

Xylazine-ketamine 병용마취가 토끼의 혈중 ACTH, corticosterone 및 glucose 농도에 미치는 영향

박권무 · 이용화 · 한성규 · 류판동

서울대학교 수의과대학
(1999년 1월 15일 접수)

Effects of xylazine-ketamine combination on serum ACTH, corticosterone and glucose concentrations in rabbits

Kwon-moo Park, Long-hua Li, Seong-kyu Han, Pan-dong Ryu

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

(Received Jan 15, 1999)

Abstract : Anesthetic agents are useful in inducing the anesthesia for surgical operations and various biological experiments, but they can disturb the body homeostasis and cause the stress in animals. Much efforts have been directed on reducing such side effects of anesthesia. In this work, we measured the serum ACTH, corticosterone and glucose concentration in rabbits to compare the degree of stress induced by two commonly-used anesthetics, ketamine, xylazine, and the combination of xylazine and ketamine.

1. The anesthesia was induced in about 10 min in the rabbits treated with xylazine, ketamine and xylazine-ketamine. The duration of complete loss of righting reflex were 12, 13 and 115 min in the groups treated with xylazine, ketamine and xylazine-ketamine, respectively.

2. Serum ACTH concentrations in all treatment groups were higher than those in control group. At 30 min after the administration of the drugs, serum ACTH levels in ketamine-treated group were significantly higher than those in control, xylazine- and xylazine-ketamine-treated groups. However, at 1, 2, 5 and 9 hours after the drug administration, serum ACTH levels in xylazine-treated-group were higher than those in control.

3. Serum corticosterone levels in xylazine- and xylazine-ketamine-treated groups were lower than those in control or ketamine-treated groups at 0.5 and 1 hour after the administration. However, at 5 and 9 hours after the administration, serum corticosterone levels in xylazine- and xylazine-ketamine-treated groups were significantly higher than those in ketamine-treated group or control.

4. Serum glucose levels transiently increased to 3 times of the pre-injection levels at 0.5 and 1

hours after the administration in xylazine or xylazine-ketamine-treated groups, but were not changed in control and ketamine-treated group.

These results indicate that xylazine-induced stress lasts longer than ketamine-induced, suggesting that the difference in stress-related hormone levels during anesthesia could be due to the differences in modes of actions of individual drugs used and the depth of anesthesia.

Key words : xylazine, ketamine, stress, ACTH, corticosterone, glucose.

서 론

마취는 외과적 수술 및 다양한 생물학적 실험 등에 있어서 필수적인데 이상적인 마취제는 빠르게 마취를 유도하고 신속하게 심마취에 도달해야 하며 회복시간은 짧아야 한다. 그리고 심장과 호흡중추의 장애나 조직에 대한 자극 등이 없어 체내의 항상성을 파괴하지 않아야 한다. 하지만 마취제로 사용되고 있는 여러 마취제들은 마취시 많은 축종에서 호르몬을 포함한 여러가지 혈중 성분의 변화를 일으킨다고 알려져 있다¹⁻³. 예를 들면 면양에서 pentobarbital sodium 마취시 말초 progesterone과 cortisol의 현저한 증가가 유발되고 에테르 마취시 corticotropin releasing hormone(CRH)을 포함한 시상하부-뇌하수체-부신피질에 이어지는 일련의 호르몬들, adrenocorticotrophic 호르몬 그리고 corticosterone 등의 현저한 증가가 유발된다⁴⁻⁷. 또한 Callberg *et al*⁸은 halothane에 의한 빠른 마취유도시 methoxyflurane 등에 의한 늦은 마취유도시 보다 corticosterone이 증가되는 정도가 낮음을 보고 하였다. 마취는 생체실험에 있어 매우 유용한 것이지만 위와 같이 체내의 항상성에 변화를 가져와 생물학적인 실험을 수행하는데 있어 문제가 되기도 한다. 따라서 실험자들에 있어 마취방법과 마취제의 선택은 중요한 사항이다.

현재까지 수많은 마취제들이 개발되어 이용되고 있다. 이중 실험동물 등 가축의 마취에 많이 사용되고 있는 ketamine은 phencyclidine과 유사한 것으로 마취시 stage-I 과 stage-II는 있지만 stage-III이 없는 해리성(dissociative) 마취제로 심혈관계에 대한 부작용이 없기 때문에 안전한 마취제로 광범위하게 사용되고 있다^{9,10}. 이는 교감성 수용체(sympathetic receptor)를 자극하거나 억제하는 N-

methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체의 비경쟁적 길항제로서 작용하거나 부분적으로 opiate receptor에 작용하여 진통(analgesic)효과를 발휘한다^{10,11}. Xylazine hydrochloride는 1962년에 독일에서 진정(sedative), 진통(analgesic), 근이완작용을 가지는 진정제로 처음 보고된 이래 수의임상에서 광범위하게 사용되고 있는데¹² 이는 nonopioid 성으로 α -adrenergic 효능제로 작용함에 의한다고 한다¹. 실제로 α_2 -adrenergic 길항제인 yohimbine에 의해서 xylazine의 작용이 차단된다는 것이 보고되고 있다¹³.

