

개에서 Tiletamine-Zolazepam 麻酔에 대한 Doxapram과 Yohimbine의拮抗效果

박명호¹ · 김명철
충남대학교 수의과대학

Antagonistic Effects of Doxapram and Yohimbine on Tiletamine-Zolazepam Anesthesia in Dogs

Myeong-ho Park¹, Myung-cheol Kim

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon, 305-764

Abstract

This study was performed to examine the general anesthetic efficacy of tiletamine-zolazepam, a mixture of phencyclidine-derived tiletamine and benzodiazepine-related zolazepam. The antagonistic activities of doxapram and yohimbine to the anesthetic effects of tiletamine-zolazepam were also studied.

Thirty healthy mongrel dogs were divided into three groups (each of 10) twenty minutes after being anesthetized with tiletamine-zolazepam : T-Z-S group(tiletamine-zolazepam-saline), T-Z-D group (tiletamine-zolazepam-doxapram), T-Z-Y group(tiletamine-zolazepam-yohimbine).

Various parameters were evaluated in terms of the onset and recovery time of analgesia, respiration rates, heart rates, body temperature, electrocardiogram, blood chemistry, and lymphocyte blastogenesis. The results obtained through these experiment could be summarized as follows:

1. The anesthetic efficacy of tiletamine-zolazepam was considered desirable, with the onset time of anesthesia being as short as 0.23-0.24 minutes.
2. Both of the antagonistic effects of yohimbine and doxapram on the anesthesia induced by tiletamine-zolazepam were evaluated statistically significant($p < 0.05$) as the recovery time was shortened from 39.3 ± 4.9 min(T-Z-S group) to 25.3 ± 2.9 min(T-Z-Y group) and 29.9 ± 8.8 min(T-Z-D group), respectively.
3. Respiration rates were not changed by the treatments of both doxapram and yohimbine, with the only transient increase in the T-Z-D group. The changes in the respiration rate were not observed dur-

¹ Correspondence

ing the whole time course of the experiment.

4. Yohimbine(T-Z-Y group) increased the heart rate significantly from 30 minutes after the administration compared to the T-Z-S group and T-Z-D group ($p < 0.05$).

5. The decreases in the body temperature were observed from 30 minutes in the T-Z-S group($p < 0.05$) and 40 minutes in the T-Z-D group($p < 0.05$), after the administration. On the other hand, there was no hypothermia in the T-Z-Y group.

6. In the all experimental groups of the T-Z-S, T-Z-D and T-Z-Y, there were no specific findings on the electrocardiograph except slight shift to the tachycardia in all cases.

7. We could not find any differences in the blood chemistry between all experimental groups (T-Z-S, T-Z-D and T-Z-Y).

8. The inhibition of the lymphocyte blastogenesis shown in the T-Z-S with 3 hours decreasing and thereafter restoring to the normal values up to the point 5 hours were not occurred in the T-Z-D and T-Z-Y groups.

With the above results, we could conclude that both doxapram and yohimbine can be clinically used as recovery agents towards anesthesia by tiletamine- zolazepam from the efficacy point of view, but yohimbine is more recommendable in this case if considering the recovery time and lymphocyte blastogenesis.

Key words : tiletamine-zolazepam, doxapram, yohimbine, lymphocyte blastogenesis

서 론

Tiletamine은 phencyclidine, ketamine등과 같이 arylcyclohexylamine계의 정신 해리성 마취제이며, 마취 발현시간이 빠르고 강한 진통작용을 가지고 있으나 강직성 및 간대성 근육경련 특히 경련성 발작이 약물부작용으로 발생하기 때문에 안전한 마취약을 선정하고자 하는 임상가에게 거부감을 주고 있다. Zolazepam은 diazepam과 같이 중추신경을 억제하는 benzodiazepine계의 진정제로써 tiletamine에 의한 근육긴장력을 감소시킬 뿐 아니라 tiletamine의 마취효과를 증가시키기 위해 병용투여되는데 zolazepam은 tiletamine의 CNS작용과 경련을 개선하고 근육이완과 마취회복이 잘 이루어지도록 한다.^{8,20,27,29,46}

