

تقييم تأثير الترامادول في بعض المعايير البيوكيميائية في أثناء التخدير عند الأرنب الخاضعة لعملية فتح بطن استقصائية

. عامر محمد ديب السرميني * أ.م.د. أغر دعاس **

(الإيداع: 3 أيلول 2024 ، القبول: 23 أيلول 2024)

الملخص:

يهدف هذا البحث لتقييم سلامة استخدام الترامادول بالمشاركة مع بروتوكول التخدير (زيلازين - كيتامين)، من خلال إجراء بعض الاختبارات البيوكيميائية على وظائف الكبد عند الأرنب الخاضعة لعملية فتح بطن استقصائية. أجري البحث على 12 أرنب (دون سلالة) سليمة إكلينيكيًا، تتراوح الأعمار (9-12) شهر والأوزان ما بين (1.8-2) كغ، تم تقسيمها عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين، المجموعة الأولى تم استخدام بروتوكول التخدير المؤلف من الزيلازين والكيتامين Ketamine-Xylazine واختصاراً (XK) حيث تم حقن الزيلازين (X) بجرعة (5 ملغ/كغ) بالعضل، في مرحلة المعالجة الإعدادية، ثم بعد عشر دقائق من ذلك تم حقن الكيتامين (K) بالعضل بجرعة (35 ملغ/كغ)، وتم انتظار حدوث التخدير الفعلي، وفي المجموعة الثانية تم استخدام بروتوكول التخدير المؤلف من الترامادول والزيلازين والكيتامين Ketamine-Xylazine-Tramadol واختصاراً (TXK) حيث تم حقن الترامادول (T) بالعضل بجرعة (4 ملغ/كغ)، وحقن الزيلازين (X) بالعضل بجرعة (5 ملغ/كغ)، في نفس الوقت في المعالجة الإعدادية، ثم بعد عشر دقائق من ذلك تم حقن الكيتامين (K) بالعضل بجرعة (35 ملغ/كغ)، وانتظار حدوث التخدير الفعلي لإجراء العمل الجراحي.

تم تحليل كافة النتائج إحصائياً عند مستوى معنوية $P \leq 0.05$ ، وأظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة ب ALT في المجموعة الأولى (XK) انخفاضاً معنوياً في الدقيقة 30، وارتفاعاً معنوياً خلال الأزمنة (120د، 180د، 24 ساعة) كما أظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة ب AST انخفاضاً معنوياً في الأزمنة (60 د) وارتفاعاً معنوياً خلال الأزمنة (180د، 24 ساعة) كما أظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة ب ALT و AST في المجموعة الثانية (TXK) توافقاً مع نتائج المجموعة (XK) وأثبتت الدراسة الإحصائية عدم وجود فروق معنوية بين المجموعتين. ومنه تم الاستنتاج أن إضافة الترامادول إلى بروتوكول التخدير كيتامين / زيلازين لم تنتج عنه تأثيرات سامة على الكبد مع الحفاظ على المعايير البيوكيميائية (AST، ALT) ضمن القيم الطبيعية.

الكلمات المفتاحية: الترامادول، الزيلازين، الكيتامين، ALT، AST، المعايير البيوكيميائية

¹ * طالب دراسات عليا (ماجستير)، اختصاص الجراحة والأشعة والتخدير - قسم الجراحة والولادة - كلية الطب البيطري - جامعة حماة - سوريا
² ** دكتورة في الجراحة والأشعة - أستاذ مساعد في قسم الجراحة والولادة، كلية الطب البيطري، جامعة حماة، سوريا.

Evaluation of The Effect of Tramadol on Some Biochemical Parameters During Nesthesia in Rabbits Undergoing Investigational Laparotomy

M. Aamer Al-Sarmini* Assist. Prof. Dr. Aghar Daas**

(Received: 3 September 2024 , Accepted: 23 September 2024)

Abstract:

This research aims to evaluate the safety and effectiveness of using Tramadol in combination with the anesthesia protocol (xylazine–ketamine), by conducting some biochemical tests on liver function in rabbits undergoing an investigative laparotomy. The research was conducted on 12 clinically healthy rabbits (without breed), ages (9–12 months) and weights between (1.8–2) kg. They were randomly divided into two equal groups. The first group used an anesthesia protocol consisting of xylazine and ketamine, for short. (XK) where xylazine (X) was injected intramuscularly at a dose of (5 mg/kg), in the pretreatment stage, then ten minutes after that, ketamine (K) was injected intramuscularly at a dose of (35 mg/kg), and the actual anesthesia was waited for. In the second group, the anesthesia protocol consisting of Tramadol, Xylazine, and Ketamine (TXK) was used, where Tramadol (T) was injected intramuscularly at a dose of (4 mg/kg), and Xylazine (X) was injected intramuscularly at a dose of (5 mg/kg).), at the same time in the preparatory treatment, then ten minutes after that, ketamine (K) was injected intramuscularly at a dose of (35 mg/kg), and waiting for the actual anesthesia to occur. All results were analyzed statistically at a significance level of $P \leq 0.05$. The results of the biochemical parameters related to ALT in the first group (XK) showed a significant decrease at minute 30, and a significant increase during the times (120 min, 180 min, 24 h). The results of the biochemical parameters related to AST showed a significant decrease at times (60 min) and a significant increase during the times (180 min, 24 h). The results of the biochemical parameters related to ALT and AST in the second group (TXK) showed agreement with the results of the group (XK). The statistical study proved that there were no significant differences between the two groups. It was concluded that adding tramadol to the ketamine/xylazine anesthesia protocol did not produce toxic effects on the liver while maintaining the biochemical parameters (ALT, AST) within normal values.

Keywords: Tramadol, Xylazine, ketamine, ALT,AST, Biochemical Standards

¹ * Postgraduate student (Master in Surgery, Radiology and Anesthesia) Department of Surgery and Obstetrics, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria.