Xylazine과 ketamine은 수의임상에서 많이 이용되고 있는데 이들도 다른 마취제들과 마찬가지로 마취제의 사용시 발생하는 중요한 문제점들중 하나인 스트레스를 유발한다는 것이 보고되었다. 따라서 이들은 부작용을 줄이고 더 좋은 효과를 얻기 위해 다른 마취제나 정은제(tranquilizer)와 병용하여 사용되는데¹⁴ xylazine과 ketamine을 병용했을 때 상대적으로 부작용이 감소되고 마취시간의 연장되었다는 보고도 있다¹⁵⁻¹⁷. 하지만 이들을 투여시 발생하는 스트레스의 정도에 대한 이들 마취제들간의 차이에 대한 보고는 없다.

따라서 본 실험에서는 많은 생물학적 연구에서 유용하게 이용되는 토끼의 마취제에 많이 이용되는 xylazine, ketamine 그리고 xylazine-ketamine 병용마취시 유발될 수 있는 스트레스의 정도를 혈중 ACTH, corticosterone 및 glucose 농도의 변화를 관찰함으로써 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 약물 : 실험동물로는 성숙한 Newzeland white종 수토끼(2.5-3kg, 14주령, 삼육실험동물, 경기도 오산)를 사용하였고, 이들은 실험동물실에서 각각의 케

이지에 사육하면서 사료와 물은 자유롭게 공급하였다. Xylazine(럼폰® 주사액)과 ketamine(유한케타민 50주사)은 각각 바이엘코리아주식회사와 유한양행에서 구입하였다. 혈중 ACTH, corticosterone 및 glucose 농도측정은 각각 adrenocorticotrophic hormone assay kit(DPC, USA), corticosterone assay kit (DPC) 및 glucose assay kit(Embiel Glucose Test, MBL, Korea)를 사용하여 실시하였다. 마취시는 24 guage의 멸균된 3ml 주사기를 그리고 채혈은 22 guage의 멸균된 5ml 주사기를 사용하였다.

약물처치 및 혈액채취 : 실험군은 각각 5두씩 4군으로 구분하여 실시하였는데 대조군에는 생리식염수를 0.5ml/kg씩 투여하였고 xylazine 투여군과 ketamine 투여군에는 체중/kg당 10mg의 xylazine과 50mg의 ketamine을 각각 투여하였다. Xylazine-ketamine 투여군에는 xylazine(10mg/kg)을 먼저 투여한 후 5분 뒤에 ketamine(50mg/kg)을 투여하였다^{18,19}. 모든 약물은 근육내로 투여하였다.

혈액은 일주기를 고려하여 투여전날 오전 9시 30분, 오후 2시 30분 및 오후 9시 30분, 투여후 0.5(오전 9시 30분), 1, 2, 5(오후 2시 30분), 9, 12(오후 9시 30분), 투여 1일후 오전 9시 30분, 오후 2시 30분 및 오후 9시 30분에 각각 이정맥을 통해 채혈하였다. 혈청은 4℃에서 1~2시간동안 정치시켜 얻은 후 분석시까지 냉동보관하였다.

마취심도의 평가 : 마취의 심도의 평가는 마취제 주사 후 토끼의 자세균형을 유지하는 정좌반사가 완전히 소실되는 것을 기준으로 하였는데^{20,21} 정좌반사가 소실되기 시작한 시점을 마취의 유도시간(induction time) 그리고 이후 정좌반사가 완전히 소실된 기간을 정좌반사 소실기 즉, 심마취기(duration of loss of righting reflex)라 하였다. 그리고 자세를 바로 잡으려고 움직이기 시작하는 시점을 정좌반사 회복시점 즉, 회복기(recovery time of righting reflex)라 하였다.

