

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



پایان نامه ی دکتری حرفه ای رشته ی دامپزشکی

اثرات پروپوفل بر غلظت سرمی گلوکز و عملکرد کلیه ها در موشهای  
دیابتیک شده توسط آلوکسان

استاد راهنما:

دکتر عبدالناصر محبی

استادان مشاور:

دکتر احمد رضا محمدنیا

دکتر افشین جعفری دهکردی

پژوهشگر:

محمد حسین مفتونیان

مهرماه ۱۳۹۰



دانشکده دامپزشکی  
گروه علوم درمانگاهی

پایان نامه آقای محمد حسین مفتونیان جهت اخذ درجه دکترای حرفه ای دامپزشکی با عنوان اثرات پروپوفول بر غلظت سرمی گلوکز و عملکرد کلیه ها در موش های دیابتیک شده توسط آلوکسان در تاریخ ۹۰/۷/۱۶ با حضور هیأت داوران زیر بررسی و با رتبه ..... مورد تصویب نهایی قرار گرفت.

۱. استاد راهنمای پایان نامه دکتر عبدالناصر محبی با مرتبه علمی استادیار امضاء
۲. استاد مشاور پایان نامه دکتر احمد رضا محمدنیا با مرتبه علمی دانشیار امضاء
۳. استاد مشاور پایان نامه دکتر افشین جعفری دهکردی با مرتبه علمی استادیار امضاء
۴. استاد داور داخلی گروه دکتر غلامعلی کجوری با مرتبه علمی دانشیار امضاء
۵. استاد داور خارجی گروه دکتر حسین نورانی با مرتبه علمی استادیار امضاء

مسئولیت کلیه عقاید و نظراتی که در این پایان نامه آورده شده است به عهده ی 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.

### چکیده:

این مطالعه به منظور ارزیابی تغییرات غلظت سرمی گلوکز و عملکرد کلیه ها در طی بیهوشی عمومی با پروپوفل در موش های دیابتی شده با آلوکسان انجام شد. برای این منظور، ۶۰ موش به طور تصادفی به دو گروه مساوی دیابتی شده و سالم تقسیم شدند. دیابت، با تزریق داخل صفاقی آلوکسان (۱۸۰ mg/kg Bw) ایجاد گردید. موش های هر یک از گروه های دیابتی شده و سالم متعاقباً به ۵ گروه آزمایشی ۶ تایی تقسیم شدند. به موش های گروه شاهد در هر یک از دو گروه دیابتی شده و غیر دیابتی، ۰/۲ ml سرم فیزیولوژی تزریق گردید. به چهار گروه باقیمانده، از یک تا چهار دوز پروپوفل (۱۰۰ mg/kg Bw) با فواصل زمانی ۶۰ دقیقه ای به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در هر گروه ۳۰ دقیقه پس از آخرین تزریق به منظور اندازه گیری غلظت سرمی گلوکز، ازت اوره خون (BUN) و کراتینین، نمونه گیری صورت گرفت. نتایج حاکی از افزایش معنادار میزان غلظت سرمی گلوکز، ازت اوره خون (BUN) و کراتینین در موش های دریافت کننده ی آلوکسان نسبت به موش های غیر دیابتی بود. همچنین تزریق دوزهای مختلف پروپوفل، تغییر معناداری در مقادیر سرمی گلوکز، BUN و کراتینین در موش ها ایجاد نکرد. چنین به نظر می رسد که پروپوفل در موش های دیابتی شده با آلوکسان، هیچ اثر جانبی بر روی غلظت سرمی گلوکز و عملکرد کلیه ها ندارد.

**واژگان کلیدی:** آلوکسان، ازت اوره خون (BUN)، پروپوفل، دیابت، کراتینین، گلوکز.

## فصل اول

### مقدمه

ایجاد ثبات در میزان گلوکز خون و وضعیت آب و الکترولیت ها در بیماران تحت اعمال جراحی یکی از اهداف اصلی جراحان و متخصصان بیهوشی است. ارتباط مستقیم بین حفظ ثبات گلوکز، آب و الکترولیت ها در مقادیر فیزیولوژیک و کاهش میزان مرگ و میر در بیمارانی که تحت جراحی قلب قرار گرفته اند به اثبات رسیده است. داروهای بیهوشی استنشاقی عموماً باعث افزایش گلوکز خون در حین جراحی می شوند. بیماری دیابت یک بیماری چند سیستمی است که دستگاه های مختلف بدن را درگیر می کند. دیابت نوع اول یا دیابت وابسته به انسولین بیماری متابولیکی است که به دلیل تخریب سلول های بتای لوزالمعده ایجاد می شود. تخریب سلول های لوزالمعده از طریق مکانیسم های ایمنی سلولی یا هومورال اتفاق می افتد. برخی سموم و داروها نظیر استرپتوزوتوسین (Streptozotocine) و آلوکسان (Alloxan) نیز باعث تخریب و مرگ سلول های بتای لوزالمعده می شوند. به واسطه ی تخریب سلول های بتای لوزالمعده که تولید انسولین را برعهده دارند، مبتلایان قادر به تولید انسولین کافی نمی باشند، از این رو دیابت نوع اول به عنوان دیابت وابسته به انسولین مطرح می شود. دیابت نوع اول شایع ترین فرم بیماری قندی در سگ ها به شمار می رود. مشخص ترین علامت دیابت افزایش غلظت گلوکز در خون است که به عنوان عامل اصلی در ایجاد عوارض مختلف ناشی از دیابت مطرح است. اختلال کلیوی از پیامدهای معمول ابتلا به دیابت می باشد. به طور معمول در بیماران دیابتی درگیری حاد کلیه ها مدت ها بعد از ابتلا به بیماری ظاهر می شوند که با بررسی پارامترهای بیوشیمیایی سرم قابل پیگیری است. دو ترکیب آلوکسان و استرپتوزوتوسین که به عنوان مواد بتا-توکسیک شناخته شده اند، در مطالعات متعددی جهت ایجاد دیابت تجربی در حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفته اند. این ترکیبات علاوه بر تخریب سلول های بتای لوزالمعده، اثرات نفروتوکسیک نیز داشته و باعث ایجاد اختلال در عملکرد کلیه ها می شوند. روند جراحی به طور معمول با خونریزی و ایجاد استرس شدید در بیمار همراه است که از طرفی باعث از دست دادن آب و الکترولیت ها می شود و از سوی دیگر باعث آزاد شدن ترکیبات کاتابولیک از جمله کاتکول آمین ها می شود که افزایش گلوکز خون را در پی دارد. در بیماران دیابتی با توجه به افزایش گلوکز خون و همچنین اختلالات کلیوی مرتبط با دیابت لازم است

در انتخاب داروی بیهوشی مناسب دقت خاص به عمل آید. پروپوفل (Propofol)، یک داروی بیهوشی تزریقی است که برای القا و یا تداوم بیهوشی در جراحی های پزشکی و دامپزشکی کاربرد وسیعی دارد. متابولیسم پروپوفل عمدتاً در کبد اتفاق می افتد و متابولیت های حاصل از این دارو پس از مزدوج شدن با اسید گلوکورونیک یا ترکیبات سولفورده از طریق صفرا دفع می شوند. با این حال برخی از متابولیت های پروپوفل در ادرار نیز یافت شده اند که نشان دهنده ی نقش کلیه ها در متابولیسم این دارو است. در این مطالعه پس از ایجاد دیابت تجربی در موش توسط آلوکسان، اثرات پروپوفل بر سطح سرمی گلوکز و ازت اوره خون [ Blood Urea Nitrogen (BUN)] و کراتینین (Creatinine) در طی زمان های مختلف بیهوشی مورد ارزیابی قرار می گیرد.

