

اثرات وابسته به دوز مدتومیدین بر شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی در مدل حیوانی موش صحرایی (*Rattus norvegicus*)

بهنام پدرام^۱، سارا افشارنژاد^۱، سیده‌ام‌البین قاسمیان^{۲*}

۱. گروه دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر- ایران.
۲. گروه دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان- ایران.

پذیرش: ۱۸ مهرماه ۱۴۰۵

دریافت: ۱۷ خردادماه ۱۴۰۵

چکیده

توسعه روش‌های ایمن بیهوشی و آرام‌بخشی در مدل‌های حیوانی، بخش مهمی از پژوهش‌های زیست‌پزشکی است. مدتومیدین، به‌عنوان یک آگونیست گزینشی گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک، در دامپزشکی کاربرد گسترده‌ای دارد؛ با این حال، بررسی تغییرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی ناشی از دوزهای مختلف آن در موش‌های صحرایی می‌تواند به انتخاب دوز مناسب برای کاربردهای پژوهشی کمک کند. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثرات وابسته به دوز مدتومیدین بر شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی در موش‌های صحرایی آزمایشگاهی بود. در این پژوهش تجربی، ۲۴ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به چهار گروه شامل گروه شاهد و گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین تقسیم شدند. مدتومیدین به‌صورت تک‌دوز تجویز شد و ۴۸ ساعت پس از مداخله، شاخص‌های فیزیولوژیک شامل ضربان قلب و دمای بدن و شاخص‌های بیوشیمیایی سرم شامل BUN، کراتینین، AST، ALT، ALP، کلسیم و فسفر اندازه‌گیری شدند. نتایج نشان داد که مدتومیدین سبب کاهش وابسته به دوز ضربان قلب شد ($P \leq 0.05$)، درحالی‌که تغییرات دمای بدن از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$). در دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم، افزایش معنی‌دار BUN، کراتینین، AST، ALT و ALP و تغییرات معنی‌دار غلظت کلسیم و فسفر مشاهده شد ($P \leq 0.05$). باتوجه‌به نبود ارزیابی هیستوپاتولوژیک و محدودبودن دوره پایش به ۴۸ ساعت، این یافته‌ها نشان‌دهنده تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با عملکرد کلیه و کبد هستند و برای اثبات آسیب بافتی به بررسی‌های تکمیلی نیاز است. در مجموع، در شرایط این مطالعه، دوزهای ۳۰ و ۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم نسبت به دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم با تغییرات بیوشیمیایی کمتری همراه بودند؛ با این حال، تعیین بهترین دوز بر اساس شاخص‌های بررسی‌شده به‌تنهایی امکان‌پذیر نیست و انتخاب دوز مناسب باید باتوجه‌به هدف آرام‌بخشی، شرایط آزمایش و پایش شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی انجام شود.

واژه‌های کلیدی: مدتومیدین؛ مدل رت؛ پاسخ‌های فیزیولوژیک؛ شاخص‌های بیوشیمیایی؛ پاسخ به دوز

مقدمه

دارو همواره با چالش واکنش‌های ناخواسته فیزیولوژیک همراه است که ناشی از پراکنش گسترده گیرنده‌های آدرنرژیک در بافت‌های عصبی مرکزی، رگ‌های خونی و احشایی است (۶). ساز و کار پایه عمل مدتومیدین، مهار بازخورد منفی آزادسازی نوراپی‌نفرین است که اگرچه منجر به آرام‌بخشی مطلوب می‌شود، اما کاهش هم‌زمان برون‌ده قلبی و برادیکاردی وابسته به دوز را در پی دارد (۱۰). این وضعیت،

توسعه روش‌های آرام‌بخشی و بیهوشی در مدل‌های آزمایشگاهی، ستون فقرات پژوهش‌های زیست‌شناسی مدرن است. در این میان، مدتومیدین به‌عنوان یک آگونیست بسیار گزینشی گیرنده‌های آلفا دو-آدرنرژیک، به دلیل تعادل میان بی‌دردی عمقی و شل‌کنندگی ماهیچه‌ای، جایگاه ویژه‌ای در شیوه‌نامه‌های دامپزشکی دارد (۱۴). با این حال، استفاده از این