부신피질자극호르몬(ACTH), corticosterone 및 glu-

ucose 농도측정 : ACTH와 corticosterone의 농도는 radio-immunoassay 방법을 이용하였다²². 간단히 살펴보면 ACTH는 혈청 100μl에 100μl의 ACTH 항체를 첨가한 후 실온에서 1시간동안 정치한 후 여기에 100μl ¹²⁵I-ACTH와 반응정지액용 처리한 후 원심하여침전물에 존재하는 ¹²⁵I-ACTH의 radioactivity를 감마카운터(1470 WIZARD™, Wallac company, Finland)를 이용하여 측정하였다. Corticosterone은 corticosterone antibody가 부착된 tube에 혈청과 ¹²⁵I-corticosterone 첨가하여 반응시킨 후 이후 튜브를 거꾸로 하여 반응액을 완전히 버린 후에 벽에 붙어있는 radioactivity를 감마카운터를 이용하여 측정하였다. Glucose 농도는 glucose oxidase enzyme assay 법으로 조사하였다²³. 이들 농도는 이들을 첨가하여 구한 각각의 표준곡선을 이용하여 산출하였다.

통계처리 : 모든 결과는 Mean±SE로 나타내었고 군간의 차이의 비교는 unpaired Student's *t*-test에 의하여 *p* < 0.05 이하를 차이가 있는 것으로 간주하였다

결 과

Xylazine, ketamine 및 xylazine-ketamine 투여시 마취유도시간(induction time)은 각각 8.33±4.18(n=5), 7.67±0.88(n=5) 및 9.33±0.67(n=5)분이었는데 이들 군간에 유의한 차이는 없었다. 하지만 정좌반사 소실기(duration of loss of righting reflex)는 xylazine 투여군 12.00±0.02(n=5), ketamine 투여군 13.00±4.58(n=5) 그리고 xylazine-ketamine 투여군은 114.7±3.71(n=5)분으로 xylazine과 ketamine 투여군 보다 약 9배 길었다. 그리고 정좌반사 회복시점(recovery time of righting reflex)은 xylazine-ketamine 투여군이 약 160분으로 xylazine이나 ketamine 투여군 보다 유의하게 길었다(Table 1).

Fig 1은 마취전후의 시간에 따른 혈중 ACTH 농도의

Table 1. Comparison of xylazine, ketamine and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits(n = 5)

	Induction time(min)	Duration of loss of righting reflex(min)	Recovery of righting reflex(min)
Xylazine(10mg/kg)	8.33±4.18	12.00±0.02	48.67±2.67
Ketamine(50mg/kg)	7.67±0.88	13.00±4.58	69.00±5.86
Xylazine+ketamine	9.33±0.67	114.7±3.71*	161.3±4.63*

Values were expressed mean±SE. **p* < 0.05 compared with the corresponding values for xylazine and ketamine.

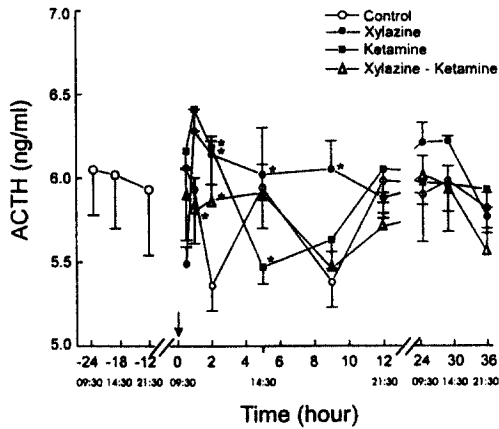


Fig 1. Serum concentration of ACTH before and after injections of ketamine alone, xylazine alone, xylazine-ketamine and saline in rabbits. Arrow indicates the injection time. * $p < 0.05$ compared with the corresponding values for saline injection. Each point represents the mean \pm SE for 5 rabbits.

변화를 보여주고 있다. Xylazine 투여군의 ACTH 농도는 투여후 30분(5.5ng/ml)에 투여전(6ng/ml)보다 감소되었다가 이후 1, 2, 5, 및 9시간에는 대조군이나 ketamine 투여군보다 높은 경향을 나타냈다. Ketamine 투여군에서 혈청중 ACTH 농도는 투여후 1시간에 투여전이나 대조군에 비해 증가되었다가 이후 빠르게 감소되었다. 하지만 투여후 12시간이 경과한 이후에는 군간의 유의한 차이가 없었다.