## فصل دوم

### کلیات:

#### ۲-۱- دیابت ملیتوس (شیرین) [Diabetes Mellitus (DM)]:

دیابت شیرین یک بیماری سیستمیک پیچیده و جالب است. سازمان جهانی بهداشت تخمین زده که شیوع جهانی DM از ۲/۸٪ (۱۷۱ میلیون) در سال ۲۰۰۶ به ۴/۴٪ (۳۶۶ میلیون) تا سال ۲۰۳۰ خواهد رسید و بیشترین افزایش شیوع بیماری در کشورهای در حال توسعه می باشد [۸۲].

با پیشرفت DM، بیمار به طور ناگهانی دچار عوارض برگشت ناپذیر حاد و مزمن می شود برای مثال عوارض حاد بیماری شامل عدم تحمل گلوکز همراه با کتواسیدوز دیابتی می باشد. در حالیکه عوارض مزمن شامل اختلالات میکروواسکولار (Microvascular) و ماکروواسکولار (Macrovascular) میباشد. عوارض ماکروواسکولار شامل بیماری های عروق مغزی، بیماری عروق کرونر قلب و بیماری عروق محیطی می باشد. عوارض میکروواسکولار شامل رتینوپاتی دیابتی، نوروپاتی و نفروپاتی دیابتی است [۸۶، ۸۷].

عوارض چشمی دیابت شیرین که رتینوپاتی دیابتی نیز نامیده می شود، فراوانترین علامت سیستمیک بیماری در معاینات ابتدایی چشم می باشد که با افزایش شیوع DM دیده می شود.

#### ۲-۱-۱- تعریف دیابت شیرین:

سازمان جهانی بهداشت، دیابت شیرین را به عنوان یک اختلال متابولیسمی چند علتی مطرح کرده که با افزایش قند خون مزمن (افزایش مزمن غلظت گلوکز) همراه با عدم توازن متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می باشد که ناشی از نقص در ترشح انسولین و یا عملکرد انسولین و یا هر دو می باشد [۸۴].



## ۲-۱-۲- دسته بندی دیابت شیرین:

### ۱-۲-۱-۱- دیابت نوع اول یا دیابت شیرین وابسته به انسولین:

دیابت نوع اول خود به دو دسته ی خود ایمن و ایدیوپاتیک تقسیم می شود. هر دوی این عوامل منجر به وابستگی به انسولین و کاهش سلول های بتای لوزالمعده می شود [۸۴]. کاهش سلول های بتا به صورت تدریجی رخ داده و در ابتدا علائم بالینی کمی مشاهده می شود اما مرحله ی حاد بیماری دارای علائم کتواسیدوز دیابتی و افزایش قند خون می باشد که منجر به تشخیص اولیه بخصوص در کودکان و بزرگسالان می شود. این بیماران ممکن است اختلالات خودایمن دیگری از جمله بیماری گریوز و التهاب تیروئید هاشیموتو و بیماری آدیسون نیز داشته باشند [۸۴].

دیابت نوع اول خود ایمن، توسط نقص عملکرد یا تخریب سلول های بتا ایجاد می شود که متعاقباً ترشح انسولین کاهش پیدا کرده و نقص کامل انسولین ایجاد می شود. نشانگرهای نقص عملکرد سلول های بتا شامل: اتوانتی بادی های سلول جزیره (Islet Cell)، اتوانتی بادی علیه انسولین و اتوانتی بادی علیه گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز می باشد [۲۲،۴۷]. مدت زمانی را که این سلول ها به آهستگی و به طور کامل تخریب می شوند، دوره ی کمون دیابت شیرین خود ایمن می نامند.

دیابت نوع اول ایدیوپاتیک، در بیمارانی که کمبود انسولین (Insulinopenia) دارند اتفاق می افتد و این افراد مستعد کتواسیدوز دیابتی می باشند اما شواهدی دال بر وجود رخداد خود ایمن در این بیماران وجود ندارد. در این بیماران کتواسیدوز دیابتی به صورت دوره ای ظاهر می شود [۸۴].

استعداد ژنتیکی و فاکتورهای محیطی به عنوان علتی برای پاتوژنز هر دو نوع دیابت نوع اول ذکر شده است. فاکتورهای محیطی مختلف شامل ویروس هایی همچون اوریون و آبله مرغان می باشند و از بین ویروس ها تنها سندرم سرخچه ی مادرزادی به طور قطع با این بیماری دیده شده است [۲۲،۸۴].

انسولین تنها راه درمان باقی مانده در دیابت نوع اول است که همراه با پیوند جزایر لانگرهانس لوزالمعده و استفاده از دسته داروهای جدید سرکوب کننده ی ایمنی می باشد [۸۴].

### ۱-۲-۱-۲- دیابت نوع دوم یا دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین:

دیابت نوع دوم یک اختلال هتروژنیک بوده و توسط فاکتورهای ژنتیکی و غیر ژنتیکی بعلاوه ی تقابل بین مقاومت به انسولین و عدم عملکرد سلول های بتای لوزالمعده مشخص می شود [۸۴].

فاکتورهای غیر ژنتیکی دیابت نوع دوم عبارتند از: سن بالا، مصرف کالری بالا، چاقی، تجمع مرکزی چربی، سبک زندگی، بی تحرکی (پشت میز نشینی)، حاملگی و وزن پایین در هنگام تولد [۲۰].

تشخیص دیابت نوع دوم، اغلب پس از سن ۴۰ سالگی رخ می دهد و همچنین اخیراً در نوجوانان متعاقب عواملی از جمله بی تحرکی و عدم ورزش و چاقی نیز یافت شده است. بیماران با دیابت نوع دوم، برای سال ها از بیماری خود اطلاعی ندارند زیرا افزایش قند خون در آنها، به قدری نیست که منجر به ایجاد علائم قابل توجهی شود. این بیماران در معرض خطر بالاتری از پیشرفت عوارض ماکروواسکولار (Macrovascular) و میکروواسکولار (Microvascular) هستند [۸۴].

