup>، سووفلوران<sup>۱۲</sup> با افزایش یون فلوراید در موش<sup>۱۳</sup>، موش صحرائی<sup>۱۴</sup>، خوکچه هندی<sup>۱۵</sup>، سگ و انسان همراه می باشد (۴۷،۴۱،۳۰،۲۷،۲۵،۲۰،۱۱،۳). از آنجایی که تری فلوئورواتان و دی فلوئورواتیلن قابل تبخیر بوده<sup>۱۶</sup> و از طریق هوای بازدمی دفع می شوند، میزان فلوراید سرم یک فاکتور قابل دسترسی جهت اندازه گیری میزان متابولیسم داروهای بیهوشی استنشاقی و همچنین یک شاخص قابل اندازه گیری جهت ارزیابی فعالیت آنزیم های کبدی و غلظت داروهای بیهوشی استنشاقی در خون می باشد (۳۹،۳۰،۲۴،۲۱،۱۸) و می تواند به عنوان عاملی مهم در ایجاد مسمومیت کلیوی و کبدی نقش داشته باشد (۳۴،۲۸،۲۰). مطالعات قبلی حاکی از افزایش متابولیسم بیهوش کننده های استنشاقی در افراد چاق در مقایسه با افراد عادی می باشد (۴۷،۳۱،۴،۳).

میزان فلوراید سرم در طول بیهوشی و بعد از بیهوشی در بیماران چاق، بالاتر از بیماران عادی می باشد. علت افزایش متابولیسم بیهوش کننده های استنشاقی در بیماران چاق کاملاً شناخته شده نیست ولی پیشنهاد شده که افزایش میزان بافت های چربی<sup>۱۷</sup> در بیماران چاق عامل افزایش متابولیسم این دارو ها می باشد، به هر حال تغییر در عملکرد دستگاه قلبی ریوی<sup>۱۸</sup>، انتشار چربی در کبد، اختلال در آزاد شدن اکسیژن در سلول های کبدی،

<sup>1</sup> - Inhaled halogenated anesthetic

<sup>2</sup> - Hepatotoxicity

<sup>3</sup> - Fulminant hepatic failure

<sup>4</sup> - Hypoxia

<sup>5</sup> - Prolonged arterial hypotension

<sup>6</sup> - Obesity

<sup>7</sup> - Intermediary

<sup>8</sup> - End-metabolite

<sup>9</sup> - Methoxyflurane

<sup>10</sup> - Enflurane

<sup>11</sup> - Isoflurane

<sup>12</sup> - Sevoflurane

<sup>13</sup> - Mice

<sup>14</sup> - Rat

<sup>15</sup> - Guinae pig

<sup>16</sup> - Volatile

<sup>17</sup> - Fat tissue

<sup>18</sup> - Cardiopulmonary

افزایش فعالیت آنزیم های میکروزومال کبدی<sup>۱</sup> و جیره غذایی<sup>۲</sup> متابولیسم هالوتان را در بیماران چاق تحت تأثیر قرار می دهد (۴۷،۴۳).

در یک مطالعه بر روی متوکسی فلوران مشخص شد که دوز بالای متوکسی فلوران و سرم معدنی می تواند به عنوان فاکتور های ایجاد نفروتوکسیسیته باشد و سایر فاکتورهای ثانویه احتمالی که این اثر را تشدید می کنند شامل: قدرت بالای مسمومیت زایی متوکسی فلوران برای کلیه به واسطه مسمومیت زایی فلوراید غیر آلی، داروهای نفروتوکسیک، وجود سابقه بیماری کلیوی، جراحی روی عروق دستگاه ادراری تناسلی، تجویز مجدد متوکسی فلوران، داروهای القا کننده کوآنزیمی نظیر فنوباریتال (۲۶).

در یک بررسی ملاحظه گردیده است که سطوح سرمی فلوراید غیر آلی که متجاوز از ۵۰ میکرومول در لیتر باشد برای کلیه نرمال نفروتوکسیک است. آسیب کلیوی در بیمارانی که دارای عملکرد کلیوی نرمال هستند بعد از بیهوشی با انفلوران مشاهده نگردید ولی در بیمارانی که دارای کلیه هایی با آسیب قبلی بودند نقص کلیوی مشاهده گردید. پس از یک بیهوشی طولانی مدت با انفلوران و رسیدن سطح فلوراید غیر آلی به ۲۷/۹ میکرومول در لیتر عملکرد کلیوی با استفاده از کلیرانس اندوژن و ظرفیت تغلیظ مورد مطالعه قرار گرفت و مشاهده شد که این سطح از فلوراید غیر آلی ایجاد شده به وسیله بیهوشی با انفلوران نتوانست جبران عملکرد کلیوی را تحت تأثیر قرار دهد (۴۵).