Fig 2는 시간에 따른 혈중 corticosterone 농도의 변화를 보여주고 있는데, 혈중 corticosterone의 농도는 xylazine 투여군 및 xylazine-ketamine 투여군에서는 투여 30분 및 1시간 후의 혈중 corticosterone 농도는 투여전과 유사하였고 이후 급격히 증가되어 5시간 후에 최고점에 도달한 후 감소하였다. 그러나 대조군과 ketamine 투여군에서 투여후 30분 및 1시간에 급격히 증가되었다가 이후 서서히 감소되었는데 투여후 30분과 1시간에서는 대조군과 ketamine 투여군의 혈중 corticosterone 수준이 xylazine과 xylazine-ketamine 투여군 보다 유의성 있게 높았고 또한 ketamine 투여군에서 투여후 30분, 60분 및 2시간 후에 대조군에 비해서 유의성 있게 높았다. 투여후 5시간과 9시간 후의 혈중 corticosterone 농도는 xylazine-ketamine 투여군과 xylazine 투여군이 ketamine 투여군과 대조군보다 유의하게 높았고 xylazine-ketamine 투여군이 xylazine 투여군보다 유의하게 높았다. 그리고 투여 12시간이 경

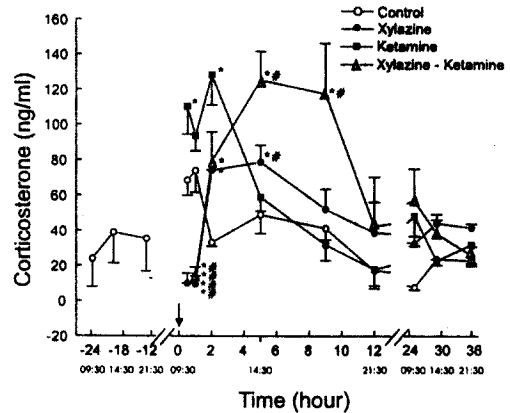


Fig 2. Serum concentration of corticosterone before and after injections of xylazine alone, ketamine alone, xylazine-ketamine and saline in rabbits. Arrow indicates the time of injection. * and # $p < 0.05$ compared with the corresponding values for saline and ketamine injection, respectively. Each point represents the mean \pm SE for 5 rabbits.

과한 이후에는 군간에 유의한 차이는 없었다.

Xylazine 및 xylazine-ketamine 투여군에서 투여 30분후 혈중 glucose 농도는 투여전(132.7mg/dl)에 비하여 각각 약 2.5배(316.7mg/dl)와 3배(389mg/dl)까지 급격히 증가하였고, 이들 투여군의 혈중 glucose 농도는 대조군이나 ketamine 투여군보다 유의하게 높았고 ketamine 투여군이 대조군보다 유의하게 높았다. 또한 투여 1시간 및

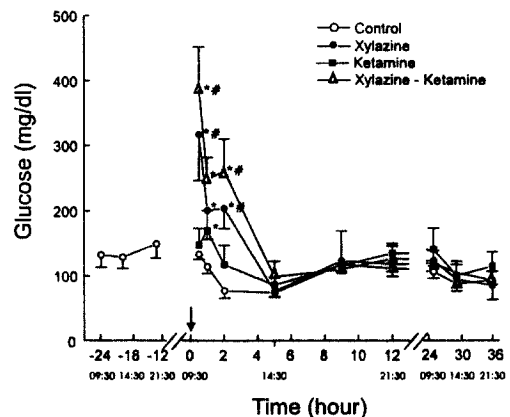


Fig 3. Serum concentration of glucose before and after injections of xylazine alone, ketamine alone, xylazine-ketamine and saline in rabbits. Arrow indicates the time of injection. * and # $p < 0.05$ compared with the corresponding values for saline and ketamine injection, respectively. Each point represents the mean \pm SE for 5 rabbits.

2시간 후에 xylazine 및 xylazine-ketamine 투여군에서 대조군과 ketamine 투여군에 비하여 유의한 증가가 보였다. 이후 투여 5시간 후에는 이들 네군간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig 3).

고 찰

본 연구에서 xylazine, ketamine 및 xylazine-ketamine 투여시의 토끼에서의 마취효과와 이들을 투여시 발생하는 스트레스의 정도를 알아보았다. 본 실험결과 마취의 유도시간은 세군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 xylazine-ketamine 투여시 마취지속시간(약 115분) 즉, 완전히 자세의 손실을 일으키는 시간이 xylazine(약 12분)이나 ketamine(약 13분)을 투여한 것보다 약 9배 가까이 연장됨을 관찰되었는데 이러한 결과는 xylazine과 ketamine의 병용투여가 이들의 단독투여보다는 마취를 더 오래 지속되었다는 Silverman과 Ingram²⁰, Hobbs *et al*²¹ 및 Popilskis *et al*²⁴ 다른 연구자들의 보고와 일치하였다. 따라서 xylazine-ketamine의 투여시 마취의 지속시간의 연장효과는 오랜 시간을 필요로 하는 외과적 조작에 적합함을 알 수 있다. 이와같은 마취시간의 연장이 어떠한 기전에 의한 것인지는 명확하지는 않다. 다만 이들 xylazine과 ketamine이 작용하는 수용체가 각기 다르며^{10,11} 이들의 수용체에 대한 작용이 동시에 일어나는 것과 관련이 있을 것으로 짐작되나 이를 명확히 규명하기 위해서는 이들 약물이 작용하는 수용체들에 대한 많은 연구가 수행되어야 할 것이다.