سایر عوارضی که در بیماران دیابت نوع دوم دیده شده است عبارتند از :  
الف- افزایش قند خون حاد که موجب ایجاد شوک های دیابتی در بیماران می شود.  
ب- کتواسیدوز دیابتی که اغلب این حالت در بیماران دیابتی نوع دوم معمول است و تنها همراه با استرس هایی ناشی از بیماری هایی همچون عفونت ها بالا می رود.  
ج- سندرم هیپواسمولار هیپرگلیسمیک که در سنین بالای مبتلایان به دیابت نوع دوم معمول می باشد. این حالت همراه با کم آبی پیشرفته و افزایش قند خون بوده که ممکن است تا هفته ها ادامه پیدا کند [۸۴].  
تغییر سبک زندگی، کنترل منظم و قبول استفاده از درمان های دارویی در زمینه ی بهبود کنترل قند خون و متعاقباً کاهش ایجاد بیماری و پیشرفت عوارض ناشی از آن، کمک شایانی به کنترل این بیماری می کند [۳۹].

### ۲-۱-۲- دیابت شیرین دوران حاملگی:

دیابت شیرین حاملگی نوعی از عدم تحمل کربوهیدرات می باشد که در طی حاملگی پیشرفت می کند. این بیماران به دو دسته تقسیم بندی می شوند:  
الف- زنانی که در طی دوران حاملگی خود به دیابت نوع دوم مبتلا می شوند .  
ب- زنانی که بدون علامت و بدون اطلاع از وضعیت بیماری خود، به دیابت نوع دوم مبتلا شده اند و در زمان حاملگی به بیماری خود پی می برند.  
این شکل از دیابت شامل زنانی که قبل از حاملگی مبتلا به دیابت شیرین بوده اند، نمی شود [۸۴].  
دیابت شیرین حاملگی بدون علامت است مگر وقتی که شدید باشد. زنانی که بیشتر در معرض خطر هستند، عبارتند از: زنان مسن تر با تاریخچه ی عدم تحمل گلوکز و سابقه ی مثبت خانوادگی و چاقی و همچنین زنانی که مصرف غذای خود را افزایش داده اند. تشخیص بالینی این نوع از دیابت بسیار مهم است زیرا خطر بالایی از عوارض زمان زایمان برای مادران و همچنین خطر بالای ماکروزومی (Macrosomia) (وزن بیش از ۴ کیلوگرم هنگام تولد) و اختلالات مادرزادی و مرگ در زمان تولد برای نوزادان وجود دارد [۸۴، ۸۴، ۱۴].

### ۲-۱-۲-۴- موارد متفرقه ی دیابت شیرین:

این زیر دسته از بیماران شامل آنهایی هستند که در آنها افزایش قند خون در راستای اختلال ویژه ای مانند الف) نقایص ژنتیکی عملکرد سلول بتا ب) نقایص ژنتیکی در فعالیت انسولین پ) بیماری بخش برون ریز لوزالمعده ت) اختلال در غدد درون ریز (مانند بیماری کوشینگ، آکرومگالی و افزایش گلوکاگون) ث) استفاده از هورمونها یا داروهایی که نقص سلول بتا را القا می کنند (مانند دیلانتین و پنتامیدین) یا این که فعالیت انسولین را تخریب می کنند (مانند گلوکوکورتیکوئیدها، تیزاید ها و بتا آدرنرژیک ها) ج) عفونتها چ) انواع غیر معمول از دیابت به واسطه ی دستگاه ایمنی و ح) سایر حالات ژنتیکی (مانند سندرم داون، سندرم کلاین فیلتر و پورفیریا) ایجاد می شود [۸۴].

### ۲-۱-۳- علائم دیابت شیرین:

دیابت نوع اول معمولاً از ابتدا با علائم مشخصی نظیر تشنگی، پرنوشتی، تکرر ادرار، کاهش وزن، گرسنگی و خستگی شدید تظاهر می‌کند. در مقابل دیابت نوع دوم در بسیاری از موارد با علائم بالینی همراه نیست و تعداد قابل توجهی از مبتلایان به دیابت نوع دوم (تقریباً ۵۰٪) از بیماری خود اطلاعی ندارند و تنها با آزمایش قند خون می‌توان آنها را شناسایی کرد. در صورت عدم کنترل مطلوب ممکن است علائمی مشابه با دیابت نوع اول بروز کند. در مبتلایان به دیابت نوع دوم عفونت‌های مکرر خصوصاً در دستگاه ادراری، تاری دید، بهبود دیررس زخم‌ها، پای دیابتی و احساس بی‌دردی در انگشتان پاها شایع است [۳۵].

### ۲-۱-۳-۱- نفروپاتی دیابتی:

ضخیم شدن غشای پایه گلومرول‌ها اولین تغییر قابل جستجو در مرحله‌ی نفروپاتی دیابتی بوده و ضخیم شدن غشای پایه گلومرولی باعث می‌شود که پودوسیت‌ها گسترده‌تر شده و تعداد کلی آنها کاهش یابد. کاهش آلبومین ادرار زمانی رخ می‌دهد که کلیه اجازه‌ی خروج آلبومین زیادی را از طریق پالایش بدهد. این مورد می‌تواند ۵ تا ۱۰ سال قبل از سایر علائم اتفاق افتد و یک شاخص مناسب برای دیابت است. کاهش تعداد گلومرول‌ها در اثر آسیب توسط گلومرولواسکلروزیس ندولار (Nodular Glomerulosclerosis)، در حین پیشرفت نفروپاتی دیابتی، رخ می‌دهد. در همین حین میزان آلبومین در ادرار افزایش می‌یابد و می‌تواند توسط تکنیک آنالیز ادراری مستقیماً بررسی شود. بیوپسی کلیه نشان‌دهنده‌ی نفروپاتی دیابتی در این مرحله است. نارسایی کلیوی که در اثر گلومرولواسکلروزیس برانگیخته شده است، منجر به نقص در پالایش مایعات و دیگر بی‌نظمی‌هایی در عملکرد کلیه می‌گردد که همین امر باعث افزایش فشار خون و احتباس مایعات می‌شود [۳۴]. دیگر مشکلات بوجود آمده شامل سختی عروق در شریان کلیوی و افزایش میزان پروتئین در ادرار است (سندرم نفروتیک). همچنین علائم دیگر شامل: ادم (اغلب اطراف چشم‌ها)، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، بی‌قراری و خستگی و سردرد، سکسه‌های فراوان و خارش‌های موضعی است [۵۵]. بین قند خون و اندازه‌ی کلیه رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری وجود دارد [۳۳]. به عبارت دیگر با افزایش قند خون، اندازه و وزن کلیه افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که دیابت وزن کلیه را افزایش می‌دهد. همچنین افزایش وزن کلیه در موش‌های صحرایی بالغ و نابالغ دیابتی شده متفاوت است. در موش‌های صحرایی بالغ این افزایش به دلیل هیپرتروفی کلیه و در موش‌های صحرایی نابالغ به دلیل رشد طبیعی کلیه‌ها می‌باشد [۶۱]. در بسیاری از مطالعات صورت گرفته بر روی مدل‌های حیوانی، به دنبال دیابت، افزایش وزن و اندازه و حجم کلیه گزارش شده است. البته لازم به ذکر است که این افزایش در مراحل مختلف متفاوت است. در مراحل اولیه افزایش و اصولاً بزرگی کلیه در دیابت اغلب تلفیقی از هیپرتروفی و هیپرپلازی لوله‌ای و هیپرپلازی و گسترش فضای بینابینی می‌باشد که این موارد پاسخی به افزایش پالایش مایعات و گلوکز و بازجذب فعال آنها می‌باشد [۶۳].