مواد و روش کار

این مطالعه تجربی با استفاده از ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد *Rattus norvegicus* در بازه سنی ۶ تا ۸ هفته انجام شد. حیوان‌های آزمایشگاهی از مرکز آوین بنیان ژن (وابسته به دانشگاه شهید چمران اهواز) در سال ۱۴۰۲ تهیه گردیدند. پروتکل پژوهش حاضر پس از بررسی و تأیید در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیستی دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول، با کد اخلاق IR.IAU.D.1402.023 به تصویب رسید. تمامی مراحل آزمایش دقیقاً مطابق با اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با رعایت اصول اخلاقی ۳ گانه (۳ Rs) شامل جایگزینی، کاهش تعداد و پالایش صورت پذیرفت. حیوانات در محیطی کنترل‌شده با دمای ۲۴-۱۸ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰-۴۰ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین، به‌منظور کاهش تنش‌های محیطی و نتایج فیزیولوژیک قابل‌اعتماد، فضای کافی برای هر گروه (در سالن‌هایی با ابعاد ۳×۴ متر) فراهم گردید.

پس از یک دوره سازگاری، رت‌ها به‌صورت تصادفی در چهار گروه شش‌تایی تقسیم شدند. حیوانات تا زمان انجام آزمایش به غذای استاندارد و آب به‌صورت آزاد دسترسی داشتند. از اعمال محرومیت غذایی پیش از تجویز دارو خودداری شد تا از ایجاد تغییرات متابولیک ناشی از روزه‌داری و تأثیر آن بر شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی جلوگیری شود.

گروه اول (کنترل) تنها دوز استاندارد نرمال‌سالین را به‌صورت عضلانی دریافت کردند. گروه‌های دوم، سوم و چهارم به‌ترتیب دوزهای ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدت‌ومیدین (تولید شرکت دوربنه وت) را دریافت نمودند. انتخاب این دوزها بر اساس بازه فارماکولوژیک متداول برای بررسی اثرات دوز-پاسخ و ارزیابی پنجره ایمنی دارو صورت گرفت (۱۴).

ضربان قلب و دمای بدن حیوانات پیش از تجویز مدت‌ومیدین و ۴۸ ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شد. ضربان

به ویژه در شرایطی که دوز دارو به دقت تنظیم نشده باشد، موجب اختلال در خون‌رسانی بافتی و استرس‌های همدینامیک می‌شود (۱۰). از سوی دیگر، کارائی این دارو بر متابولیسم گلوکز از راه مهار آزادسازی انسولین به وسیله سلول‌های جزایر لانگرهانس در پانکراس، یکی از مباحث داغ در تحقیقات فیزیولوژیک است؛ به‌طوری‌که هاپیرگلیسمی ناشی از آن می‌تواند بر نتایج بیوشیمیایی مطالعات تأثیر مستقیم بگذارد (۱۷، ۲).

در بررسی شاخص‌های کبدی و کلیوی، مدت‌ومیدین می‌تواند با کاهش جریان خون بخش‌های کلیه، تغییراتی در سطح BUN و کراتینین ایجاد کند که ممکن است به اشتباه به عنوان آسیب‌های ارگانیک تفسیر شوند (۱۲). همچنین، تغییرات در آنزیم‌های ترانس‌آمیناز (AST, ALT) و فراسنجه‌های الکترولیتی نظیر کلسیم و فسفر، به دلیل فعالیت‌های متابولیک کبد برای پاکسازی دارو و تغییرات در هومئوستاز سلولی، نیازمند توجه ویژه است (۲۱، ۲۰). با وجود مطالعات گسترده بر روی گونه‌های مختلف از جمله سگ‌سانان و تک‌سمی‌ها (۱۱، ۵) داده‌های مقایسه‌ای در مورد دوزهای بهینه که کمترین سمیت را برای موش صحرایی به عنوان یکی از پرتکرارترین مدل‌ها داشته باشد، همچنان ناکافی است. این شکاف مطالعاتی زمانی اهمیت می‌یابد که بدانیم تغییرات گذرا در پارامترهای فیزیولوژیک مانند دمای بدن و ضربان قلب می‌توانند پاسخ‌های فارماکولوژیک را به طرز غیرقابل پیش‌بینی تغییر دهند (۱۲). بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی سیستماتیک اثرات وابسته به دوز مدت‌ومیدین بر یک پروفایل جامع از فاکتورهای بیوشیمیایی (BUN, Creatinine, Ca, P, ALP, AST, ALT) و پاسخ‌های فیزیولوژیک (ضربان قلب و دمای بدن) در موش صحرایی طراحی شده است. این پژوهش در پی آن است که ضمن شناسایی بررسی تغییرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی مرتبط با دوز، الگوهای تغییرات پارامتریک را در شرایط تحت تأثیر دارو شناسایی کرده و راهکارهایی برای کاهش متغیرهای مداخله‌گر در تحقیقات آینده ارائه دهد.