CRH, ACTH 및 corticosterone의 분비는 hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis에 의해 조절되는데 마취제들은 이 HPA axis에 흥분성 및 억제성으로 작용해 이들 호르몬의 분비를 조절하고 있음이 보고되었다⁸. 예를 들어 sodium pentobarbital은 *in vivo* 상태에서 ACTH 분비에 조절의 효과는 없었으나¹⁷ *in vitro* 실험에서 부신피질에 ACTH이 존재할 경우에는 부신피질에서 corticosteroid의 분비를 억제하였다⁴. 사람에서 halothane으로 흡입마취시 스트레스의 지표가 되는 ACTH 및 corticosteroid의 농도는 증가하거나 감소한 경우 혹은 어떤 변화도 없는 경우 등 아주 다양한 변화를 보였다²⁵⁻²⁹. 따라서 본 실험에서는 이들 마취제들을 투여시 일어나는 스트레스의 정도를 이의 지표가 되는 stress 호르몬들의 변화를 조사함으로써 알아보하고자 하였는데, 본 연구에서 조사한 호르몬

들 즉, 혈중 corticosterone과 ACTH은 서로 밀접한 관련성을 가지고 분비가 조절되어진다. 본 연구에서 대조군이나 ketamine 투여한 경우가 투여후 초기(투여후 30분과 1시간)에는 xylazine 및 xylazine-ketamine 투여시 보다 ACTH 분비를 더 많이 야기하였다. 그러나 후기(2, 5, 및 9시간)에는 유의성 있는 차이를 보이지 않았지만 xylazine 및 xylazine-ketamine 투여군 보다 ACTH 분비가 감소되는 경향을 보였다. 이처럼 본 연구에서 corticosterone 농도의 변화 양상은 혈중 ACTH 농도의 변화 양상과 정확히 일치하지 않았다. 이는 이들 호르몬들이 각각 장기에서 분비되는 시간, 음성 및 양성 되먹이기 기전(negative 혹은 positive feedback mechanism)등 다양한 원인에 의한 것으로 여겨지는데 Lindholm *et al*³⁰도 모든 경우에서 혈중 ACTH와 corticosterone 농도가 같은 양상으로 변화되지는 않았다고 보고하였다.

Nistico *et al*³¹은 ether로 심마취시 핸들링과 외과수술시 자극되는 ACTH와 corticosterone의 분비의 증가를 완화시켰으나 ketamine 마취시에는 corticosterone 분비증가가 조작(handling)시 보다 더 크고 오래 지속되었다고 보고하였다. Kudo *et al*³²도 ketamine은 HPA axis를 자극하고 이어 부신에서 corticosterone의 분비를 증가시키는데 이러한 자극은 조작(handling)이나 정신적인 스트레스에 의한 자극보다 더 크고 오래 지속된다고 보고하였다. 본 실험에서도 ketamine은 조작(handling) 스트레스라 할 수 있는 대조군(saline 투여군)보다 더 오래동안 혈중 corticosterone 수준을 증가시켰다. 마취와 외과수술시에도 혈중 corticosterone 수준이 증가되지만 이보다는 마취가 깨어나는 동안에 더 심한 corticosterone 수준의 증가를 보였다^{8,33}. 이러한 결과는 xylazine과 xylazine-ketamine 마취의 초기 즉, 심마취시에는 corticosterone 농도의 증가가 없었으나 이후 회복기 동안에 유의성 있게 증가된다는 본 실험의 결과와 유사한 것인데 이는 조작(handling)과 마취제 자체가 스트레스를 유발할 수 있다는 것을 암시하는 것이다. 하지만 이러한 corticosterone 수준의 감소가 α_2 -adrenergic 효능제로써 xylazine의 효과인지 심마취에 의한 스트레스 정도의 완화에 의한 것인지는 명확히 알 수 없다. 하지만 Sanhoury *et al*³⁴은 스트레스 반응에 의해서 자극된 corticosterone 수준의 증가는 α_2 -adrenergic 효능제인 xylazine에 의해서 억제된다고 보고하고 있다. 따라서 이러한 xylazine과 xylazine-ketamine 마취의 초기 즉, 심마취시에 corticosterone 수준의 감소를 α_2 -adrenergic 효

능제로서 xylazine의 작용에 의한 것으로 여겨진다.