² ** PhD of Surgery and Radiology, Assistant professor in Department of surgery and obstetrics, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria

1- المقدمة Introduction:

يشغل التخدير مكانة هامة في الطب البيطري، إذ يؤمن كبحاً آمناً لحركة الحيوان لتقليل الإجهاد والألم ولتسهيل القيام بالعديد من الإجراءات، فمن خلاله تتم السيطرة على الحيوان والتحكم به بغية إجراء العمليات الجراحية وجمع العينات المخبرية وأخذ الصور الشعاعية أو للتعامل والكشف عن الإصابات المؤلمة عند الحيوانات الأهلية والبرية وغيرها. هذا ويتضمن التخدير استخدام أنواع مختلفة من العقاقير المخدرة والمركنة والمسكنة والمرخية للعضلات، والتي يتم تطبيقها على الحيوانات بأشكال متعددة، بغية الوصول إلى تخدير عكوس ومريح للحيوان وفي الحد الأدنى من الخطورة إضافة إلى سهولة التطبيق والكلفة المقبولة. ويلزم لإحداث التخدير الأمن والفعال والعكوس اختيار العقاقير المناسبة بالطريقة والجرعة المدروسة. ويعتمد اختيار العقار وجرعته على نوع الحيوان وحساسيته وحالته وما يصاحب المادة المخدرة من تأثيرات جانبية محتملة. يستخدم الأرنب على نطاق واسع في الجراحات التجريبية، خاصة العظمية منها، والتي تستلزم تسكيناً قوياً للألم. كما أنها قد اكتسبت شعبية متزايدة بين العوائل الحضرية كحيوان أليف لذا هنالك حاجة ماسة إلى اقتراح طريقة تخدير عكوسة و آمنة لها لمساعدة كل من الجراحين والأطباء البيطريين الممارسين للمهنة من أجل التحكم بها و إجراء الفحوصات المختلفة و كذلك عند إجراء العمل الجراحي إن لزم الأمر. يعد التخدير في الأرنب من الإجراءات بالغة الأهمية وعالية الخطورة، مع معدل نفوق مرتبط بالتخدير أعلى بكثير في الأرنب (1.39%) مما هو عند الكلاب (0.17%) والقطط (0.24%) (Brodelt, 2009). وهي ثالث أكثر الحيوانات الأليفة التي يتم تخديرها شيوعاً في إنجلترا وقد يكون الحجم الصغير نسبياً ومعدل الأيض المرتفع مرتبطين بارتفاع معدل الوفيات في هذا النوع (and Grint, 2008). علاوة على ذلك، فإن الأرنب قد تكون عرضة للإصابة بتنشيط القناة الهضمية في أثناء التخدير وبعده، إذا لم يتم توفير التسكين الكافي (Stasiak et al., 2003).

الزلازين هو الشكل النموذجي لشواد المستقبلات الإدرينية 2α ، وهو دواء مشتق من الثيازين، يستخدم عادة في الطب البيطري عند جميع الحيوانات. وذلك لخصائصه المركنة والمسكنة للألم والمهدئة والمرخية للعضلات الهيكلية. (Harcourt Brown and Brown, 2002) مع تأثيرات متباينة بين الأنواع (Törnekeet et al, 2003). بالإضافة إلى ذلك، فهو يستخدم على نطاق واسع في الطب البيطري ببدء التبنيج كمادة مساعدة لإنتاج تخدير متوازن في الحيوانات المختلفة. (Sabrina et al., 2016).

الكيتامين عقار مخدر يستخدم في الطب البشري والبيطري طورته شركة Davis-Parke في عام 1962 ويباع تحت علامات تجارية كيتانيس، وكيتاسيت، وكيتالار، ويعد من مجموعة المواد المتفككة (Redah, 2006-Abid Al). وهو أحد مشتقات الفينيسكليدين وتم استخدامه منذ السبعينيات (Craven, 2007) لخصائصه المخدرة والمهدئة والمسكنة، (Hijazi and Boulieu, 2002)، وعلى مدى الخمسين عاماً الماضية، أصبح استخدام الكيتامين للتخدير منتشراً على نطاق واسع في كل من الطب البشري والطب البيطري لسلامته النسبية وطريقة عمله الفريدة. (Kohtala, 2021) وربما يكون الكيتامين المخدر القابل للحقن الأكثر استخداماً في الحيوانات. (Fish, 1997) يستخدم في المقام الأول لإنتاج التخدير وصيانة التخدير العام. ومع ذلك، فقد ثبت أيضاً أنه يعمل كمسكن للألم (Suzuki, 2009).

تستلزم تقنيات التخدير الحالية تعدد العقاقير لضمان التخدير الجراحي المتوازن حيث يتم إحداثه عن طريق مزج اثنين أو أكثر من العقاقير أو التقنيات مع مساهمة كل منها في تأثيره الدوائي بما في ذلك المهدئات والمركبات الأفيونية وأكسيد النيتروز ومرخيات العضلات ومواد التخدير الإنشاقية. (Muir et al 2013)

تم تطوير الترامادول من قبل شركة الأدوية الألمانية Grünenthal GmbH في أواخر السبعينيات وتم تسويقه تحت الاسم التجاري Tramal منذ الموافقة عليه لأول مرة في ألمانيا عام 1977، تم تسجيله في أكثر من 100 دولة حول العالم (Cnota et al., 2005). والترامادول نظير اصطناعي للكودئين يمثل 4-nephenylpiperidi رباعي فينيل