از آن‌جا که در جریان رشد کلیه در طی دیابت، گلومرول‌ها فقط بخش کوچکی (کمتر از ۱٪) از حجم کورتکس را اشغال می‌کنند، لذا بزرگی کلیه به طور غالب وابسته به تغییرات لوله‌ای بینابینی می‌باشد [۷۲].

تغییرات مورفولوژی گلومرول ها در دیابت، بیانگر ارتباط مستقیم بین ساختار و عملکرد است که توجه آسیب شناسان ابتدا به افزایش ضخامت غشای پایه جلب شده و سپس تعداد و حجم گلومرولی مورد ارزیابی قرار گرفت [۶۰].

مهمترین بخش عملکردی آسیب پذیر در نفروپاتی، گلومرول ها می باشند [۵۸]. یکی از سازگاری های مطرح در افزایش حجم گومرول ها تکامل عروق خونی جدید است که این عامل پودوسیت ها را برای افزایش تعداد زواید جهت همپوشانی مویرگ ها تحریک می کند. به همین دلیل اندازه و حجم گلومرول و طبعاً حجم کلیه افزایش می یابد [۶۴]. کاهش حجم گلومرول پس از درمان بدلیل کاهش تعداد عروق است. همچنین غشای پایه اضافی در گلومرول ها و بافت مزانژیال جمع می گردد [۶۳].

#### ۲-۱-۴- تشخیص دیابت شیرین:

تشخیص دیابت شیرین تنها به تعیین افزایش قند خون بستگی دارد. برای دیابت نوع اول، تشخیص اغلب به دلیل این که افزایش قند خون:

الف- به طور ناگهانی ظاهر می شود.

ب- شدید است و

ج- با اختلالات متابولیک جدی همراه است، آسان می باشد. تشخیص دیابت نوع اول ممکن است به دلیل تغییرات متابولیکی که اغلب اوقات چندان شدید نیست که بیمار به نشانه های آن توجه کند، مشکل است [۷۰].

اندازه گیری های بیوشیمیایی نمونه های خون و ادرار در تشخیص و درمان دیابت ضروری است. یک روش تشخیصی حساس، آزمایش تحمل گلوکز (Glucose-tolerance test) می باشد. بیماران یک شب غذا نخورده (ناشتا)، سپس ۱۰۰ گرم از گلوکز محلول در یک لیوان آب را می نوشند. غلظت گلوکز خون قبل از آزمایش و در فواصل زمانی ۳۰ دقیقه ای بعد از خوردن گلوکز تا چند ساعت اندازه گیری می شود. افراد سالم گلوکز را براحتی جذب می کنند و غلظت گلوکز خون آنها به بیش از ۹ یا ۱۰ میلی مولار نمی رسد و همچنین مقدار گلوکز در ادرار کم بوده و یا دیده نمی شود. افراد دیابتی مقدار گلوکز آزمایشی را به مقدار کم جذب می کنند، در نتیجه مقدار گلوکز خون آنها از آستانه ی کلیه ها تجاوز کرده (در حدود ۱۰ میلی مولار) و باعث ظهور گلوکز در ادرار می شود [۱].

#### ۲-۱-۵- درمان دیابت:

مهمترین اصل در درمان دیابت، پیروی از رژیم غذایی مناسب است. فعالیت های بدنی و ورزش به کاهش قند خون کمک می کنند. درمان دارویی دیابت با تجویز قرص های پایین آورنده ی قند خون و یا انسولین انجام می شود. ترکیبات تiazolidion دایون ها (Thiazolidondion) مثل پیوگلی تازون (Pioglitazone) و رزیگلی تازون (Rosiglitazone) و بی گوانیدهای (Biguanides) مثل مت فورمین (Metformin) سبب افزایش حساسیت به انسولین می شوند و برخی دیگر از جمله ترکیبات سولفونیل اوره ها (Sulfonylurea) مثل

تولبوتامید (Tolbutamide) و گلی بورید (Glyburide) و گلی پیزید (Glipizide) ترشح انسولین را تحریک می کنند [۳،۷۳].

## ۲-۱-۶- دیابت در حیوانات:

بیماری دیابت علاوه بر انسان در پستانداران نیز گزارش شده است. گوساله، اسب، گوسفند، خوک، سگ و گربه به دیابت نوع اول و دوم مبتلا می شوند. دیابت در گوساله اغلب به واسطه ی ایمنی می باشد و شبیه دیابت شیرین نوع اول در انسان است. این بیماری در گوساله به دنبال عفونت با ویروس هایی مثل BVD-MD و FMD ایجاد می شود [۱۵].

در اسب، استعداد ژنتیکی و پرخوری دو عامل مهم در ایجاد دیابت است. مقاومت به انسولین در اسب، سبب آسیب به قلب، سیستم اسکلتی و مفاصل، لنگش، کاهش وزن و توده ی عضلانی می شود [۲۹]. سگ های چاق در سنین ۷-۹ سال مبتلا به این بیماری می شوند. احتمال ابتلای سگ های بزرگ جثه بیشتر است. سگ های ماده دو برابر سگ های نر به این بیماری مبتلا می شوند [۳۸].

در گربه ها هم، بروز این بیماری در گربه های مسن و چاق بیشتر است. اما بر خلاف بیماری دیابت در سگ ها، گربه های نر بیشتر از ماده ها به این بیماری مبتلا می شوند. از عوامل ایجاد کننده ی دیابت در گربه ها می توان به مواردی نظیر چاقی، التهاب مزمن لوزالمعده و بیماری های هورمونی نظیر پرکاری تیروئید و بیماری کوشینگ و برخی داروها مانند پردنیزولون اشاره کرد [۵۲].

علایم دیابت در حیوانات مانند علایم در انسان ها می باشد. این علایم عبارتند از: کاهش وزن، پرادراری، پرخوری، پرنوشی و گرسنگی شدید. درمان حیوانات دیابتی، درمان حمایتی است و در دیابت وابسته به انسولین، استفاده از انسولین کمک زیادی به درمان می کند [۳۸،۵۲].