Reyes Toso *et al*³⁵은 ketamine 마취에 의한 혈중 포도당 농도의 증가가 adrenergic 수용체 억제에 의해서 없어졌는데 이는 ketamine에 의한 췌장과 간 그리고 부신수질에서 분비되는 혈중 catecholamine 수준, 간에서의 포도당 생산 및 췌장에서의 insulin 생산 조절을 통해 증가된 혈중 포도당 농도를 adrenergic 수용체 차단에 억제시킬 것이라고 보고하였다. 또한 Hsu³⁶은 xylazine을 정맥주사시 주사후 15분에 혈중 포도당 농도는 최고수준에 도달하였다가 60분 이내에 대조군수준으로 감소한다고 보고하였으며 Chalabi *et al*³⁷도 xylazine-ketamine의 병용마취시 혈중 포도당 수준이 증가한다고 하였는데, 이는 xylazine이 췌장 β 세포에서 α_2 -adrenoceptor를 자극하여 insulin 분비를 억제하고 뒤이어 고포도당 혈증이 야기된다고 보고하고 있다^{1,38,39}. 이들 보고에 의하면 xylazine 투여후 이른 시간 즉, 5분부터 60분까지 혈중 포도당 농도는 증가되고 이후 늦은 시기(투여후 120분과 180분)에 insulin 농도가 증가된다고 하였는데, 이러한 경향은 Tranquilli *et al*⁴⁰에 의해서도 보고되었다. 그리고 Lindholm *et al*³⁰은 insulin에 의해서 야기된 저포도당 혈증과 ACTH와 corticosterone 농도가 정확하게 일치하지 않았다고 보고하였다. 본 실험에서 혈중 corticosterone은 xylazine과 xylazine-ketamine 투여후 30분과 60분에는 약간 감소한 경향을 보이다가 투여전의 3배 수준까지 급격히 증가하였다. 반면에 포도당은 이와는 반대의 경향을 보였다. 그리고 corticosterone의 증가를 가져왔던 xylazine 투여군은 ketamine과 xylazine-ketamine 투여군보다 적었지만 투여전이나 대조군에 비해서 혈중 포도당 농도를 증가시켰다. 이러한 결과는 xylazine과 xylazine-ketamine에 의한 혈중 포도당 농도의 증가가 췌장의 β -cell의 α_2 -adrenergic receptor의 자극 즉, 저인슐린 혈증에 의한 것과 고포도당을 야기하는 glucagon의 생산 증가나 부신수질에서의 corticosterone의 분비를 자극함으로써 조절될 수도 있고 corticosterone에 의해서도 영향을 받을 수 있다는 것을 의미한다. 하지만 본 실험의 결과만으로 혈중 포도당 수준에 미치는 영향의 비교와 기전에 대해서 말하기는 어렵다.

따라서 이상의 결과들에서 알 수 있는 것은 마취제에 의한 스트레스는 마취의 심도에 영향을 받을 수도 있다는 것이다. 그리고 ketamine은 마취의 후기보다 초기에 심한 스트레스를 야기하는 반면 xylazine은 초기에는 스

트레스를 억제하였다가 후기에 더 심한 스트레스를 유발한다는 것인데 이는 xylazine과 ketamine은 다른 기전으로 스트레스를 유발하고, 마취제 그 자체와 조작(handling) 또한 스트레스를 유발하는 중요한 인자가 될 수 있고 마취시 나타나는 스트레스는 다양한 기전에 의해서 조절된다는 것을 의미한다.

결 론

마취제는 외과수술 및 다양한 실험에 유용하게 이용되는데 이들은 마취효과 이외에 체내의 항상성을 변화시키고 스트레스를 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서 실험동물과 수의임상에서 많이 이용되고 있는 xylazine, ketamine 및 xylazine-ketamine 병용마취시 유발되는 스트레스 정도를 스트레스의 지표로 이용되는 혈중 ACTH, corticosterone 및 glucose 농도를 조사함으로써 비교한 결과는 아래와 같다.

1. 각 약물에 의한 마취유도 시간은 모든 실험군에서 큰 차이없이 모두 약 10분정도였고, 심마취의 지속시간은 xylazine-ketamine 투여군이 약 114분으로 xylazine 투여군(약 12분)이나 ketamine 투여군(약 13분) 보다 약 9배 길었다.