بيريدين، (Robaux *et al.*، 2004) وهو مسكن غير نمطي يعمل مركزياً مع خصائص أفيونية وغير أفيونية (مختلطة) (Liu *et al.*، 2008) يتكون من متمكبين ضوئيين (مماكب إيجابي وآخر سلبي) وله نشاط على عدة مستقبلات: μ الأفيونية والأدرينالية ألفا ٢ و 5، $\text{oxytryptaminehydr-5-HT}$ (٥-HT) ينتج تأثيره المضاد للألم من خلال تثبيط المسارات الصاعدة بآلية عمل مزدوجة، حيث يرتبط بمستقبلات Mu -الأفيونية في الجهاز العصبي المركزي، وأيضاً يثبط امتصاص النوربينفرين والسيروتونين قبل المشبكي (Aldalou *et al.*، 2014). وهو المسؤول عن تثبيط انتقال الألم عبر النخاع الشوكي إلى الدماغ (Vazzana *et al.*، 2015). ويكون نشاط الترامادول منخفضاً في مستقبلات المواد الأفيونية ويمنع امتصاص النورادرينالين (Souza *et al.*، 2008). مما يساعد في تخفيض الإدراك والتفاعل مع الألم وتزيد من قدرة التحمل (eZebede *et al.*، 2020) تكامل هذه الخصائص يُنتج تفاعل تآزري مضاد للألم في الجهاز العصبي المركزي ومنع وصول نبضات الألم عبر النخاع الشوكي إلى الدماغ (KuKanich and Papich, 2004). ويتم إنتاج كميات ضئيلة من المستقبل الأفيوني النشط حيوياً ($\text{O-desmethyltramadol}$ (M1) وهو الشكل الفعّال بعد الاستقلاب الكبدي والذي يعزى إليه التأثير المسكن للترامادول، والطريق الرئيسي لطرح المستقبلات النشطة للترامادول عن طريق البول بنسبة 90% بينما يتم اطرارح كمية صغيرة تقدر 10% عن طريق الصفراء والبراز (Trettene *et al.*، 2020) ويتم استقلاب الترامادول داخل الكبد إلى خمسة مستقبلات مختلفة منزوعة الميثيل O و N عن طريق عمل السيتركروم $\text{P450. O-desmethyltramadol}$ هو المستقبل الأكثر أهمية وله 200 مرة تقارب مستقبلات μ -الأفيونية لجزيء الترامادول الأصلي و يبلغ عمر النصف للتخلص منه 9 ساعات. ويستخدم الترامادول أثناء الجراحة في التخدير البيطري لأنه يقلل بشكل كبير من متطلبات مواد التخدير المتطايرة والمواد الأفيونية الأخرى (Seddighi *et al.*، 2009)، كما أن له تطبيقات على نطاق واسع لتسكين آلام ما بعد الجراحة وكذلك في حالات الألم المزمن عند الحيوانات بما في ذلك الأرانب (Saleem *et al.*، 2014). يمكن عكس تأثيرات الترامادول جزئياً بواسطة حقن النالوكسون Naloxone ومضاد شواد المستقبلات الأدرينالية يوهامبين (*yohimbine*)، ومضادات السيروتونين كيتانسيرين وأوندانسيرتون (KuKanich, 2019).

إن للكبد دور رئيس في إزالة السموم وإزالة الاستقطاب الناتج عن عوامل التخدير، وذلك من خلال إنزيمات الكبد ALT التي تعد من بين الإنزيمات الرئيسية لإزالة السموم في كبد الأرانب (Afonne *et al.*، 2013). ويعتبر الكبد أحد أكبر أعضاء الجسم. ولديه العديد من الوظائف الأيضية الهامة. وتحتوي أنسجته على كميات كبيرة نسبياً من الإنزيمات والتي تتغير مستوياتها في حالة حدوث بعض الأمراض والتسممات (AL-Madany and Sarhat, 2018) وهو المسؤول عن استقلاب الترامادول. ولذلك، قد يسبب الترامادول تسمماً فيه عند الاستخدام المفرط.

(Saleh and Sarhat, 2019) (Nakhaee *et al.*، 2021). إن ارتفاع الأنزيمات الكبدية هو إشارة على ضعف وظائف الكبد (Aldalou *et al.*، 2014)، قد يكون للمستقلب نشاط أعلى من الدواء الأصلي فهذه المستقبلات قادرة على حث الجذور الحرة أو ربطها مع الجلوتاثيون، وهذا الإقتران يؤدي إلى تراكم الجذور الحرة وكذلك مستقبلات الترامادول التي تحفز حدوث سمية خلوية بشكل مباشر وغير مباشر كما تؤدي إلى اضطراب في وظائف الأنزيمات وتلفاً في الحمض النووي أو بيروكسيد الدهون (حسان وآخرون، 2022).

2- أهداف الدراسة *Objectives of the study*:

تحديد سلامة وفعالية استخدام الترامادول عند إضافته لمواد التخدير بالمشاركة مع (زيلازين-كيتامين) عند تخدير الأرانب من خلال إجراء بعض الاختبارات البيوكيميائية لوظائف الكبد:

- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين ALT في مصل الدم: *Alanine transaminase*
- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم: *Aspartate aminotransferase*

3- المواد وطرائق البحث *Materials and Methods*:

3-1- حيوانات التجربة:

- استخدم (12) أرنباً دون سلالة بحالة سليمة إكلينيكيًا موزعة على مجموعتين وشملت كلا الجنسين، ووضعت في نفس الشروط البيئية والتغذية داخل التجربة، تتراوح الأعمار ما بين (9 - 12) شهراً والأوزان ما بين (1.8 - 2) كغ. تألفت كل مجموعة من ستة أرانب، تم اختيارها عشوائياً.
- خضعت أفراد المجموعتين لإجراء عملية فتح بطن استقصائية، حيث تم منع الطعام قبل (2) ساعة من العمل الجراحي مع حرية الوصول إلى الماء.

3-2- مواد العمل:

3-2-1- تم تجهيز الأدوية (العقاقير) اللازمة للعملية وهي:

- مسكن الألم المركزي: ترامادول هيدروكلوريد (50 mg/ml).
- مركن: زيلازين هيدروكلوريد (20 mg/ml).
- مخدر: كيتامين (100 mg/ml).

3-2-2- تجهيزات أخرى: المعدات والأدوات القياسية اللازمة في الحقن إضافة إلى المعدات المستخدمة لتقييم المعايير البيوكيميائية

3-3- طرائق العمل:

3-3-1- برامج التخدير:

تم وزن الحيوانات وحساب الجرعات اللازمة من الأدوية المطلوب إعطاؤها لكل حيوان، ثم حقن بروتوكول التخدير على مرحلتين، المرحلة الأولى: المعالجة الإعدادية أو ما يسمى بدء التبنيج Premedication، والمرحلة الثانية: التخدير العام General anaesthesia، على الشكل الآتي:

✓ المجموعة الأولى: تم استخدام بروتوكول التخدير المؤلف من الزيلازين والكيتامين Ketamine-Xylazine واختصاراً (XK) حيث تم حقن الزيلازين (X) بجرعة (5 ملغ/كغ) بالعضل، في مرحلة المعالجة الإعدادية، ثم بعد عشر دقائق من ذلك تم حقن الكيتامين (K) بالعضل بجرعة (35 ملغ/كغ)، وتم انتظار حدوث التخدير الفعلي.