جلمن و همکاران در سال ۱۹۸۱ گزارشی مبنی بر نارسایی کلیه و نارسایی کبدی در دو بیمار که به وسیله هالوتان بیهوش شده بودند ارائه دادند. هر دو بیمار با تب شدید، اختلال در عملکرد کلیه و کبد و نیاز به دیالیز در بیمارستان بستری شده بودند. دو بیمار شبیه به هم هیپاتیت و نفریت را نشان می دادند. همچنین مکلیل بی در سال ۱۹۹۲ نفریت حاد لوله ای در اثر بیهوشی با هالوتان و مرگ بیمار در اثر نارسایی کلیه به علت نفریت بینابینی لوله ای را گزارش کرد (۴۷،۱۴).

در مطالعات کوزین و همکاران (۱۹۷۶)، موش هایی که به مدت ۳ ساعت تحت بیهوشی با هالوتان قرار گرفتند، میزان جریان خون کلیوی، تصفیه گلومرولی و جریان ادرار به ترتیب ۶۷، ۷۷، ۷۹ درصد نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (۱۰).

ری و همکاران در مطالعاتی نشان دادند زمانی که بیمار با فواصل زمانی کم در معرض گاز هالوتان قرار گیرد، احتمال آسیب های کبدی و کلیوی افزایش می یابد (۳۶).

بیهوشی طولانی مدت (بیش از ۳ ساعت) با داروی هالوتان باعث نارسایی کلیه، پلی اوری و رقیق شدن ادرار می شود. با استفاده از اندازه گیری ازت اوره خون به عنوان استاندارد طلایی، می توان سمیت این دارو بر کلیه را در بیهوشی های طولانی مدت ارزیابی کرد (۲۲). تکرار بیهوشی با داروی هالوتان و افزایش یون فلوراید به بیش از ۵۰ میکرومول در لیتر می تواند اثرات سمی بر کلیه داشته باشد (۲۸).

میزان طبیعی یون فلوراید در سرم سگ ۰/۰۴ تا ۰/۱۲۶ ppm (۲/۱ تا ۶/۶ میکرومول در لیتر) و میزان توکسیک آن در سرم ۰/۳۳۷ تا ۰/۹۰۴ ppm (۱۷/۷ تا ۴۷/۶ میکرومول در لیتر) می باشد (۳۵).

<sup>1</sup> - Microsomal enzymes

<sup>2</sup> - Dietary habits



به منظور بررسی اثر نفروتوکسیک هالوتان بر روی کلیه در این تحقیق از سگ هایی استفاده شد که تحت عمل نفرکتومی یکطرفه قرار گرفتند و قبل از بیهوشی با هالوتان کلیه سمت چپ آن ها برداشته شد. فاکتورهای استفاده شده برای تعیین اثر هالوتان بر روی کلیه شامل: اندازه گیری میزان ازت اوره خون، کراتینین و یون فلوراید غیر آلی در سرم می باشد.

## کلیات

### ۱-۲- تاریخچه بیهوشی در انسان

واژه آنستزی<sup>۱</sup> از زبان یونانی گرفته شده است که به معنای بدون احساس و بی حسی است و برای نخستین بار در سال ۱۷۲۱ میلادی توسط بیلی<sup>۲</sup> به کار برده شده است (۴۳). اگر چه جراحی‌های زیادی از جمله کشیدن دندان<sup>۳</sup> و عمل بر روی آن تحت بیهوشی با نیتروزاکسید<sup>۴</sup> در چندین سال قبل از سال ۱۸۴۶ میلادی گزارش شده است ولی بیهوشی مدرن در شانزدهم اکتبر زمانی آغاز شد که ویلیام تی جی مورتون<sup>۵</sup> یک دندانپزشک اهل بوستون، موفق شد با تجویز اتر<sup>۶</sup> به یک مرد جوان یک تومور را از گردن وی به وسیله عمل جراحی بیرون بیاورد (۸). 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 می‌شد و در سال‌های بعد جان اسنو<sup>۷</sup> اولین متخصص بیهوشی، کتابی در مورد اتر به نگارش درآورد (۸).