آزمون Shapiro-Wilk بررسی شد. داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ($\text{mean} \pm \text{SD}$) ارائه شدند. برای مقایسه مقادیر ضربان قلب و دمای بدن بین زمان پیش از تزریق و ۴۸ ساعت پس از تزریق در هر گروه، باتوجه به وابسته بودن اندازه‌گیری‌های دو زمان در یک حیوان، از آزمون paired-samples t-test استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین چهار گروه در یک زمان مشخص، از one-way analysis of variance (ANOVA) و در صورت معنی‌دار بودن آزمون کلی، مقایسه‌های زوجی مناسب انجام گرفت. در صورت عدم برقراری پیش‌فرض‌های آزمون‌های پارامتریک، از آزمون‌های ناپارامتریک متناظر استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری $P \leq 0.05$ ، در نظر گرفته شد.

نتایج

وضعیت سلامت عمومی حیوانات شامل رنگ ادرار، رنگ و قوام مدفوع، ۴۸ ساعت پس از آزمایش در تمامی گروه‌ها در محدوده طبیعی باقی ماند. تحلیل ضربان قلب نشان‌دهنده کاهش وابسته به دوز در تمامی گروه‌های دریافت‌کننده مدتومیدین بود ($P \leq 0.05$)؛ به طوری که این کاهش در گروه دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم به بیشترین حد رسید (جدول ۱). باین حال، تغییرات دمای بدن در هیچ‌یک از گروه‌ها نسبت به مقادیر پایه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$) (جدول ۲).

قلب با استفاده از پالس‌اکسی‌متر مخصوص حیوانات آزمایشگاهی (Nonin 8600V Pulse Oximeter, Nonin Medical, Plymouth, MN, USA) و بر حسب ضربان در دقیقه (beats/min) ثبت شد. دستگاه پس از قرارگیری مناسب حسگر بر روی اندام حیوان، سیگنال نبض را دریافت کرده و مقدار ضربان قلب را به صورت دیجیتالی نمایش می‌داد. دمای بدن نیز با استفاده از دماسنج دیجیتالی سینومتر مناسب حیوانات آزمایشگاهی (اندازه‌گیری دمای مقعدی) اندازه‌گیری شد. همچنین، عملکرد دفعی و تغییرات ظاهری ادرار و مدفوع جهت ارزیابی پیامدهای حاد و گوارشی مورد پایش قرار گرفتند.

چهل و هشت ساعت پس از تزریق، خون‌گیری مستقیم از قلب در شرایط استریل انجام شد. نمونه‌ها جهت جداسازی سرم در لوله‌های بدون ماده ضدانعقاد جمع‌آوری و پس از سانتریفیوژ، سرم‌های حاصل تا زمان بررسی آزمایشگاهی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شدند. فاکتورهای سرمی شامل BUN، کراتینین، ALT، AST، ALP، کلسیم و فسفر با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Mindray BS-200) و کیت‌های تجاری معتبر (پارس آزمون و بایرباکس فارس، ایران) اندازه‌گیری شدند. گزینش این مجموعه آزمون‌های بیوشیمیایی با هدف بررسی هم‌زمان عملکرد کبدی، کلیوی و تعادل الکترولیتی صورت گرفت (۲۰، ۱۲).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ تحلیل شدند. ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی با استفاده از

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شمار ضربان قلب (تعداد در دقیقه) پیش از آزمایش و ۴۸ ساعت پس از تزریق		
گروه	پیش از آزمایش	۴۸ ساعت پس از تزریق
شاهد (نرمال سالین)	$349/72 \pm 5/12$	$345/29 \pm 7/05$
مدتومیدین، ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم	$360/51 \pm 9/32$	$349/37 \pm 9/80$
مدتومیدین، ۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم	$343/68 \pm 8/65$	$335/54 \pm 11/32$
مدتومیدین، ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم	$328/87 \pm 6/40$	$316/41 \pm 14/05$

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شده‌اند. گروه شاهد نرمال سالین دریافت کرد. گروه‌های درمانی مدتومیدین را با دوزهای ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم دریافت کردند. * نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌دار بین مقدار پایه و مقدار ۴۸ ساعت پس از تزریق در همان گروه است ($P \leq 0.05$).