최근 수의임상에서 두 약물을 1:1로 혼합하여 Zoletil®(Virbac, France) 또는 Telazol®(A.H. Robins, U.S.A.)이란 제품으로 시판되고 있다. 1982년 FDA에서는 tiletamine과 zolazepam합제를 개와 고양이에서 마취제로 사용할 수 있도록 공인한 바

있으며, 안전하고 우수한 마취효과를 가지고 있어 최근 국내에서도 점차 사용하는 소동물 임상가들이 많아지고 있다¹⁰. 또한 tiletamine-zolazepam 마취제는 적용동물이 확대되어 말³¹, 원숭이⁸, 사자³³, 표범³³ 등과 같은 야생동물에서도 사용되고 있다.

마취제는 과량 사용 또는 정량 사용하였다더라도 허약한 동물에 사용할 경우 호흡억제와 마취기간이 연장되어 폐사될 수 있다. 우수한 마취제는 유효작용을 길항시킬 수 있는 약제가 존재함으로써 마취에 의한 호흡억제를 완화시키고 마취회복을 빨리 할 수 있는 방책이 마련되어 있어야 한다.

중추흥분작용을 가지고 있는 doxapram은 호흡촉진작용이 있어 doxapram이 xylazine^{35,49,51}, medetomidine^{61,63}, acepromazine⁴⁹, barbiturates^{7,39,56} 및 ketamine^{4,5,15,23,28,58,59} 등의 마취에 대한 길항작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. Doxapram은 연수의 호흡중추를 흥분시킬 뿐만 아니라 경동맥과 대동맥 부위의 chemoreceptors 자극에 의한 호흡촉진작용을 가지고 있다³⁵. Yohimbine은 α_2 -adrenergic blocking agent로 α_2 수용체에 작용하는 xylazine과

clonidine의 작용을 길항할 수 있다^{9,24,47,57,61}. 그런데 yohimbine은 barbiturates^{26,39}, etorphine-xyzazine-acepromazine¹ 및 benzodiazepins과 같이 α_2 수용체에 무관하게 중추신경계 억압작용을 나타내는 마취제를 부분적으로 길항할 수 있음이 보고되어 있다. 이와 같이 다양한 마취제에 의한 길항효과가 있는 것은 yohimbine이 중추신경억압제가 결합하는 receptor 부위에 경쟁함으로써 길항작용을 나타내는 것으로 설명되고 있다^{25,57}. 그러나 Hatch 등²⁷은 개에서 tiletamine-zolazepam을 사용했을 때 yohimbine의 길항효과를 조사하여 보았으나 통계학적으로 유의한 길항효과를 관찰할 수 없다는 보고도 있어 yohimbine이 tiletamine-zolazepam 마취에 대한 길항효과에 대해서는 불분명한 점이 있다.

한편 전신마취, 수술, 창상 및 영양장애 등은 체내 면역반응에 여러가지 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며^{6,12,13,16,17,37,40,41,45,50,62}, 특히 마취와 수술이 세포성 면역반응 특히 T 림프구의 기능에 미치는 영향에 대해서는 많은 연구가 수행된 바 있다^{6,11,22,36,38,42,43,53}. Kanto 등³²은 닭을 halothane 마취시켰을 경우 T 림프구의 기능이 저하되었다고 보고하였다. 그러나 사람에게 halothane 전신마취를 시행했을 경우 phytohemagglutinin(PHA)과 concanavalin A(Con A)로 림프구 유약화능(lymphocyte blastogenesis)을 측정하였던 바 유의한 변화가 인정되지 않았다고 하였다. 그러나 Formeister 등²²은 개를 pentobarbital sodium으로 마취하였을 경우 림프구 유약화능이 저하된다고 보고한 바 있다. 또한 연 등⁶⁰은 최근 개에서 propionyl promazine과 ketamine을 투여하였을 때 림프구 유약화능과 말초림프구수가 일시적으로 감소되었음을 보고한 바 있다.