همچنین در سال ۱۸۴۷ میلادی جیمز یانگ سیمپسون<sup>۸</sup> یک پروفیسور متخصص زنان و زایمان در ادینبورو<sup>۹</sup> کلروفورم را به عنوان یک عامل بیهوشی در علم مامایی زنان معرفی کرد (۸). اسنو کلروفورم را در سال ۱۸۵۳ میلادی در هنگام تولد شاهزاده لئوپولد<sup>۱۱</sup> به ملکه ویکتوریا تجویز کرد. از این تاریخ به بعد کلروفورم<sup>۱۱</sup> و اتر به عنوان عمومی‌ترین عامل بیهوش کننده تا چند صد سال بعد از آن استفاده شد (۸).

1 - Anesthesia

2 - Baily

3 - Teeth extraction

4 - Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O)

5 - William T.G.Morton

6 - Ether

7 - John Snow

8 - James Young Simpson

9 - Edinburgh

10 - Prince Leopold

11 - Chloroform

در سال ۱۹۵۱ میلادی هالوتان توسط ساکلینگ<sup>۱</sup> سنتز شد و اولین استفاده آن در سال ۱۹۵۶ میلادی اتفاق افتاد (۸). در سال ۱۸۸۰ میلادی کلیکوویچ<sup>۲</sup> نیتروزاکسید را جهت از بین بردن درد در هنگام تولد نوزاد استفاده کرد و با اختراع ماشین مخلوط نیتروزاکسید و هوا (مینیتس<sup>۳</sup>) این گاز عمومیت پیدا کرد. مخلوط این گاز و هوا امروزه به عنوان ضد درد استنشاقی<sup>۴</sup> در دردهای زایمان<sup>۵</sup> استفاده می شود (۸).

ضد دردهای موضعی<sup>۶</sup> از سال ۱۸۸۴ میلادی زمانی که کلر<sup>۷</sup> اثر کوکائین<sup>۸</sup> را به طور موضعی در چشم توضیح داد به کار برده شدند. بیر<sup>۹</sup> در سال ۱۸۹۹ میلادی بیحسی نخاعی<sup>۱۰</sup> را جهت اعمال جراحی به کار برد و اولین بیحسی اپیدورال<sup>۱۱</sup> در سال ۱۹۰۱ میلادی توسط سیکارد<sup>۱۲</sup> و کاتلین<sup>۱۳</sup> در فرانسه انجام شد (۸).

اگر چه در سال ۱۹۰۷ میلادی دین<sup>۱۴</sup> از بیحسی نخاعی پیوسته<sup>۱۵</sup> استفاده کرد ولی این تکنیک به طور واقعی از سال ۱۹۴۰ میلادی توسط لمون<sup>۱۶</sup> استفاده شد (۸). لوله گذاری در نای<sup>۱۷</sup> جهت انجام عمل احیا در قرن هیجدهم صورت گرفت و در سال ۱۸۸۰ میلادی مک اور<sup>۱۸</sup> از ایالت گلاسکو اولین لوله نایی<sup>۱۹</sup> را جهت تجویز بیهوش کننده ها استفاده کرد (۸). استفاده از مهار کننده های عضلانی جهت شلی عضلانی<sup>۲۰</sup> در اعمال جراحی در سال ۱۹۴۲ میلادی توسط گریفیث<sup>۲۱</sup> و جانسون<sup>۲۲</sup> به وسیله داروی کورار<sup>۲۳</sup> صورت گرفت (۸).

هگزو باربیتال<sup>۲۴</sup> اولین داروی بیهوش کننده داخل وریدی است<sup>۲۵</sup> که در سال ۱۹۳۲ میلادی ساخته شد و در سال ۱۹۳۴ لوندی<sup>۲۶</sup> داروی تیوپنتون<sup>۲۷</sup> را جهت استفاده کلینیکی معرفی کرد (۸). با پیشرفت تکنولوژی انقلابی در علم تخصصی بیهوشی به وجود آمد. در سال ۱۹۳۷ میلادی در انگلستان دکتر مکینتاش<sup>۲۸</sup> به عنوان رئیس دپارتمان بیهوشی در دانشگاه آکسفورد انتخاب شد (۸).