✓ المجموعة الثانية: تم استخدام بروتوكول التخدير المؤلف من الترامادول والزيلازين والكيتامين Tramadol-Ketamine-Xylazine واختصاراً (TXK) حيث تم حقن الترامادول (T) بالعضل بجرعة (4 ملغ/كغ)، وحقن الزيلازين (X) بالعضل بجرعة (5 ملغ/كغ)، في نفس الوقت في المعالجة الإعدادية، ثم بعد عشر دقائق من ذلك تم حقن الكيتامين (K) بالعضل بجرعة (35 ملغ/كغ)، وانتظار حدوث التخدير الفعلي. ومن ثم تم حقن كلٍ من الترامادول والكيتامين والزيلازين بواسطة محقن سعة (3 مل) وذو إبرة قياس (G 23) وذلك في العضلة ذات الثلاث رؤوس العضدية.

فيما يتعلق بمكان إجراء البحث فقد تم إجراء العمليات الجراحية وأخذ العينات الدموية في المشفى الطبي البيطري التعليمي ومخابر البحوث العلمية والدراسات العليا - كلية الطب البيطري - جامعة حماة، بالإضافة إلى إجراء التحاليل البيوكيميائية في مخبر العتيق للتحاليل الطبية.

3-3-2- تحضير الحيوانات للعمل الجراحي:

تم وضع الحيوان -بعد دخوله مرحلة التركين- على طاولة العمليات الجراحية ومن ثمّ تمت عملية حلاقة الشعر مكان إجراء العملية الجراحية، ثمّ مسح المنطقة بالكحول 95% بهدف إذابة المواد الدهنية المترسبة على سطح الجلد -إن وجدت- وبعدها تم استخدام الكحول 75%، ثمّ البوفيدون اليودي 10% بعد ماتم تخفيفه بشكل كافٍ وتركه حتى يجف لأجل التطهير، ثمّ وضع غطاء العملية وتثبيتته جيداً بواسطة المشابك، وبعدها تم إحداث فتحة صغيرة في الغطاء مكان العملية، وبعد (10) دقائق من بدء المعالجة الإعدادية تم حقن الكيتامين بالجرعة المناسبة حسب الوزن للدخول في مرحلة التخدير الفعلي.

3-3-3- عملية فتح البطن الاستقصائية exploratory laparotomy

تم إجراء عمليات فتح البطن في تجربتنا وفقاً لنموذج (Udegbum et all 2017) ، (Szabo et all 2016) حيث تم إجراء شق جراحي في منطقة الخط الأبيض Linea alba أسفل السرة مباشرة وبطول (2) سم بواسطة مشرط قياس (4) وشفرة قياس (20)، ثمّ شق وتسليك النسيج تحت الجلدي، ثمّ شق العضلة المستقيمة البطنية وصولاً للبريتون، ثمّ فتحه تحت حماية الأصابع وصولاً للتجويف البطني، ثمّ إخراج عروة من الأمعاء ومراقبتها مع ادخال الإصبع وتحريكها بين الأمعاء لمدة 3 دقائق. تم التأكد من عدم وجود نزيف بواسطة قطعة من الشاش المعقم، وبعدها تم إرجاع العروة من الأمعاء لدخل البطن، ثمّ خياطة البريتون مع العضلات بواسطة خيط (PGA) قياس (0/2) بالغرزة البسيطة المستمرة، ولإغلاق جرح الجلد تم استخدام خيط حرير قياس (0/3) والغرزة البسيطة المتقطعة، ثمّ التطهير بالبوفيدون اليودي 10% بعد التخفيف جيداً. ثمّ بعدها تم استخدام ضماد لاصق لتغطية الجروح لحماية الجرح من التلوث.

3-3-4- الإجراءات المتبعة ما بعد العمل الجراحي:

تم وضع الحيوانات في صناديق خاصة من أجل المتابعة حتى الشفاء الكامل، حيث تم إعطاء الصاد الحيوي انروفلوكساسين 2.5 ملغ/كغ، ومضاد الالتهاب دايبرون 25 ملغ/كغ لمدة أربعة أيام عند كل حيوانات التجربة للوقاية من حدوث العدوى الجرثومية، مع بخ مكان الجرح بواسطة بخاخ يحتوي صاد حيوي أوكسي تتراسايكلين ثلاث مرات باليوم لجميع الحيوانات، هذا وقد تم فك الغرز الجراحية الجلدية خلال مدة (8-10) أيام من العمل الجراحي أصولاً.

3-3-5- الإجراءات المتبعة لتقييم المعايير البيوكيميائية:

- تم تركيب قطرة وريدية على الوريد العرقوبي الراجع قياس (20)، وجمعت عينات الدم من القطرة الوريدية بواسطة محقن (3) مل وأفقرغ (1) مل في أنابيب تحتوي على الهبارين لغرض تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين ALT و ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصل الدم، أول مرة قبل الحقن مباشرة كشاهد ثمّ بعد الحقن بـ (15-30-60-120-180) دقيقة و(24 ساعة).
- بعد جمع عينات الدم حفظت في حاوية خاصة لحين وصولها إلى المخبر لإجراء التحاليل المطلوبة، حيث تم تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين ALT ومستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (Biostems) لصناعة الكواشف، وأجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer ، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر .

3-4- التحليل الإحصائي:

تم التحليل الإحصائي للبيانات ووضعها في الجداول المناسبة والتوصل للنتائج حيث يشير الرمز * على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية، وذلك عند المقارنة في زمن ما قبل الحقن مع جميع الأزمنة الأخرى وهي (15د، 30د، 60د، 120د، 24 ساعة) باستخدام اختبار (*T-student Test*)، حيث تم اعتبار الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة $P \leq 0.05$ ، والأحرف المتشابهة في الصف الواحد تدل على عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية والأحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية وذلك عند المقارنة ما بين المجموعتين فيما بينهما عند الزمن ذاته، وذلك باستخدام اختبار التباين باتجاه وحيد (*One Way ANOVA*) من خلال توظيف برنامج *Microsoft excel* باستخدام الوظائف الإضافية *Data analysis*.