جدول ۲ - میانگین و انحراف معیار دمای بدن (°C) پیش از آزمایش و ۴۸ ساعت پس از تزریق

گروه	پیش از آزمایش	۴۸ ساعت پس از تزریق
شاهد (نرمال سالین)	۳۷/۱۹ ± ۰/۱۳	۳۷/۲۰ ± ۰/۰۳
مدتومیدین، ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم	۳۷/۳۹ ± ۰/۴۳	۳۷/۳۵ ± ۰/۰۴
مدتومیدین، ۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم	۳۷/۵۶ ± ۰/۱۲	۳۷/۴۹ ± ۰/۰۸
مدتومیدین، ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم	۳۷/۴۶ ± ۰/۱۶	۳۷/۴۲ ± ۰/۰۴

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. دمای بدن در هر گروه در دو زمان، پیش از آزمایش و ۴۸ ساعت پس از تزریق، مقایسه شد. تفاوت بین دو زمان از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$).

کلسیم در گروه ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری داشت، درحالی‌که سطح فسفر در همین دوز افزایش قابل توجهی را نشان داد ($P \leq 0.05$). در دوزهای پایین‌تر (۳۰ و ۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم)، تغییرات فسفر نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود (جدول ۳).

مقادیر BUN و کراتینین در گروه‌های دریافت‌کننده مدتومیدین در مقایسه با گروه شاهد بالاتر بود. بررسی شاخص‌های کلیوی نشان داد که سطح سرمی BUN و کراتینین با افزایش دوز مدتومیدین به صورت معنی‌داری افزایش یافته است ($P \leq 0.05$). در بررسی الکترولیت‌ها، سطح

جدول ۳ - شاخص‌های کلیوی و الکترولیت‌ها ۴۸ ساعت پس از مداخله (mg/dL)

شاخص	نرمال سالین	۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین	۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین
BUN (mg/dL)	۲۲/۸۳ ± ۰/۵۱	۲۷/۰۰ ± ۰/۸۳	۲۹/۰۰ ± ۰/۴۶	۴۲/۰۰ ± ۰/۷۲
Creatinine (mg/dL)	۰/۶۰ ± ۰/۰۳	۰/۸۰ ± ۰/۰۱	۰/۸۰ ± ۰/۰۴	۰/۹۰ ± ۰/۰۵
Ca (mg/dL)	۱۱/۷ ± ۰/۴۰	۱۱/۷۰ ± ۰/۰۹	۱۱/۳۰ ± ۰/۳۲	۱۰/۹۰ ± ۰/۲۸
P (mg/dL)	۸/۷ ± ۰/۳۲	۹/۰۰ ± ۰/۲۱	۹/۰۰ ± ۰/۳۶	۱۴/۰۰ ± ۰/۷۳

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. * نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد است ($P \leq 0.05$).

تیمار نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت ($P \leq 0.05$) (جدول ۴).

نتایج آزمون‌های کبدی حاکی از آسیب کبدی وابسته به دوز بود. سطوح AST، ALT و ALP در کلیه گروه‌های

جدول ۴ - میانگین و انحراف معیار سطح آنزیم‌های کبدی (U/L) در گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	نرمال سالین	۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین	۶۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین	۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم مدتومیدین
AST (U/L)	۱۳۴/۱۳ ± ۱۰/۹۲	۱۸۶/۰۰ ± ۷/۳۷	۲۰۵/۰۰ ± ۵/۴۰	۲۶۸/۵۰ ± ۱۰/۸۹
ALT (U/L)	۹۲/۶۶ ± ۶/۱۵	۱۱۷/۰۰ ± ۳/۴۰	۱۲۸/۰۰ ± ۶/۸۹	۱۸۸/۰۰ ± ۳/۴۶
ALP (IU/L)	۵۵۶/۳۳ ± ۱۸/۳۰	۶۳۰/۶۶ ± ۸/۱۶	۶۵۷/۸۴ ± ۱۰/۱۶	۷۵۶/۸۳ ± ۲۰/۸۶

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. * نشان‌دهنده تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه شاهد است ($P \leq 0.05$).



بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تزریق عضلانی مدت‌ومیدین در موش‌های صحرایی آزمایشگاهی، اثراتی وابسته به دوز بر شاخص‌های فیزیولوژیک و سیمای بیوشیمیایی خون دارد. این دارو که از آگونیست‌های قوی گیرنده‌های آلفا دو آدرنژیک است، با عبور از سد خونی-مغزی و تحریک گیرنده‌های مرکزی در ناحیه *Locus Coeruleus*، از راه پروتئین‌های *Gi* سبب مهار آزادسازی نوراپی‌نفرین می‌شود (۱۹). این مکانیسم مرکزی، مسئول اصلی ایجاد حالات آرام‌بخشی و ضد‌دردی است؛ باین‌حال، فعالیت محیطی دارو در دوزهای بالا پیامدهای فیزیولوژیک گسترده‌ای در بر دارد. کاهش معنی‌دار ضربان قلب دیده شده در این مطالعه، یکی از کلاسیک‌ترین پاسخ‌های فیزیولوژیک به مدت‌ومیدین است. برادیکاردی در گروه‌های تیمار را می‌توان به دو عامل نسبت داد: اول، کاهش خروجی سمپاتیک مرکزی و دوم، فعال‌سازی بازتابی فشارگیرنده‌ها در واقع، افزایش اولیه فشار خون محیطی ناشی از تنگ شدن رگ‌های خونی، موجب فعال شدن واگ می‌شود تا با برادیکاردی جبرانی، ثبات سیستم گردش خون را حفظ کند. یافته‌های ما با مطالعه *Mosallanejad* و همکاران در سال ۲۰۲۰ در مورد روند کاهشی ضربان قلب همسو است، هرچند شدت کاهش ضربان قلب در مدل موش‌های صحرایی نسبت به گزارش‌های آنان در سگ‌ها کمتر بود که احتمالاً به تفاوت در چگالی گیرنده‌های آلفا دو قلبی در گونه‌های مختلف بازمی‌گردد (۱۳). برخلاف مطالعه *Grymsrud* و همکاران در سال ۲۰۱۲ که کاهش فشار خون را پس از تزریق بولوس گزارش کردند (۹)، نتایج ما نشان‌دهنده یک کاهش پایدار در فعالیت قلبی است که با دوز مصرفی (۱۰۰ میکروگرم در کیلوگرم) همبستگی مستقیم دارد.

افزایش *BUN* و کراتینین در دوزهای بالاتر مدت‌ومیدین می‌تواند نشان‌دهنده تغییر در شاخص‌های عملکرد کلیوی و کاهش احتمالی پالایش گلومرولی باشد. یکی از سازوکارهای احتمالی این تغییرات، فعال‌سازی گیرنده‌های آلفا دو و تغییر

متعاقب انقباض عروقی و جریان خون کلیوی ناشی از برانگیختگی مستقیم گیرنده‌های آلفا دو در شریانچه‌های کلیوی است که منجر به کاهش جریان خون موضعی که می‌تواند بر عملکرد کلیه اثر بگذارد (۱۸). این یافته با گزارش‌های *Colman* و همکاران در سال ۲۰۱۴ درباره تغییرات بیوشیمیایی کلیوی پس از تجویز آگونیست‌های گیرنده آلفا دو همخوانی دارد (۴). باین‌حال، از آنجاکه در مطالعه حاضر پالایش گلومرولی، جریان خون کلیوی یا تغییرات بافت‌شناختی کلیه به‌طور مستقیم ارزیابی نشد، یافته‌های حاضر باید به‌عنوان تغییرات بیوشیمیایی مرتبط با عملکرد کلیه تفسیر شوند.