2. 스트레스의 지표로 이용되는 호르몬의 일종인 ACTH 농도는 xylazine 투여군의 경우, 투여후 30분에 대조군이나 ketamine 투여군 보다 낮았다가 투여후 1, 2, 5 및 9시간에 대조군이나 ketamine 투여군 보다 높은 경향을 나타내었다.

3. 혈중 corticosterone 농도는 xylazine 투여군 및 xylazine-ketamine 투여군에서 투여후 30분 및 60분에 대조군과 ketamine 투여군 보다 낮았으나 투여후 5시간 및 9시간에 xylazine 투여군 및 xylazine-ketamine 투여군의 혈중 corticosterone 농도는 대조군과 ketamine 투여군보다 높았다.

4. 혈중 glucose 농도는 마취제 투여군들이 대조군보다 증가시켰고 xylazine 단독 및 xylazine-ketamine 투여군의 혈중 glucose 농도가 ketamine 투여군 보다 유의하게 높았다.

결론적으로 마취는 xylazine-ketamine 투여시 가장 오래 유지되었는데 마취시 발생하는 스트레스는 심마취기보다 회복기에 더 심하게 야기되었다. Xylazine과 xylazine-ketamine은 투여후기에 심한 스트레스를 야기하는

반면 ketamine은 이와 반대의 양상을 나타냈었다. 이러한 결과는 마취시 야기되는 스트레스는 마취의 심도 및 마취제의 종류에 영향을 받는다는 것을 보여주는 것이다.

참 고 문 헌

1. Greene SA, Thurmon JC, Tranquilli WJ, et al. Effect of yohimbine on xylazine-induced hypoinsulinemia and hyperglycemia in mares. *Am J Vet Res*, 48(4): 676-678, 1987.
2. Kasuya E, Hodate K, Matsumoto M, et al. Effects of atipamezole, an α_2 -adrenergic antagonist, and somatostatin on xylazine-induced growth hormone release in calves. *Endocrine J*, 43(5):551-556, 1996.
3. Taylor PM. Endocrine and metabolic responses in sheep during halothane and pentobarbitone anesthesia with dobutamine infusion. *J Vet Pharmacol Therap*, 21:62-68, 1998.
4. Whitehouse BJ, Purdy SJ, Absyasekara RE. Inhibition of corticosteroid production by sodium pentobarbitone in rat adrenocorticoid preparations. *J Endocrinol*, 16: 76-83, 1993.
5. River C, River J, Vale W. Inhibition of adrenocorticotrophic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science*, 218: 377-379, 1982.
6. Cook DM, Kendall JW, Greer MA. The effect of acute or chronic ether stress on plasma ACTH concentration in the rat. *Endocrinology*, 93:1019-1024, 1973.
7. Winder WW, Fuller EO, Conlee RK. Adrenal hormones and liver cAMP in exercising rats-different modes of anesthesia, *J Appl Physiol*, 55:1634-1636, 1993.
8. Callberg KA, Gwosdow AR, Alvin BL. Effects of anesthesia with halothane and methoxyflurane on plasma corticosterone concentration in rats at rest and after exercise. *Lab Anim Sci*, 45(5):584-587, 1995.
9. Clifford DH. Preanesthesia, anesthesia, analgesia, and euthanasia. In: Fox JG, Cohen BJ and Loew FM, eds. *Laboratory animal medicine*. New York: Academic Press Inc, 527-562, 1984.
10. Booth NH. Intravenous and other parenteral anesthetics. Booth NH, McDonald LE, eds. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 212-274, 1988.
11. Mulder JB. Anesthesia in the rabbit using a combination of ketamine and promazine. *Lab Anim Sci*, 28:321-322, 1978.
12. Knight AP. Xylazine. *J Am Vet Med Assoc*, 176:454-455, 1980.
13. Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of xylazine on heart rate and arterial blood pressure in conscious dogs, as influenced by atropine, 4-aminopyridine, doxapram and yohimbine. *J Am Vet Med Assoc*, 186:153-156, 1985.
14. Greene SA, Thurmon JC. Xylazine-A review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 11:295-313, 1988.
15. White GL, Holmes DD. A comparison of ketamine and combination of ketamine-xylazine for effective surgical anesthesia in rabbits. *Lab Anim Sci*, 26:804-806, 1976.
16. Sanford TD, Colby ED. Effect of xylazine and ketamine on heart rate, blood pressure, and respiratory rate in rabbits. *Lab Anim Sci*, 30:519-523, 1980.
17. Donnerer J, Lembeck F. Different control of the adrenocorticotropin-corticosterone response and of prolactin secretion during cold stress, anesthesia, surgery, and nicotine injection in the rat: Involvement of capsaicin-sensitive sensory neurones. *Endocrinology*, 126(2):921-926, 1990.
18. Beyers TM, Richardson JA, Prince MD. Axonal degeneration and self-mutilation as a complication of the intramuscular use of ketamine and xylazine in rabbits. *Lab Ani Sci*, 41:519-520, 1991.
19. Lipman NS, Marini RP, Erdman SE. A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Lab Ani Sci*, 40:395-398, 1990.
20. Silverman J, Ingram L. Ketamine and xylazine anesthesia of the Deer mouse. *Lab Ani Sci*, 36(5):539-540,