4- النتائج Results:

يشير الجدول (1) إلى وجود فروقات معنوية في ALT في المجموعة الأولى XK في بعض الأزمنة ما بعد الحقن بالمقارنة مع زمن ما قبل الحقن مباشرةً وفق الآتي:

الجدول رقم (1): تأثير حقن برنامج التخدير (XK) على ALT

ALT			المؤشر الزمن
Mean	±	SD	
65.1 ^a	±	4.3	قبل الحقن مباشرةً
61.1 ^a	±	3.9	بعد الحقن بـ 15 د
56.8 ^{*a}	±	3	بعد الحقن بـ 30 د
64.7 ^a	±	3	بعد الحقن بـ 60 د
84.1 ^{*a}	±	3.1	بعد الحقن بـ 120 د
89.1 ^{*a}	±	4	بعد الحقن بـ 180 د
97.9 ^{*a}	±	4.9	بعد الحقن بـ 24 ساعة

في الجدول السابق يشير الرمز * على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية، وذلك عند المقارنة في زمن ما قبل الحقن مع جميع الأزمنة الأخرى (30د، 120د، 180د، 24 ساعة) باستخدام اختبار (*T-student*)، حيث تم اعتبار الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة $P \leq 0.05$ ، والأحرف المتشابهة في الصف الواحد تدل على عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية والأحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية وذلك عند المقارنة ما بين المجموعتين فيما بينهما عند الزمن ذاته، وذلك باستخدام اختبار التباين باتجاه وحيد (*One Way ANOVA*) من خلال توظيف برنامج *Microsoft excel* باستخدام الوظائف الإضافية *Data analysis*.

يشير الجدول رقم (2) إلى وجود تغيرات معنوية في AST في المجموعة الأولى XK في بعض الأزمنة ما بعد الحقن بالمقارنة مع زمن ما قبل الحقن مباشرةً وفق الآتي:

الجدول رقم (2): تأثير حقن برنامج التخدير (XK) على AST

AST			المؤشر الزمن
Mean	±	SD	
42.8 ^a	±	5.3	قبل الحقن مباشرة
38.2 ^a	±	4.8	بعد الحقن بـ 15 د
37.2 ^a	±	2	بعد الحقن بـ 30 د
35.9* ^a	±	2.2	بعد الحقن بـ 60 د
44.8 ^a	±	3.1	بعد الحقن بـ 120 د
51.9* ^a	±	2.8	بعد الحقن بـ 180 د
56.5* ^a	±	3.8	بعد الحقن بـ 24 ساعة

في الجدول السابق يشير الرمز * على وجود فروقات معنوية، وذلك عند المقارنة في زمن ما قبل الحقن مع جميع الأزمنة الأخرى (60د، 180د، 24ساعة) باستخدام اختبار (*T-student*)، حيث تم اعتبار الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة $P \leq 0.05$ ، والأحرف المتشابهة في الصف الواحد تدل على عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية والأحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية وذلك عند المقارنة ما بين المجموعتين فيما بينهما عند الزمن ذاته، وذلك باستخدام اختبار التباين باتجاه وحيد (*One Way ANOVA*) من خلال تطبيق برنامج *Microsoft excel* باستخدام الوظائف الإضافية *Data analysis*.

يشير الجدول (3) إلى وجود فروقات معنوية في ALT في المجموعة الثانية TXK في بعض الأزمنة ما بعد الحقن بالمقارنة مع زمن ما قبل الحقن مباشرة وفق الآتي:

الجدول رقم (3): تأثير حقن برنامج التخدير (TXK) على ALT

ALT			المؤشر الزمن
Mean	±	SD	
68.2 ^a	±	4	قبل الحقن مباشرة
63.8 ^a	±	4	بعد الحقن بـ 15 د
59.3* ^a	±	3	بعد الحقن بـ 30 د
67.6 ^a	±	3	بعد الحقن بـ 60 د
87.8* ^a	±	3.2	بعد الحقن بـ 120 د
93* ^a	±	4	بعد الحقن بـ 180 د
101.8* ^a	±	5	بعد الحقن بـ 24 ساعة

في الجدول السابق يشير الرمز * على وجود فروقات معنوية، وذلك عند المقارنة في زمن ما قبل الحقن مع جميع الأزمنة الأخرى (30د، 120د، 180د، 24ساعة) باستخدام اختبار (*T-student Test*)، حيث تم اعتبار الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة $P \leq 0.05$ ، والأحرف المتشابهة في الصف الواحد تدل على عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية والأحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية وذلك عند المقارنة ما بين المجموعتين فيما بينهما عند الزمن ذاته، وذلك باستخدام اختبار التباين باتجاه وحيد (*One Way ANOVA*) من خلال تطبيق برنامج *Microsoft excel* باستخدام الوظائف الإضافية *Data analysis*.

يشير الجدول رقم (4) إلى وجود تغيرات معنوية في AST في المجموعة الثانية TXK في بعض الأزمنة ما بعد الحقن بالمقارنة مع زمن ما قبل الحقن مباشرة وفق الآتي:

الجدول رقم (4): تأثير حقن برنامج التخدير (TXK) على AST

AST			المؤشر الزمن
Mean	±	SD	
44.1 ^a	±	5	قبل الحقن مباشرة
39.6 ^a	±	5	بعد الحقن بـ 15 د
38.61 ^a	±	2	بعد الحقن بـ 30 د
37.2* ^a	±	2.5	بعد الحقن بـ 60 د
46.5 ^a	±	3	بعد الحقن بـ 120 د
53.94* ^a	±	3	بعد الحقن بـ 180 د
58.7* ^a	±	4	بعد الحقن بـ 24 ساعة

في الجدول السابق يشير الرمز * على وجود فروقات معنوية، وذلك عند المقارنة في زمن ما قبل الحقن مع جميع الأزمنة الأخرى (60، 180، 24 ساعة) باستخدام اختبار (*T-student Test*)، حيث تم اعتبار الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة $P \leq 0.05$ ، والأحرف المتشابهة في الصف الواحد تدل على عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية والأحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية وذلك عند المقارنة ما بين المجموعتين فيما بينهما عند الزمن ذاته، وذلك باستخدام اختبار التباين باتجاه وحيد (*One Way ANOVA*) من خلال توظيف برنامج *Microsoft excel* باستخدام الوظائف الإضافية *Data analysis*.