افزایش فعالیت *AST*، *ALT* و *ALP* پس از تجویز مدت‌ومیدین نشان‌دهنده تغییرات بیوشیمیایی در شاخص‌های مرتبط با عملکرد کبد است. باین‌حال، *AST* اختصاصیت بافتی محدودی دارد و می‌تواند تحت تأثیر تغییرات خارج کبدی نیز قرار گیرد. همچنین، با توجه به سن پایین حیوانات مورد مطالعه، فعالیت *ALP* می‌تواند تحت تأثیر فرایند رشد استخوانی قرار گیرد؛ بنابراین، تغییرات مشاهده‌شده در این آنزیم‌ها به‌تنهایی برای اثبات آسیب ساختاری یا سمیت کبدی کافی نیستند و تفسیر آن‌ها باید در کنار سایر یافته‌های بیوشیمیایی و با در نظر گرفتن نبود ارزیابی هیستوپاتولوژیک انجام شود.

در مطالعه *Bishit* و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز افزایش معنی‌دار *ALT* در دوزهای بالاتر دکسمدت‌ومیدین گزارش شد که با افزایش *ALT* مشاهده‌شده در مطالعه حاضر همخوانی دارد (۳). باین‌حال، از آنجاکه در مطالعه حاضر افزایش فعالیت *AST*، *ALT* و *ALP* ارزیابی شد، یافته‌های ما از نظر دامنه تغییرات آنزیمی گسترده‌تر از گزارش مذکور است و نمی‌توان تطابق کامل میان دو مطالعه را مطرح کرد. همچنین، بدون بررسی مستقیم متابولیسم دارو، ظرفیت آنزیمی کبد یا شواهد بافت‌شناختی، نسبت دادن این تغییرات به اشباع سیستم سیتوکروم *P450* یا تولید متابولیت‌های سمی نیازمند شواهد بیشتری است. تفاوت نتایج این مطالعه با برخی گزارش‌های





آسیب‌های سلولی، از جمله نکروز یا تغییرات دژنراتیو، را محدود می‌کند. همچنین، باتوجه‌به انجام نمونه‌گیری ۴۸ ساعت پس از مداخله، اطلاعاتی درباره روند بازگشت شاخص‌های مورد بررسی به مقادیر پایه و پیامدهای طولانی‌مدت مصرف مدت‌ومیدین در دسترس نیست. افزون بر این، برخی متغیرهای هورمونی مرتبط با اثرات آگونیست‌های گیرنده آلفا دو، از جمله انسولین و کورتیزول، در این مطالعه ارزیابی نشدند و بررسی آن‌ها می‌تواند در تبیین دقیق‌تر پاسخ‌های فیزیولوژیک و متابولیک به مدت‌ومیدین مؤثر باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز مدت‌ومیدین در رت با تغییرات وابسته به دوز در برخی شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی همراه بود. در دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم، تغییرات قابل‌توجهی در BUN، کراتینین، کلسیم، فسفر و فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و ALP مشاهده شد. باتوجه‌به نبود ارزیابی هیستوپاتولوژیک، اندازه‌گیری شاخص‌های اختصاصی‌تر عملکرد کلیه و کبد و محدود بودن دوره پایش به ۴۸ ساعت، این یافته‌ها باید به‌عنوان تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک مرتبط با تجویز مدت‌ومیدین تفسیر شوند و برای اثبات آسیب بافتی به شواهد تکمیلی نیاز است. همچنین، از آنجاکه عمق و مدت آرام‌بخشی یا بیهوشی در این مطالعه ارزیابی نشده است، تعیین دوز مناسب یا حداقل دوز مؤثر بر اساس یافته‌های حاضر امکان‌پذیر نیست. مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر، پایش در چند فاصله زمانی، ارزیابی هیستوپاتولوژیک و سنجش شاخص‌های عملکردی مرتبط با آرام‌بخشی می‌توانند در تبیین دقیق‌تر پاسخ به دوزهای مختلف مدت‌ومیدین در رت مؤثر باشند.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از کلیه کارکنان خانه حیوانات و آزمایشگاه آوین بنیان ژن دانشگاه شهید چمران اهواز که در انجام این پژوهش همکاری نموده‌اند، تشکر به عمل می‌آید.

دیگر، از جمله مطالعه Yusuf و همکاران در سال ۲۰۱۸، می‌تواند با تفاوت در گونه حیوانی و مسیر تجویز دارو مرتبط باشد (۲۱).