- 1986.
21. Hobbs BA, Rollhall TG, Sprengel TL. Comparison of several combinations for anesthesia in rabbits. *Am J Vet Res*, 52:669-674, 1991.
 22. Patrono C, Peskar BA. Handbook of experimental pharmacology. vol 82: *Radioimmunoassay in basic and clinical pharmacology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987.
 23. Okuda J, Miwa I, Maeda K, et al. Rapid and sensitive, colorimetric determination of the anomers of D-glucose oxidase, peroxidase, and mutarotase. *Carbohydr Res*, 58(2):267-270, 1977.
 24. Popilskis SJ, Oz MC, Gorman P, Florestal A, et al. Comparison of xylazine with tiletamine-zolazepam (Telazol) and xylazine-ketamine anesthesia in rabbits. *Lab Ani Sci*, 41(1): 51-53, 1991.
 25. Oyama T, Takiguchi M. Plasma levels of ACTH and cortisol in man during halothane anesthesia and surgery. *Anesth Analg*, 49:363-366, 1970.
 26. Lines JG, Loder RE, Millar RA. Plasma cortisol responses during neurosurgical and abdominal operations. *Br J Anaes*, 43:1136-1144, 1971.
 27. Newsome HH, Rose JC. The response of human adrenocorticotropic hormone and growth hormone to surgical stress. *J Clin Endocrinol*, 33:481-487, 1971.
 28. Lehtinen AM, Fyhrquist F, Kivalo. The effect of Fentanyl on arginine vasopressin and cortisol secretion during anesthesia. *Anesth Analg*, 63:25-30, 1984.
 29. Corsier TA, Morawietz, Drobnik L. The influence of isoflurane on peri-operative endocrine and metabolic stress responses. *Eur J Anesthesiol*, 9:55-62, 1992.
 30. Lindholm J, Kehlet H, Blichert-Toft M, et al. Discrepancy between ACTH and cortisol responses to insulin induced hypoglycemia. *Clin Endocrinol*, 9(4):371-374, 1978.
 31. Nistico G, Pisanti N, Rotiroti D, et al. Effects of althesin and ketamine on resting and stress stimulated adrenocortical activity in rats. *Br H Abaesth*, 50:891-897, 1978.
 32. Kudo M, Kudo T, Matsuki A, et al. Effects of ketamine on pituitary-adrenal axis in rats. *Masui*, 42(4):552-556, 1993.
 33. Dalin AM, Magnusson U, Haggendal J, et al. The effect of thiopentone-sodium anesthesia and surgery, relocation, grouping, and hydrocortisone treatment on the blood levels of cortisol, corticosteroid-binding globulin, and catecholamines in pigs. *J Amin Sci*, 71: 1902-1909, 1993.
 34. Sanhoury AA, Jones RS, Dobson H. Effects of xylazine on the stress response to transport in male goats. *Br Vet J*, 148(2):119-128, 1992.
 35. Reyes Toso CF, Linares LM, Rodriguez RR. Blood sugar concentrations during ketamine or pentobarbitone anesthesia in rats with or without alpha and beta adrenergic blockage. *Medicina*, 55(4):311-316, 1995.
 36. Hsu WH. Yohimbine increases plasma insulin concentrations and reverses xylazine-induced hypoinsulinemia in dogs. *Am J Vet Res*, 49(2):242-244, 1988.
 37. Chalabi K, Shutte M, Reim M. Alterations of glucose levels in the blood and anterior eye segment of rabbits exposed to ketamine-xylazine anesthesia. *Ophthalmic Res*, 19(5):289-291, 1987.
 38. Hsu WH, Hummel SK. Xylazine-induced hyperglycemia in cattle: a possible involvement of α_2 -adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology*, 109:825-829, 1981.
 39. Hatch RC, Booth NH, Clark JD. Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res*, 43:1004-1009, 1982.
 40. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Neff-Davis CA, et al. Hyperglycemia during xylazine-ketamine anesthesia in Thoroughbred horses. *Am J Vet Res*, 45(1):11-14, 1984.