그러나 아직까지 개에 tiletamine-zolazepam 투여시 야기되는 세포성 면역체계의 반응에 대해 알려진 바 없으며, 더욱이 tiletamine-zolazepam으로 마취된 개체에 길항제로 응용가능성이 있는 doxapram과 yohimbine을 투여시 세포성 면역반응이 어떻게 변하는지에 대한 연구가 전혀 없는 실정이다.

본 연구에서는 tiletamine-zolazepam으로 마취된 개에서 doxapram과 yohimbine을 투여한 후 마취

회복시간, 호흡수, 맥박수, 체온의 변화 및 심전도상을 비교검토하여 그 길항효과를 알아보며, 또 간장, 신장 및 혈당에 미치는 영향을 조사하고 아울러 tiletamine-zolazepam 투여에 따른 림프구 유약화능의 변화와 doxapram과 yohimbine 투여가 이에 미치는 영향을 구명하기 위해 일련의 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

공시동물 : 실험동물은 축건강(충북 청주 소재)에서 사육된 체중 8.5~15.0 kg(평균 10.3±1.7 kg)의 잠종견을 3개월간 기초사육하여 임상적으로 건강하다고 판단되는 30두를 12시간 절식시킨 후 실험에 사용하였다.

마취제 및 회복제의 투여 : 모든 실험동물은 마취제 투여 10분전에 atropine sulfate(제일제약, 한국)를 0.05 mg/kg 되도록 근육주사하였다. 실험군과 대조군 공히 tiletamine-zolazepam합제(조양축산, 한국)를 각 성분이 5 mg/kg 되도록 정맥투여하였다. 마취제 투여후 20분에 tiletamine-zolazepam-doxapram(T-Z-D)군의 doxapram(명문제약, 한국)은 2 mg/kg, tiletamine-zolazepam-yohimbine(T-Z-Y)군의 yohimbine(Sigma Co., U.S.A.)은 0.1 mg/kg, tiletamine-zolazepam-saline(T-Z-S)군의 saline은 개체당 5 ml를 각각 정맥주사하였다.

실험군의 처리는 Table 1에 요약된 바와 같다.

Table 1. Experimental design

Groups (n=10)	Time after administration(min)		
	-10	0	20
T-Z-S	atropine	tiletamine-zolazepam	saline
T-Z-D	atropine	tiletamine-zolazepam	doxapram
T-Z-Y	atropine	tiletamine-zolazepam	yohimbine

T-Z-S : tiletamine-zolazepam-saline(control regimen)

T-Z-D : tiletamine-zolazepam-doxapram

T-Z-Y : tiletamine-zolazepam-yohimbine

n : number of dogs

마취발현시간 및 회복시간의 측정 : 마취발현시간은 tiletamine-zolazepam을 투여한 후 righting reflex가 사라지는 시간을 기준으로 하였으며, 회복시간은 tiletamine-zolazepam을 투여한 후 개가 두경부를 쳐들고 다리를 움직이는 시간을 기준으로 하였다.

호흡수, 심박동수 및 체온의 측정 : 호흡수, 심박동수 및 체온의 측정은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전, 투여직후, 투여후 5분, 10분, 그리고 20, 30, 40, 50분에 각각 측정하였다.

심전도의 측정 : 심전도는 심전도기(Kenz-ECG-103, Suzuken Co., Japan)를 사용하여 호흡수를 측정하는 시간에 준하여 측정하였다. 유도방법은 제Ⅱ유도로 측정속도는 50 mm/sec, 진폭은 1 mV/cm가 되도록 하여 측정하였다.

혈액화학치의 검사 : 혈액화학성분의 검사는 아산세트 측정용 시액(아산제약, 한국)을 사용하여 alkaline phosphatase(ALP), glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic pyruvic transaminase(GPT), blood urea nitrogen(BUN), creatinine 및 glucose를 분광광도계(Clinical Spectrophotometer, Jasco Co., Japan)로 측정하였다.