کاهش کلسیم و افزایش فسفر در دوزهای بالا، یافته‌ای است که در کمتر مطالعه‌ای به طور مستقیم بررسی شده است. این تغییرات ممکن است با تغییرات در تنظیم کلیوی یا هورمونی کلسیم و فسفر مرتبط باشند، اما سازوکار دقیق آن در مطالعه حاضر قابل تعیین نیست. پژوهش‌های Girard و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده‌اند که آگونیست‌های آلفا دو می‌توانند بر تنظیم هورمونی پارا-تیروئید تأثیرگذار باشند که ممکن است توضیح‌دهنده تغییرات مشاهده شده در این مطالعه باشد (۷).

تفاوت در نتایج مطالعات، ناشی از سه عامل کلیدی است: (۱) گونه‌شناسی که تفاوت در حساسیت گیرنده‌ها را ایجاد می‌کند؛ (۲) زمان‌سنجی نمونه‌گیری (۴۸ ساعت پس از تزریق در مطالعه حاضر نسبت به بازه‌های کوتاه در سایر مطالعات)؛ و (۳) دوز و ترکیب دارویی. مطالعه حاضر مؤید آن است که مدت‌ومیدین، به ویژه در دوزهای بالا، پروفایل ایمنی کاملاً متفاوتی در موش‌های صحرایی نسبت به گونه‌های دیگر دارد (۱۱).

این پژوهش ثابت کرد که تزریق مدت‌ومیدین، علی‌رغم کاربردهای بالینی، در دوزهای بالا (۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم) با خطر سمیت کبدی و کلیوی همراه است (۸). توصیه می‌شود در حیوانات با اختلالات پیش‌زمینه ارگانی، از حداقل دوز مؤثر استفاده شود. مطالعات آینده باید با استفاده از بررسی‌های هیستوپاتولوژیک، مکانیسم آسیب بافتی را دقیق‌تر تبیین نمایند (۱۵، ۱۶). تعیین دوز مناسب برای کاربردهای مختلف نیازمند مطالعاتی است که علاوه بر شاخص‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی، عمق و مدت آرام‌بخشی یا بیهوشی را نیز ارزیابی کنند.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نبود ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک کلیه و کبد اشاره کرد که امکان تأیید قطعی





7. Girard A, Desmonts C, Rault D. Sedative effects of intravenous medetomidine in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2010;37(2):150-158.
8. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Wiley-Blackwell; 2015.
9. Grymsrud L, Amundsen E, Olsen T. Evaluation of the effects of medetomidine in horses. *J Equine Vet Sci*. 2012;32(5):280-286.
10. Kanda T, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Can J Vet Res*. 2008;72(3):278.
11. Kirihara Y, Hamada M, Nakajima T. Effects of an anesthetic mixture of medetomidine, midazolam, and butorphanol and antagonism by atipamezole in rabbits. *Exp Anim*. 2019;68(3):329-336.
12. Kullmann A, Grandy J, Holland M. Effects of xylazine, romifidine, or detomidine on hematology, biochemistry, and splenic thickness in healthy horses. *Can Vet J*. 2014;55(4):334.
13. Mosallanejad B, Ghadiri A, Avizeh R. Comparative study of medetomidine, dexmedetomidine and acepromazine in dogs. *J Vet Res*. 2020;75(2):145-155.
14. Murahata Y, Hikasa Y. Comparative diuretic effects of medetomidine and xylazine in cats. *J Vet Med Sci*. 2012;74(8):980-985.
15. Musavi SM, Nabipour A, Jafari H. Comparative study of Xylazine and Tramadol on biochemical factors in rabbits. *J Vet Res*. 2019;74(3):301-309.
16. Pleyers T, Niel L, Gouttefangeas C. Investigation of selected respiratory

حامی مالی

این پژوهش از هیچ گونه حامی مالی برخوردار نبود.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض احتمالی منافع مثل دریافت وجه در قبال مقاله، یا به دست آوردن موجودی یا سهم را که ممکن است از طریق انتشار مقاله به دست بیاید و یا از دست برود، ندارند.