## ۲-۲- القای دیابت به روش تجربی:

القای شیمیایی دیابت از معمول ترین روش های مورد استفاده در حیوانات است. در این راستا داروهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته اند. از جمله این داروها می توان آلوکسان، استرپتوزوتوسین، دیتی زونا و سرم ضد انسولین را نام برد. این داروها به طور انتخابی سلول های بتای لوزالمعده را مورد هدف قرار داده و تخریب می کنند. یکی دیگر از روش های ایجاد دیابت به روش تجربی، برداشت قسمتی از لوزالمعده (Partial pancreatectomy) است [۱۶].

## ۲-۲-۱- استرپتوزوتوسین [Streptozotocine (STZ)]:

استرپتوزوتوسین (STZ: مشتق ان- نیتروگلوکزآمین) آنتی بیوتیک وسیع الطیف سالم و سیتوتوکسیک است و بویژه برای سلول های بتای تولید کننده ی انسولین در لوزالمعده پستانداران، سمی می باشد [۷۶]. القای دیابت تجربی در موش های آزمایشگاهی با استفاده از استرپتوزوتوسین بسیار مناسب و آسان است [۴۱]. تزریق این دارو منجر به دژنراسیون سلول های بتای لانگهانس می شود [۴۰].

از نظر بالینی علائم دیابت در موش ها بین ۲ تا ۴ روز بعد از اولین تزریق داخل وریدی (IV) و یا داخل صفاقی (IP) با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ظاهر می شود. استرپتوزوتوسین به صورت پودر استریل تهیه و آماده شده که pH قلیایی دارد اما وقتی در آب مقطر حل می شود، به دلیل حضور اسیدسیتریک در آن به pH برابر ۳/۵-۴/۵ می رسد [۵۰].

مطالعات نشان داده است که در مراحل اولیه افزایش قند خون بدنبال تزریق SZT، اندازه ی کلیه ها و گلوبومرول ها شدیداً افزایش می یابند [۷۹]. یکی از دلایل اصلی بزرگ شدن کلیه بدنبال تزریق SZT، هیپرپلازی و نه هیپرتروفی سلولی می باشد [۲۵].

### ۲-۲-۲- آلوکسان (Alloxan):

آلوکسان (2,4,5,6-tetraoxypyrimidine) و یا (2,4,5,6-pyrimidinetetrone) یکی از مشتقات اکسیژنه پیریمیدین است که در آب به صورت هیدرات آلوکسان در می آید. این ترکیب زمانی که به موش و دیگر حیوانات تزریق می شود، به طور انتخابی سلول های بتای لوزالمعده را تخریب می کند. متعاقب ورود آلوکسان به این سلول ها، گونه های واکنش دهنده ی اکسیژن (ROS) مثل رادیکال های آزاد سوپر اکسید را در یک واکنش چرخه ای تولید می کند. این دارو منجر به دیابت قندی وابسته به انسولین غیر قابل برگشت با نام دیابت آلوکسان می شود. ویژگی های آن مانند دیابت نوع اول در انسان است. این ترکیب منجر به ایجاد دیابت در انسان نخواهد شد [۱۲،۵۰].

در نتیجه ی تخریب سلول های لوزالمعده متعاقب تزریق آلوکسان، افزایش ساخت اوره و کراتینین در گروه موش های دیابتی صورت گرفته که منجر به افزایش معنی دار این ترکیبات در سرم این گروه از موش ها می شود [۵].

این ترکیب در حیوانات آزمایشگاهی به عنوان یک داروی القا کننده ی دیابت استفاده شده و هیچ استفاده ی تجاری دیگری ندارد. برداشت انتخابی آن به دلیل شباهت ساختاری با گلوکز است. آلوکسان حتی در دوزهای بالا برای سلول های بتای لوزالمعده انسان سمی نیست. این امر احتمالاً به دلیل تفاوت در مکانیسم های برداشت گلوکز در انسان و موش است. اما در دوزهای بالا برای کبد و کلیه سمی است [۵۰].

دوزهای بالای آلوکسان و استرپتوزوتوسین می تواند اثرات سمی بر روی سایر اندامهای بدن داشته که باعث آسیب شدید کبدی و کلیوی از جمله نکروز و نفوذ چربی می شود [۶۵]. باین وجود تغییرات بیوشیمیایی و مورفولوژیک طی مطالعات صورت گرفته، نشان داده است که سمیت این ترکیب بر روی سایر اندامها بیشتر از اثر آن بر روی لوزالمعده نمی باشد [۱۰].

### ۲-۳- مدیریت بیهوشی و جراحی در بیماران دیابتی:

روند جراحی به طور معمول با خونریزی و استرس شدید در بیمار همراه است که از طرفی باعث از دست رفتن آب و الکترولیت ها می شود و از سوی دیگر باعث آزاد شدن ترکیبات کاتابولیک از جمله کاتکول آمین ها می شود که افزایش گلوکز خون را در پی دارد. در بیماران دیابتی با توجه به افزایش قند خون و همچنین اختلالات کلیوی مرتبط با دیابت لازم است در انتخاب داروی بیهوشی مناسب دقت خاصی به عمل آید. بی

حسی موضعی در مقایسه با بیهوشی عمومی با اثرات کمتری بر متابولیسم گلوکز همراه است. در مجموع پاسخ های متابولیک در حین عمل بستگی به طول مدت جراحی، بیماری زمینه ای، نوع دیابت، وجود عفونت و نوع بیهوشی دارد [۲، ۵۷].

القای بیهوشی موجب افزایش فعالیت سمپاتیک و نهایتاً هیپرگلیسمی می شود. بیماران دیابتی نوع اول که کمبود انسولین دارند در مواجهه با این تغییرات متابولیک در معرض خطر بیشتری هستند [۲]. دیابت هفتمین علتی است که باعث مرگ می شود. در مقایسه با جمعیتی که به دیابت مبتلا نیستند بیماران دیابتی به میزان بالایی در بیمارستان بستری شده و نیز دوره ی بستری شدن آنها طولانی می باشد. مراقبتهای جراحی و بیهوشی در بیماران دیابتی در سه مرحله صورت می گیرد:

### ۲-۳-۱- مرحله ی قبل از جراحی:

معاینات بالینی و گرفتن تاریخچه پیش از عمل احتمالاً موارد آسیب عصبی ناشی از دیابت را که ممکن است به صورت افت فشار خون و دوره های سنکوپ، مونونوروپاتی ها و یا پلی نوروپاتی ها و اختلالات مثانه باشد، نشان خواهد داد. بیماران ممکن است علاوه بر این ها، علایم دیگری نیز داشته باشند که شامل بیماری های مغزی-عروقی، اختلالات کلیوی، کاهش آلبومین خون و زخم شدن پوست است. در یک مطالعه ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران دیابتی، گلیکوزیله شدن مفصل Atlanto - Occipital (اطلسی- پس سری) را داشته که احتمالاً منجر به محدودیت حرکتی در مفصل شده و همین امر باعث مشکل در کنترل راه های هوایی در بیمار می گردد. (مانند سندرم گردن چوبی) [۶۶].

گلیکوزیله شدن مفصل فکی-گیجگاهی، لوله گذاری را دشوار می کند، بنابراین استفاده از بیهوشی استنشاقی در این بیماران گاهی مشکل ساز است [۲].