5- المناقشة *Discussion*:

هدف هذا البحث إلى دراسة سلامة استخدام الترامادول بالمشاركة مع بروتوكول التخدير (زيبلازين - كيتامين)، من خلال عمل بعض الاختبارات البيوكيميائية على وظائف الكبد عند الأرناب الخاضعة لعملية فتح بطن استقصائية. حيث تم استخدام الترامادول مساعداً للتخدير العام في الأرناب مع أو بدون مشاركة المركبات في كثير من الأبحاث منها (Albozachri *et al.*, 2019)، وفي أبحاث أخرى أستخدم الكيتامين مع الزيبلازين كمركن منها (2022)، (Mahmood) و (Amarpal *et al.*, 2010) بينما توافق برنامج التخدير (الترامادول والزيبلازين والكيتامين) في هذا البحث مع كلاً من (Salem *et al.*, 2022)، كما اتفقت جرعات البحث مع (Salem *et al.*, 2022) واختلف معه بحقنه الترامادول فوق الأم الجافية وإضافة عقار بوتورفانول الى البروتوكول. كما توافقت طريقة فتح البطن مع كل من (Udegbumam *et al.*, 2017)، (Szabo *et al.*, 2016) واختلفت معها في بروتوكول التخدير المطبق.

يوفر تقييم وظائف الكبد أثناء التخدير والجراحة أدلة مفيدة حول تأثير الدواء المعطى والتعافي والحالة الصحية للفرد بعد الجراحة. (Kongara *et al.*, 2009) يعتبر قياس نشاط مصل ALT و AST مناسباً لتشخيص خلل وظائف الكبد. (Lees *et al.*, 1994) حيث أن المعدلات الطبيعية عند الأرناب هي: ALT (IU/l) (14–80)، AST (IU/l) (14–40).

(Washington and Van Hoosier, 2012) 113

هذه الإنزيمات موجودة في العصارة الخلوية الكبدية (ALT) والميتوكوندريا (AST). يوجد أيضاً مصل AST بكميات كبيرة في العضلات والخلايا الحمراء. (Meyer *et al.*, 1992; Lees *et al.*, 1994) لذلك، فإن الزيادة الكبيرة في مستوى ALT في المصل ترجع بشكل أساسي إلى تلف غشاء الخلية الكبدية. تشير زيادة مستوى AST في المصل إلى تلف كبدي حاد أو مرض عضلي أو انحلال الدم (Meyer *et al.*, 1992). وتشير الزيادة الكبيرة في كل من AST و ALT إلى أن الزيادة في AST قد تكون ذات منشأ كبدي. (Lees *et al.*, 1994)

أظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة بـ ALT في المجموعة الأولى (XK) المعروضة في الجدول رقم (1) انخفاضاً معنوياً في الدقيقة 30، وارتفاعاً معنوياً خلال الأزمنة (120د، 180د، 24ساعة) كما أظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة بـ AST المعروضة في الجدول رقم (2) انخفاضاً معنوياً في الأزمنة (60 د) وارتفاعاً معنوياً خلال الأزمنة (180د، 24ساعة) وتوافقت النتائج مع كل من (et al., Abdulrazaq, 2021) و (Eesa, 2010). كما أظهرت نتائج المعايير البيوكيميائية المتعلقة بـ ALT و AST في المجموعة الثانية (TXK) المعروضة في الجدولين (3) (4) على الترتيب توافقاً مع نتائج المجموعة (XK).

وأثبتت الدراسة الإحصائية عدم وجود فروق معنوية بين المجموعتين عندما تمت مقارنة نتائج ALT و AST قبل وفي أثناء التخدير وبعده، وهذا يتوافق مع نتائج دراسة (Udegbunam et al., 2015).

كما أظهر نتائج ALT و AST انخفاضاً في مستوى الإنزيم خلال وقت التخدير واستمر بالانخفاض حتى الدقيقة 60، وقد يعود ذلك إلى تأثيرات الزيلازين في ضغط الدم (ارتفاع ضغط الدم يليه انخفاض ضغط الدم)، حيث أن الكيتامين في حد ذاته لا يغير بشكل كبير تدفق الدم الكبدي في الأرانب (Greene, 1999).

على الرغم من أن مستويات ALT و AST في البلازما انخفضت تدريجياً في فترة التخدير، إلا أن هذه المستويات قد بدأت بالزيادة عند الدقيقة (120) بعد الصحو إلى الزمن (24) ساعة، حيث يلاحظ أنها لا تزال مرتفعة بشكل معنوي عند 24 ساعة، ولكن مع بقاء تراكيز كل من ALT و AST في البلازما بعد التخدير ضمن النطاق الطبيعي للقيم بالنسبة للأرانب. (Strombeck and Guildford, 1991)

إن بروتوكولي التخدير (XK) (TXK) قد سببا في زيادة مستويات ALT و AST في الأرانب؛ وتقيد الدراسات السابقة أن عوامل التخدير المختلفة تؤثر على مستوى إنزيمات المصل والمعايير البيوكيميائية (Gil et al., 2004) ويُعتقد أن هذه الزيادة لا تسبب أي مرض نسيجي في الكبد والصفاف. ويعتقد أن السبب المحتمل لهذه الزيادات هو تلف الأنسجة العضلية في أثناء حقن المادة المخدرة والعمل الجراحي. (Wellington et al., 2013) وعلى الرغم من زيادة تركيزات AST و ALT في الأرانب التي تم تخديرها، إلا أن هذه الزيادة كانت طبيعية بالنسبة لهذه الأنواع، وضئيلة بالنسبة للتقييمات الإحصائية وكانت ضمن نطاق القيمة المرجعية (Hewitt et al., 1989). فيجب أن تزيد أنشطة إنزيم المصل حوالي 3 أضعاف القيم الأساسية لتكون ذات أهمية تشخيصية (Turgut, 2000) ولذلك، كانت هذه الزيادات غير ذات أهمية من الناحية التشخيصية ويمكن تفسيرها على أنها انعكاس للحد الأدنى من التأثيرات الأيضية لعوامل التخدير وتزول بزوالها. (Alemán-Laporte et al., 2020) وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة أجريت على الماعز والأغنام التي بحثت في تأثير التخدير الكيتامين-زيلازين-ديازيبام على القيم البيوكيميائية للبلازما في الأغنام والماعز. بحيث أظهرت نتيجة الدراسة أنه لا يوجد فرق كبير بين قبل وفي أثناء التخدير بالكيتامين-زيلازين في ALT، AST، الكرياتينين، اليوريا، في الأغنام ولكن كانت هناك زيادة ذات دلالة إحصائية في الجلوكوز في أثناء التخدير عن القيم الأساسية في الماعز. (Bani Ismail et al., 2010).