منابع

1. Akbar M, Khan A, Ali S. Effects of different doses of medetomidine in dogs. *J Vet Sci*. 2014;15(2):234-240.
2. Ambrisko TD, Hikasa Y, Sato K. Influence of medetomidine on stress-related neurohormonal and metabolic effects caused by butorphanol, fentanyl, and ketamine administration in dogs. *Am J Vet Res*. 2005;66(3):406-412.
3. Bishit B, Sharma A, Kumar S. Physiological and hemato-biochemical effects of dexmedetomidine in dogs. *Vet Clin Pathol*. 2016;45(3):412-420.
4. Colman A, Lonnell C, Hultgren J. Effects of xylazine, romifidine or detomidine on haematological, biochemical and splenic parameters. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):380-388.
5. Fahlman A, Arnemo JM, Swenson JE, Pringle J, Brunberg S, Nyman G. Physiologic evaluation of capture and anesthesia with medetomidine-zolazepam-tiletamine in brown bears (*Ursus arctos*). *J Zoo Wildl Med*. 2011;42(1):1-11.
6. Gaidin SG, Petrova EA, Ivanov IV. Activation of alpha-2 adrenergic receptors stimulates GABA release by astrocytes. *Glia*. 2020;68(6):1114-1130.





- specificity and potency of medetomidine. *Eur J Pharmacol.* 1988;150(1-2):9-14.
20. Yaygingül R, Belge A. The comparison of clinical and cardiopulmonary effects of xylazine, medetomidine and detomidine in dogs. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2018;65(3):313-322.
21. Yusuf ZB, Adamu S, Abdulkadir I. Effects of medetomidine and thiopentone anaesthesia on the haematological and some serum biochemical changes in donkeys (*Equus asinus*) in Maiduguri, Nigeria. *Niger Vet J.* 2018;39(1):51-56.
- effects of (dex)medetomidine in healthy Beagles. *Vet Anaesth Analg.* 2020;47(5):667-671.
17. Siegenthaler J, Bieri R, Spadavecchia C. Effect of medetomidine, dexmedetomidine, and their reversal with atipamezole on the nociceptive withdrawal reflex in Beagles. *Animals.* 2020;10(7):1240.
18. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists. *Can Vet J.* 2003;44(11):885-897.
19. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity,





Dose-Dependent Effects of Medetomidine on Physiological and Biochemical Parameters in Rats (*Rattus norvegicus*)

Behnam Pedram¹; Sara Afsharnejhad¹; Seyedeh Ommolbanin Ghasemian^{2*}

1. Department of Veterinary Medicine, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar- Iran.
2. Department of Veterinary, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan- Iran.

Summary

Received: 7 June 2026

Accepted: 10 October 2026

The development of safe anesthesia and sedation protocols for animal models is an important component of biomedical research. Medetomidine, a selective alpha-2 adrenergic receptor agonist, is widely used in veterinary medicine; however, characterizing the physiological and biochemical responses to different doses in rats is important for selecting appropriate doses for research applications. This study aimed to evaluate the dose-dependent effects of medetomidine on physiological and biochemical parameters in laboratory rats. In this experimental study, 24 male rats were randomly allocated to four groups: a control group and three treatment groups receiving medetomidine at doses of 30, 60, or 100 µg/kg. Medetomidine was administered as a single dose, and 48 h after administration, physiological parameters, including heart rate and body temperature, and serum biochemical parameters, including blood urea nitrogen (BUN), creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), calcium, and phosphorus, were measured. Medetomidine produced a dose-dependent reduction in heart rate ($P \leq 0.05$), whereas body temperature did not change significantly ($P > 0.05$). At a dose of 100 µg/kg, significant increases in BUN, creatinine, AST, ALT, and ALP, along with significant alterations in serum calcium and phosphorus concentrations, were observed ($P \leq 0.05$). Given the absence of histopathological assessment and the limited 48-h follow-up period, these findings should be interpreted as biochemical alterations associated with renal and hepatic function rather than definitive evidence of tissue injury. Overall, under the conditions of this study, the 30 and 60 µg/kg doses were associated with fewer biochemical alterations than the 100 µg/kg dose. However, the optimal dose cannot be determined solely on the basis of the parameters assessed, and dose selection should consider the intended level of sedation, experimental conditions, and appropriate monitoring of physiological and biochemical parameters.

Keywords: Medetomidine; Rat Model; Physiological Responses; Biochemical Parameters; Dose Response

* Corresponding Author Email: Ommolbanin.Ghasemian@iau.ac.ir