سنجش آزمایشگاهی HbA1c (Hemoglobin A1c) یک شاخص مناسب برای اندازه گیری حدت افزایش قند خون می باشد. پایین بودن مقادیر HbA1c نشانه ی احتمال وجود خطر کمتری در بیماران می باشد و می تواند نشانه ای از حضور یا عدم حضور بیماری دیابت در بیماران باشد [۱۹].

میزان گلوکز خون باید به فراوانی تحت کنترل قرار گیرد و برای بیماران دیابتی آماده کردن انسولین برای تجویز ضروری است و این شامل مراحل پیش از جراحی، مراحل روتین جراحی و ارزیابی های پس از جراحی است. دوزهای با اثر کوتاه صبح گاهی انسولین همیشه تا حد امکان برای بیماران تجویز می شود تا نیازی به خوردن صبحانه در صبح پیش از جراحی نباشد. دوزهای با اثر متوسط و طولانی انسولین هم در حین جراحی ادامه می یابد [۳۰].

### ۲-۳-۲- مراقبت ها در حین جراحی:

به علت اینکه دیابت اندام های مختلفی را درگیر می کند مراقبت ها در حین جراحی باید ادامه یابد. چندین مورد کلینیکی باید در حین جراحی و مراقبتهای بیهوشی آن در نظر گرفته شود:

- دیابت انتقال اکسیژن را تحت تاثیر قرار می دهد که این به علت اتصال کووالان گلوکز به مولکول هموگلوبین می باشد و همین امر منجر به کاهش ظرفیت اتصال اکسیژن به هموگلوبین می شود [۵۳].

- یکی از موارد پیچیده کننده دیابت، اختلالات دستگاه عصبی خودکار است. بیماری که در آن ها، سال ها دیابت به طورضعیفی کنترل شده است، اغلب دارای آسیب های وارد شده به دستگاه عصبی خودکار هستند. این بیماران معمولاً در معرض خطر بالایی از نظر کاهش حرارت بدن (دمای بدن) در حین جراحی می باشند [۴۶].

- اختلالات دستگاه عصبی خودکار ناشی از دیابت توانایی بدن را در تنظیم فشار خون، تحت تاثیر قرار می دهد و مشخصاً منجر به افت فشار خون می گردد که این می تواند تکنیک به کار رفته برای بیهوشی را تحت تاثیر قرار دهد بدین صورت که این بیماران همچنین به دلیل القای عواملی از جمله تیوپنتال و یا پروپوفل در معرض خطر کاهش فشار خون قرار دارند که افزون بر افت فشار خون ناشی از اختلال دستگاه عصبی خودکار، شرایط را دشوار می کند. بنابراین اتومیدات یا یک دوز کاهش یافته ی پروپوفل به دلیل پایین بودن اثرات جانبی قلبی-عروقی، هر دو از عوامل اصلی القای بیهوشی در این جمعیت از بیماران هستند [۳۰].

- دیابت اثرات ثابت شده ای بر روی سیستم قلبی-عروقی دارد. مردانی که به دیابت مبتلا هستند ۲ برابر بیشتر از مردان غیر دیابتی در معرض خطر بیماری های عروق کرونر قرار می گیرند و ریسک این بیماری در مورد زنان دیابتی نسبت به زنان سالم ۳ برابر بیشتر است که این نشان دهنده ی حساس بودن بیش تر زنان نسبت به اثرات قلبی عروقی دیابت است [۴۲]. پژوهش ها حاکی از آن است که بیماران مبتلا به دیابت حتی نسبت به کسانی که قبلاً بیماری قلبی عروقی داشتند، در معرض خطر بیشتری قرار دارند [۳۶].

بیماران مبتلا به دیابت نوع اول، در صورتی که انسولین دریافت نکنند در معرض خطر کتونمی قرار می گیرند. خطر کتوز زمانی که فرد در معرض استرس جراحی هم قرار می گیرد افزایش می یابد. میزان انسولینی که برای تزریق به بیمار لازم می باشد تا قند خون وی را در حین جراحی کنترل کند، مهم می باشد [۳۰].

### ۲-۳-۳- مراقبت های پس از جراحی:

داروهای اندکی وجود دارد که باید برای مصرف مجدد آن ها پس از جراحی، با احتیاط برخورد کرد. داروها باید زمانی پس از جراحی استفاده شوند که بیمار غذای کافی دریافت کرده باشد. متفورمین نباید در بیماری که نارسایی عملکرد کلیوی یا نارسایی کبدی و یا نارسایی احتقانی قلب [Congestive heart failure (CHF)] دارند، مجدداً استفاده شود. سولفونیل اوره ترشح انسولین را تحریک می کند و ممکن است منجر به کاهش قند خون شود و تنها زمانی که فرد غذای کافی دریافت کرده باشد باید مصرف شود و با دوز کم شروع می



شود. کتواسیدوز ناشی از دیابت یک موقعیت اورژانسی در بیماران دیابتی است که همراه با افزایش لوکوسیت‌های خون، حالتی مشابه با حالت جراحی حاد شکمی، بی‌قراری، استفراغ، سستی و علائم کاهش حجم خون است. اولویت در این مرحله با حفظ حجم داخل عروقی (معمولاً با تزریق سریع داخل رگی یک لیتر نرمال سالین)، تجویز انسولین به میزان ۰/۲ واحد به ازای کیلوگرم وزن بدن در ساعت و حذف کتونمی و کنترل گلوکز خون می‌باشد. بیماران مبتلا به کتواسیدوز در نتیجه‌ی ظهور گلوکز در ادرار کم آب می‌شوند. به علت اینکه کم‌آبی ناشی از کمبود آب و الکترولیت می‌باشد، کولوئیدها نمایان نمی‌شوند. اگر اسمولاریته‌ی بیمار بالا برود، کلرید سدیم ۰/۴۵٪ تجویز می‌شود و حجم تجویز شده هم باید توسط پاسخ‌های همودینامیک و موقعیت اسید-باز و خروجی ادرار کنترل شود [۳۰].