كما تتوافق نتائج البحث مع نتائج دراسة (Udegbunam et al., 2015) التي أثبتت أن حقن الترامادول تحت الجلد قبل الجراحة بجرعات تتراوح بين 10 و 20 ملغم/كغم من وزن الجسم، يوفر تسكين كاف في فترة ما بعد الجراحة وليس له أي تأثير ضار على بعض المعايير البيوكيميائية (ALT، AST) في الأرانب.

6- الاستنتاجات Conclusion:

دلت نتائج المعايير البيوكيميائية أن إضافة الترامادول إلى بروتوكول التخدير كيتامين / زيلازين لم تنتج عنه تأثيرات ذات أهمية تشخيصية على وظائف الكبد مع الحفاظ على المعايير البيوكيميائية (ALT، AST) ضمن القيم المرجعية.

7-التوصيات Suggestions :

1. إجراء دراسات موسعة لتقييم تأثير الترامادول على الأجهزة المختلفة عند الأرناب.
2. تطبيق الدراسة على حيوانات تجارب مختلفة.
3. إجراء دراسات بيوكيميائية أخرى كقياس البيليروبين ونسبة البروتين و الجلوكوز في الدم والكرياتينين واليوريا.

8-المراجع: References -

1. حسان، ياسر محمد، جنيد، موفق شريف، مقرش، أحمد حمدي، (2022)، التغيرات البيوكيميائية المرافقة لاستخدام جرعات زائدة من الترامادول على أنزيمات الكبد عند الأرناب، مجلة جامعة حماة، المجلد الخامس، العدد الرابع عشر، 94-105.
- المراجع الأجنبية:
1. **Abdulrazaq, A. W., Mathdi, A. S., Abd Alrahman, H. M., & Alwan, N. A. (2021).** Study the Effect of Ketamine, Xylazine and Their Combination on Liver and Kidney Features in Rabbits. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(6), 6003–6008.
2. A comparative study for using different programs from .(Redah, S. A. (2006–Abid Al nerulepansthesia in rabbits neuroleptanalgesia and in Veterinary Surgery, Veterinary –M.Sc. thesis Medicine College Baghdad University. p.19
3. **Afonne, O. J., Onyiaorah, I. V., & Orisakwe, O. E. (2013).** Toxicity of Chevron Escravos crude oil and chemical dispersant on guinea pig testicular function. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 24(4), 321–329.
4. **Albozachri, J. M. K., AL–Tomah, H. M., Wali, O. N., & Jameel, Y. J. (2019).** A Comparison Study of Nefopam ketamine, Tramadol ketamine and Xylazine ketamine anesthesia in Rabbit. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(5), 2439–2444
5. Impact of giving sildenafil (Viagra) :(Aziz I and Shahwan O (2014–Aldalou AR, Abdel Tramadol (Tramal) combination on the blood of domestic rabbits. *Journal of Science*. 4(3), p: 162–169.
6. **Alemán–Laporte, J., Bandini, L. A., Garcia–Gomes, M. S., Zanatto, D. A., Fantoni, D. T., Amador Pereira, M. A., ... & Mori, C. C. (2020).** Combination of ketamine and xylazine with opioids and acepromazine in rats: physiological changes and their analgesic effect analysed by ultrasonic vocalization. *Laboratory animals*, 54(2), 171–182.
7. **Al–Madany, N. A., & Sarhat, E. R. (2018).** Determination of Some Biochemical Parameters of Patients with Hepatitis B in Kirkuk City. *Kirkuk University Journal Scientific Studies*, 13(2), 139–148.

8. **Amarpal, X., Kinjavdekar, P., Aithal, H. P., Pawde, A. M., Singh, J., & Udehiya, R. (2010).** Evaluation of xylazine, acepromazine and medetomidine with ketamine for general anaesthesia in rabbits. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*, 37(3), 223–229.
9. **Bani Ismail, Z., Jawasreh, K., & Al-Majali, A. (2010).** Effects of xylazine–ketamine–diazepam anesthesia on blood cell counts and plasma biochemical values in sheep and goats. *Comparative clinical pathology*, 19, 571–574.
10. **Broadbent, D. (2009).** Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *The Veterinary Journal*, 182(2), 152–161.
11. **Cnota, P. J., Nowak, H., Tagarro, I., Erb, K., Schürer, M., Schulz, H. U., & Maus, J. (2005).** Tramadol SR formulations: Pharmacokinetic comparison of a multiple–units dose (capsule) versus a single–unit dose (tablet). *Clinical drug investigation*, 25, 435–443.
12. **Craven, R. (2007).** Ketamine. *Anaesthesia*, 62, 48–53.
13. **Eesa, M. J. (2010).** Evaluation of general anaesthesia by using Propionylpromazine, Xylazine and Ketamine in rabbits. *The Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 34(1), 208–217.
14. **Fish, R. E. (1997).** Pharmacology of injectable anesthetics. In *Anesthesia and analgesia in laboratory animals* (pp. 1–28). Academic Press.
15. **Gil, A. G., Silvan, G., Illera, M., & Illera, J. C. (2004).** The effects of anesthesia on the clinical chemistry of New Zealand White rabbits. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 43(3), 25–29.
16. **Greene, S. A. (1999).** Pros and cons of using α -2 agonists in small animal anesthesia practice. *Clinical techniques in small animal practice*, 14(1), 10–14.
17. **Grint, N. J., & Murison, P. J. (2008).** A comparison of ketamine–midazolam and ketamine–medetomidine combinations for induction of anaesthesia in rabbits. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35(2), 113–121.
18. **Harcourt–Brown, F., & Harcourt–Brown, N. H. (2002).** *Textbook of rabbit medicine*. Butterworth–Heinemann.
19. **Hewitt, C. D., Innes, D. J., Savory, J., & Wills, M. R. (1989).** Normal biochemical and hematological values in New Zealand white rabbits. *Clinical chemistry*, 35(8), 1777–1779.
20. **Hijazi, Y., & Boulieu, R. (2002).** Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N–demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(7), 853–858.