- 
- 1 - Suckling
  - 2 - Klikovitch
  - 3 - Minnit's nitrous oxide air
  - 4 - Inhaled analgesic
  - 5 - Labour
  - 6 - Local analgesia
  - 7 - Koller
  - 8 - Cocaine
  - 9 - Bier
  - 10 - Spinal analgesia
  - 11 - Epidural anesthesia
  - 12 - Sicard
  - 13 - Cathelin
  - 14 - Dean
  - 15 - Continuous spinal anesthesia
  - 16 - Lemmon
  - 17 - endotracheal intubation
  - 18 - Mac ewer
  - 19 - Tracheal tube
  - 20 - Neuromuscular blocking agent
  - 21 - Griffith
  - 22 - Johnson
  - 23 - Curare
  - 24 - Hexobarbital
  - 25 - Intravenous anesthetic
  - 26 - Lundy
  - 27 - Thiopentone
  - 28 - R.R.Macintosh

## ۲-۲ - تاریخچه بیهوشی در حیوانات

در سال ۱۵۴۰ میلادی پاراسلسوس<sup>۱</sup> اثرات خواب‌آوری اتر را بر روی کره اسب گزارش کرد. علیرغم این کشف هیچگونه پیشرفتی در علم بیهوشی دامپزشکی<sup>۲</sup> صورت نگرفت تا اینکه با پیشرفت علم شیمی گاز دی‌اکسید کربن و چندین گاز دیگر از جمله اکسیژن کشف و در سال ۱۸۰۰ میلادی همفری دیوی<sup>۳</sup> پیشنهاد کرد که گاز نیتروزاکسید دارای خاصیت بیهوش‌کنندگی است. در سال ۱۸۲۴ میلادی هیکن<sup>۴</sup> نشان داد که درد ناشی از جراحی را در سگ می‌توان با مخلوطی از گاز نیتروزاکسید و دی‌اکسید کربن از بین برد (۴۳).

در سال ۱۸۴۷ میلادی کلروفورم توسط فلورنس<sup>۵</sup> در بیهوشی حیوانات استفاده شد. در سال ۱۸۷۵ میلادی اولین بیهوشی وریدی توسط اره<sup>۶</sup> به‌وسیله داروی کلرال‌هیدرات<sup>۷</sup> گزارش شد و سه سال بعد توسط هامبرت<sup>۸</sup> با داروی کلرال‌هیدرات در اسب انجام شد (۴۳). و به‌دنبال آن دیگر روش‌های تجویز کلرال‌هیدرات از طریق رکتوم و درون صفاقی نیز به کار گرفته شد (۴۳). در سال ۱۸۸۵ میلادی بیحسی نخاعی به‌وسیله داروی کوکائین توسط فردریک هابدی<sup>۹</sup> در سگ انجام گرفت (۴۳).

استفاده از اتر و کلروفورم به‌طور معمول در اوایل قرن بیستم در دام‌های کوچک صورت گرفت و بیهوشی عمومی تزریقی با کشف باربیتورات‌ها<sup>۱۰</sup> در سال ۱۹۲۰ میلادی آغاز شد و با کشف داروی فنوباریتال<sup>۱۱</sup> در سال ۱۹۳۰ میلادی این علم در دامپزشکی گسترش پیدا کرد (۴۳). به‌علت بهبودی طولانی، بیهوشی عمومی با داروهای باربیتوراتی در دام‌های بزرگ به تأخیر افتاد تا اینکه با کشف داروهای پیش‌بیهوشی<sup>۱۲</sup> از قبیل مشتقات فنوتیازینی<sup>۱۳</sup> توسط چارپنتیر<sup>۱۴</sup> در سال ۱۹۵۰ میلادی بیهوشی عمومی نیز در این حیوانات گسترش پیدا کرد (۴۳).

<sup>1</sup> - Paracelsus

<sup>2</sup> - Veterinary anesthesia

<sup>3</sup> - Humphrey Davy

<sup>4</sup> - Hickman

<sup>5</sup> - Flourens

<sup>6</sup> - Ore

<sup>7</sup> - Chloral hydrate

<sup>8</sup> - Humbert

<sup>9</sup> - Fredrick Hobday

<sup>10</sup> - Barbiturates

<sup>11</sup> - Phenobarbital

<sup>12</sup> - Preanesthetic

<sup>13</sup> - Phentiazine derivatives

<sup>14</sup> - Charpentier