#### ۲-۴- آزمايشهای مربوط به عملکرد کلیه:

کلیه‌ها نقش مهمی در تنظیم هموستاتیک بدن دارند. عمل آنها حفظ حجم و ترکیب مایع برون سلولی از طریق بازجذب انتخابی آب و سایر مواد ضروری از صافی ادراری است. آنها همچنین در دفع مواد زائد متابولیک و بعضی مواد شیمیایی خاص نقش داشته و همانند یک غده‌ی درون ریز عمل می‌کنند. واحد ساختمانی کلیه نفرون است که از شبکه‌ای از مویرگها به نام گلومرول و لوله‌ها که توسط سلول‌های اپیتلیال مفروش شده‌اند تشکیل شده است. مویرگهای گلومرولی در مقایسه با مویرگهای نقاط دیگر بدن نفوذپذیری بیشتری دارند. به جز سلول‌های خونی، پروتئین‌های بزرگ و چربی‌ها، تقریباً همه‌ی مواد از غشای گلومرولی می‌گذرند و وارد لوله‌ها می‌شوند که برخی مواد بازجذب و موادی دیگر به درون لوله‌ها ترشح می‌شوند. صدمه به کلیه ممکن است باعث ناتوانی گلومرول‌ها در بقا و حفظ یاخته‌ها و پروتئینها گردد و یا بازجذب را در لوله‌های کلیوی مختل کند. وسعت و ماهیت این صدمات را می‌توان توسط آزمایش شیمیایی پلاسماي خون و یا با آنالیز ادرار تعیین کرد. علاوه بر پروتئین‌های پلاسما، یکسری از مواد نیتروژن دار غیر پروتئینی [Non-Protein Nitrogen (NPN)] نیز در خون یافت می‌شوند. این ترکیبات شامل اوره، کراتینین، اسیداوریک و آمونیاک می‌باشند. ترکیبات NPN توسط گلومرول‌ها پالایش شده و بعضی از آنها تا حدی از لوله‌ها بازجذب می‌شوند [۴].

#### ۲-۴-۱- نیتروژن اوره خون:

محصول اصلی و نهایی کاتابولیسم پروتئین نیتروژن اوره می‌باشد. حدود نصف مقدار کل مواد NPN خون را نیتروژن اوره تشکیل می‌دهد. به طور سالم تمام اوره از مویرگهای گلومرولی عبور کرده و وارد لوله‌ها می‌شود. فرآیند انتشار غیر فعال سالم باعث بازجذب ۴۰ تا ۵۰ درصد اوره گردیده و مابقی از طریق ادرار دفع می‌گردد. ازوتمی به افزایش نیتروژن اوره اطلاق می‌گردد. چنین افزایشی می‌تواند ناشی از عوامل متعددی باشد. کاهش مقدار جریان خون در کلیه‌ها که میزان و سرعت تصفیه را تغییر می‌دهد و همچنین انسداد مجاری ادراری می‌توانند روی میزان نیتروژن اوره تاثیر بگذارند. عوامل گوناگونی با تخریب یاخته‌ها یا تجمع کمپلکس آنتی ژن-آنتی بادی روی غشای پایه گلومرول می‌توانند فعالیت کلیه را متوقف سازند. اوره به علت

حلالیت کم باید در حجم نسبتاً زیادی از آب دفع شود. کم آبی باعث افزایش احتباس اوره در خون می شود. مصرف بیش از حد پروتئین و همین طور ورزش سنگین و مرتب باعث افزایش تولید اوره می شود. اختلافات موجود در سرعت کاتابولیسم پروتئین در حیوانات نر و ماده و نیز بین حیوانات جوان و مسن روی مقدار نیتروژن اوره ی خون (BUN) تاثیر می گذارد [۴].

انواع گوناگونی از کیت‌های معرف شیمیایی برای اندازه گیری نیتروژن اوره وجود دارد. اینها عمدتاً روش های نورسنجی هستند و معرف‌های اختصاصی به کار رفته نیز بسته به شرکت تولید کننده ی کیت آزمایش فرق می کنند. آزوستیک (Azostick) روشی است که در آن از یک نوار معرف استفاده می شود و از آن می توان به عنوان یک آزمایش غربالگر سریع در کلینیک استفاده کرد. این روش از آزمایش های شیمیایی دقت کمتری دارد. اندازه گیری نیتروژن اوره ی خون باید همراه با اندازه گیری میزان کراتینین باشد. تغییر نسبت نیتروژن اوره به کراتینین شاخص مهمتری از بیماری کلیوی است تا اندازه گیری تک تک آنها [۴].

## ۲-۴-۲- کراتینین:

کراتینین در خلال متابولیسم سالم ماهیچه و از شکستن برگشت ناپذیر کراتین و فسفات کراتین به وجود می آید. مقدار کراتینین موجود در سرم تابعی از مقدار جرم کل ماهیچه است. کراتینین با سرعتی نسبتاً ثابت صرف نظر از نوع رژیم غذایی، سن و سایر فاکتورها، از یاخته های ماهیچه ای دفع می گردد. به طور سالم تمام کراتینین پلاسما از غشای گلومرول عبور کرده و هیچ مقداری از آن باز جذب نمی شود. مقدار کمی کراتینین نیز توسط سلول های لوله کلیه ترشح می شود. هر بیماری یا وضعیت خاصی که باعث اختلال در پالایش گلومرولی گردد، باعث افزایش میزان کراتینین سرم نیز خواهد شد [۴].

رایج ترین روش اندازه گیری مقدار کراتینین در دامپزشکی، روش اسپکتروفوتومتری ژافه می باشد. در واکنش ژافه از یک معرف اسیدکلریدریک در pH قلیایی استفاده می شود. این معرف با کراتینین سرم ترکیب شده و محلولی نارنجی رنگ تولید می کند. آزمایش پاک سازی کراتینین برای اندازه گیری میزان پالایش گلومرولی بکار می رود. در این آزمایش باید میزان کراتینین را در ادرار و سرم تعیین کرد. این کار معمولاً با استفاده از واکنش ژافه صورت می گیرد. محاسبه ی برون ده ادرار بر حسب میلی لیتر در دقیقه که با گرفتن میانگین خروج ادرار در ظرف چند ساعت بدست می آید نیز مورد نیاز است.

سرعت پاک سازی کراتینین از معادله ی زیر بدست می آید:

$$CCT = U \times V / P \times F / A$$

U کراتینین ادرار بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

P کراتینین پلاسما بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

V حجم خروجی ادرار بر حسب میلی لیتر در دقیقه

F/A نمایانگر ضریب تصحیح است که برای محاسبه ی اختلافات موجود در گونه های مختلف مورد نیاز است.

CCT پاک سازی کراتینین

F ضریب گونه ای مربوط به گونه ی مورد آزمایش و A نشان دهنده ی سطح بدن به متر مربع می باشد [۴].

## ۲-۵- پروپوفل:

در اوایل سال ۱۹۷۰ هنگام کار کردن بر روی مشتقات فنول با هدف ساختن داروهای خواب آور (Hypnotic drugs) ترکیب ۶۰۲ دی ایزوپروپیل فنول، ساخته شد. پروپوفل غیر قابل حل در آب است و بنابراین ابتدا همراه با Cremophor EL (BASF A.G) تولید شد. بدلیل واکنش های آنافیلاکسی که Cremophor EL در این ترکیب دارد، فرمول این دارو به صورت امولسیون تغییر یافت. به شکل امولسیون، این دارو منجر به آزاد سازی هیستامین و همچنین واکنش آنافیلاکسی نمی شود [۴۹].