21. **Kohtala, S. (2021).** Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports*, 73(2), 323–345.
22. **Kongara, K., Chambers, P., & Johnson, C. B. (2009).** Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36(1), 86–94.
23. **Kukanich, B. (2019).** Pain Management in Veterinary Species. Pharmacotherapeutics for veterinary dispensing, 173–188.
24. **KuKanich, B., & Papich, M. G. (2004).** Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyiltramadol in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 27(4), 239–246.
25. **Liu, Y. M., Zhu, S. M., Wang, K. R., Feng, Z. Y., & Chen, Q. L. (2008).** Effect of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in a rat model of incisional pain. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 9, 895–902.
26. **Mahmood, M. B. (2022).** A Comparison between ketamine–xylazine and ketamine–midazolam or all of them to induce balance anesthesia in rabbits. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 36(2), 499–506.
27. **Meyer, D. J., Coles, E. H., & Rich, L. J. (1992).** *Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis.*
28. **Handbook of Veterinary .(ell, J.A.E., Bednarski R.M., Lerche P (2013Muir, W.W., Hubb .Anaesthesia 5th Edition Elsevier Mosby, USA pp 431.**
29. **Nakhaee, S., Farrokhfall, K., Miri–Moghaddam, E., Foadoddini, M., Askari, M., & Mehrpour, O. (2021).** The effects of quercetin on seizure, inflammation parameters and oxidative stress in acute on chronic tramadol intoxication. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 22, 1–11.
30. **Robaux, S., Blunt, C., Viel, E., Cuvillon, P., Nougulier, P., Dautel, G., ... & Bouaziz, H. (2004).** Tramadol added to 1.5% mepivacaine for axillary brachial plexus block improves postoperative analgesia dose–dependently. *Anesthesia & Analgesia*, 98(4), 1172–1177.
31. **Sabrina S, Sabine T, Brian G, Julia H. (2016).** Comparison of physiological parameters and anesthesia specific observations during isoflurane, ketamine– xylazine or medetomidine–midazolam–fentanyl anesthesia in male guinea pigs. *PLoS One*. 1–22.

32. Saleem, R., Iqbal, R., Abbas, M. N., Zahra, A., Iqbal, J., & Ansari, M. S. (2014). Effects of tramadol on histopathological and biochemical parameters in mice (*Mus musculus*) model. *Global J Pharmacol*, 8(1), 14–19.
33. Saleh, S. S., & Sarhat, E. R. (2019). Effects of ethanolic *Moringa oleifera* extract on melatonin, liver and kidney function tests in alloxan–induced diabetic rats. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 13(4), 1015–1019.
34. Salem, M., Rizk, A., Mosbah, E., Zaghloul, A., Karrouf, G., & Abass, M. (2022). Antinociceptive effect of lidocaine, tramadol, and their combination for lumbosacral epidural analgesia in rabbits undergoing experimental knee surgery. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 252.
35. Seddighi, M. R., Egger, C. M., Rohrbach, B. W., Cox, S. K., & Doherty, T. J. (2009). Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36(4), 334–340.
36. Souza, M. J., Greenacre, C. B., & Cox, S. K. (2008). Pharmacokinetics of orally administered tramadol in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *American Journal of Veterinary Research*, 69(8), 979–982.
37. Stasiak, K. L., Maul, D. O. N., French, E., Hellyer, P. W., & Vandewoude, S. (2003). Species–specific assessment of pain in laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 42(4), 13–20.
38. Strombeck, D. R. and W. G. Guildford. 1991. Small animal gastroenterology. Wolfe Publishing Ltd., London.
39. Suzuki, M. (2009). Role of N–methyl–D–aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Current Opinion in Anesthesiology*, 22(5), 618–622.
40. Szabo, Z., Bradley, K., & Cahalane, A. K. (2016). Rabbit soft tissue surgery. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 19(1), 159–188.
41. Törneke, K., Bergström, U., & Neil, A. (2003). Interactions of xylazine and detomidine with α_2 -adrenoceptors in brain tissue from cattle, swine and rats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 26(3), 205–211.
42. Trettene, L. G., Lunardi, M., Barros, I. C., & Kemper, D. A. G. (2020). Uso do Tramadol em Cães: uma breve revisão. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*, 24(5–esp.), 469–472.
43. Turgut, K. (2000). Veteriner klinik laboratuvar teşhis. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Konya. 203–257.
44. Udegbumam, R. I., Onuba, A. C., Okorie–Kanu, C., Udegbumam, S. O., Anyanwu, M. U., & Ifeanyi, O. L. (2015). Effects of two doses of tramadol on pain and some

- biochemical parameters in rabbits post–gastrotomy. *Comparative Clinical Pathology*, 24, 783–790.
45. **Udegbumam, R. I., Udegbumam, S. O., Onuba, A. C., & Ugwu, N. E. (2017).** Evaluation of the use of pentazocine in combination with diazepam and ketamine for surgical anaesthesia in rabbits. *Animal Research International*, 14(1), 2562–2567.
46. **Vazzana, M., Andreani, T., Fangueiro, J., Faggio, C., Silva, C., Santini, A., ... & Souto, E. B. (2015).** Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co–administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 70, 234–238.
47. **Washington, I. M., & Van Hoosier, G. (2012).** Clinical biochemistry and hematology. In *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents* (pp. 57–116). Academic Press.
48. **Wellington, D., Mikaelian, I., & Singer, L. (2013).** Comparison of ketamine–xylazine and ketamine–dexmedetomidine anesthesia and intraperitoneal tolerance in rats. *Journal of the American association for laboratory animal science*, 52(4), 481–487.
49. **Zebedee L O, Jeremiah O N, Soroh A E and Agoro E S .(2020)** .Haematological Presentations in Acute and Chronic Tramadol Intoxication. *Toxicol Forensic Med Open J.*;5(1),26–36.