پروپوفل داروی بیهوشی جدید و منحصر به فرد با فرمول شیمیایی 2,6-Diisopropylphenol می باشد. دارو با ساختاری شبیه هسته ی فعال آنتی اکسیدان هایی مانند آلفا-توکوفرول (Vit.E)، استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین) و بوتیل هیدروکسی تولوئن، از نظر شیمیایی در گروه های قبلی دارویی مانند باربیتورات ها، استروئیدها، داروهای تفکیکی و مشتقات ایمیدازولی قرار نمی گیرد [۴۹].

پروپوفل از نظر شیمیایی یک آلکیل فنول است و به صورت روغنی در دمای اتاق وجود دارد و نامحلول در آب می باشد، به همین دلیل در ابتدا به صورت ترکیب با محلول کروموفور عرضه شد. به خاطر واکنش های آنافیلاکتوئید (ازدیاد حساسیت) توأم با کروموفور در این شکل اولیه از پروپوفل، این دارو به صورت یک امولسیون روغن در آب شامل ۱۰٪ روغن سویا، ۱/۲٪ فسفاتید تخم مرغ و ۲/۲۵٪ گلیسرول و هیدروکسید سدیم (برای تنظیم pH) تهیه شد. پروپوفل معمولاً به صورت یک محلول شیری رنگ ۱٪ در آمپول های ۲۰ میلی لیتری و ویال های ۵۰ و ۱۰۰ میلی لیتری با نام های تجاری Diprivan و Ampofol و Rapinovel در دسترس می باشد و در صورتی که نیاز به محلول رقیق آن باشد، دکستروز ۵٪/۵ سرم نمکی (سالین) با آن سازگار است [۴۸،۸۲].

ظاهر شیری رنگ دارو موجب شده که برخی از کلینیسین ها به آن شیر بیهوشی (Milk of amnesia) گویند [۸۲].

به دلیل اهمیت رشد باکتریایی، Disodium edetate (۵/۰/۰۵٪) به عنوان متوقف کننده ی رشد باکتریایی به این ترکیب اضافه شد. این ترکیب pH حدود ۷ دارد و ویسکوزیته ی کمی دارد و یک ماده ی سفید شیری می باشد. در دومین نسل این دارو در آمریکا، Metabisulfite به عنوان یک ضد میکروب به ترکیب قبلی اضافه شد. در اروپا ترکیب ۲٪ نیز وجود دارد و این امولسیون شامل ترکیبی از یک محیط (medium) و زنجیره ی بلند تری گلیسرید می باشد. اگر محلول رقیق کننده ای برای پروپوفل نیاز باشد، محلول ۵٪ دکستروز در آب ارجحیت دارد.

این دارو علاوه بر اینکه به عنوان یک داروی بیهوشی مطرح است، خاصیت ضد التهاب، سرکوب کننده ی ایمنی و آنتی اکسیدانی نیز دارد [۲۰،۷۵].

هنگام استفاده از دارو باید اصول استریلیتی رعایت شود و از استفاده از باقی مانده ی داروی موجود در آمپول بعد از ۶ ساعت خودداری شود. این دارو به نور حساس نیست و در دمای اتاق پایدار می باشد.

## ۲-۵-۱- دوزاژ پروپوفل:

دوزاژ پروپوفل برای القای بیهوشی در حیواناتی که از پیش بیهوشی استفاده ننموده اند،  $5-8\text{mg/Kg}$  و در آنهایی که استفاده نموده اند،  $3-6\text{mg/Kg}$  می باشد. پروپوفل با دوز  $6-7\text{mg/Kg}$  برای القای بیهوشی و  $0.15-0.8\text{mg/Kg/min}$  برای تداوم بیهوشی در سگ به کار می رود. القا و بازگشت سریع از بیهوشی از ویژگی های این دارو است، به گونه ای که در سگ پس از تزریق یک دوز پروپوفل ( $6\text{mg/Kg}$ )، ۲۰ دقیقه و در گربه ۳۰ دقیقه بیهوشی ایجاد شده و بازگشت از بیهوشی به سرعت اتفاق می افتد [۴۸].

## ۲-۵-۲- فارماکوکینتیک دارو:

غلظت خونی پروپوفل به دنبال تزریق یک دوز دارو توسط سه عامل تعیین می شود:

الف- توزیع و انتشار دارو از خون به بافت

ب- پاکسازی متابولیکی دارو از خون

ج- پاکسازی متابولیکی دارویی که به صورت آهسته از بافتها به داخل خون نشت می کند.

این دارو به شدت چربی دوست بوده، در نتیجه حجم انتشار و سرعت انتشار آن در بدن بسیار زیاد است. این دارو تمایل بسیار به پیوند شدن با پروتئین دارد، در نتیجه در بیماران مبتلا به هیپوپروتئینمی، دوز کمتری از این دارو برای القای بیهوشی، نیاز است. پروپوفل همچنین خیلی سریع متابولیزه شده، که این متابولیسم و تغییر شکل زیستی دارو (Biotransformation) به طور عمده در کبد صورت می گیرد. از آنجائیکه اختلالات کبدی و کلیوی اثرات بسیار کم و ناچیزی بر فارماکوکینتیک دارو دارد، به نظر می رسد که مکانیسم های خارج کبدی در متابولیسم و تغییر شکل پروپوفل نقش داشته باشند. ریه ها و کلیه ها محل مناسبی برای این متابولیسم خارج کبدی شناخته می شود. هر چند راه های متابولیکی متفاوتی در بین گونه های مختلف جانوری در متابولیسم پروپوفل گزارش گردیده است، اما به طور کلی پروپوفل در کبد با ترکیب با گلوکوکورونید توسط آنزیم گلوکوکورونیداز و سولفات برای تولید ترکیبات محلول در آب متابولیزه می شود. کمتر از ۱٪ پروپوفل بدون تغییر از ادرار دفع می شود و فقط ۲٪ آن از طریق مدفوع دفع می گردد. هر چند امروزه سیتوکروم P450 2C11 به عنوان یکی از عوامل موثر در متابولیسم کبدی پروپوفل مدنظر قرار گرفته است [۸۸]. در گربه فعالیت گلوکوکورونیداز کمتر است و ممکن است توجیحی برای طولانی تر شدن فعالیت پروپوفل در این گونه باشد.

## ۲-۵-۳- مزایا و معایب پروپوفل در کاربرد کلینیکی آن:

القای سریع بیهوشی، انتشار، متابولیسم و پاکسازی سریع دارو و بازگشت از بیهوشی سریع و کامل در مجموع باعث شده است که این دارو علاوه بر اینکه داروی مناسبی جهت القای بیهوشی باشد، یکی از بهترین داروها برای نگهداری بیهوشی به صورت اینفیوژن مداوم و با تزریق متناوب باشد. این دارو خاصیت تجمعی ندارد و حتی در صورتی که از آن جهت نگه داری بیهوشی استفاده شود، بازگشت از بیهوشی نیز بسیار سریع می باشد. این دارو در طول ۲۰ تا ۴۰ ثانیه پس از تزریق وریدی، بیهوشی را القا می کند. القای بیهوشی بسیار