림프구 유약화능(lymphocyte blastogenesis) 검사 : 림프구 유약화능은 전혈을 그대로 배양해서 사용하는 Felsburg 등²¹의 방법에 따라 실시하였다. 혈액채취는 투여전 15분, 투여직후 및 투여후 1, 3, 5, 7 및 9시간에 헤파린(20 IU/ml)이 포함된 주사기를 이용하여 경정맥에서 채취하였다. 혈청이 첨가되지 않은 RPMI-1640 배지(Gibco, U.S.A.)에 항생제(penicillin 100 IU/ml, streptomycin 100 µg/ml)를 첨가하여 사용하였다. Mitogen으로는 phytohemagglutinin-M(PHA-M, Gibco, U.S.A.)을 인산완충용액(pH 7.2)으로 희석하여 0.2 ml씩 분주하여 -20 °C의 냉동보관하여 사용하였다. RPMI-1640 배양액을 96-well micro plate(Costar, U.S.A.)에 100 µl씩 분주하고, PHA-M을 5 g/ml의 농도가 되도록 각 well에 첨가한 후 전혈을 6 µl씩 분주하였다.

PHA-M의 대조로는 PHA-M대신 동량의 RPMI-1640 배양액을 첨가하였다. 이와같이 처리한 plate를 5% CO₂ 배양기내에서 80시간 배양한

후 3H-thymidine을 각 well당 0.5 µCi를 첨가하여 16시간 다시 배양하였다. 배양 종료후 cell harvester(Nunc, Denmark)를 사용하여 glass fiber filter paper(Nunc, Denmark)에 여과 및 세척하고 건조시킨 후에 scintillation tube에 filter disk를 넣고 scintillation cocktail(NEN research products, U.S.A.)에 용해하여 β-liquid scintillation counter(Beckman, Model : LSC-100)로 방사능 활성도(cpm)를 측정하였다. 모든 림프구 유약화 반응시험은 3회 반복하였으며 다음 술식에 의해 림프구 유약화지수(stimulation index; S.I.)를 산출하였다.

림프구 유약화 지수(S.I.) =

$$\frac{\text{PHA-M을 첨가한 well에서의 방사능 활성도}}{\text{PHA-M을 첨가하지 않은 well에서의 방사능 활성도}}$$

통계분석 : 각 실험군에서 경시적인 변동과 실험군간의 유의성 검정은 통계프로그램(SAS)에 의해 분석하였다.

결과 및 고찰

회복시간 : Tiletamine-zolazepam으로 마취시킨 개에 대한 doxapram과 yohimbine의 투여후 회복시간은 Table 2와 같다.

Tiletamine-zolazepam 정맥주사 후의 마취발현시간은 T-Z-S(대조군)은 0.23 ± 0.05 분, T-Z-D군은 0.29 ± 0.09 분, 그리고 T-Z-Y군은 0.42 ± 0.11 분으로 매우 신속한 마취작용을 나타내었다. 이 결과는 Donaldson 등²⁰의 4 mg/kg 정맥주사하였을 때 모든 개가 1분내에 회복되었다는 보고와 Tracy 등⁵⁵의 9.9 mg/kg 정맥주사하였을 때 횡와 자세를 취하는 데까지의 소요시간이 평균 0.24 ± 0.13 분이었다는 보고와 유사한 성적으로 간주할 수 있다.

T-Z-S군, T-Z-D군 및 T-Z-Y군의 회복시간은 각각 39.3 ± 4.9 분, 29.9 ± 8.8 분 및 25.3 ± 2.9 분으로 대조군에 비해 doxapram과 yohimbine을 사용한 군이 신속한 길항작용을 나타내었다($p < 0.01$). Hatch 등²⁷은 tiletamine-zolazepam 과량투여(30

mg/kg)시 여러 약제의 길항효과를 고개를 드는 시간에 의해 평가했을 때 doxapram 투여시 가장 빨랐다고 하였다. 그러나 Bednarski 등³은 개에서 tiletamine-zolazepam을 10 mg/kg 정맥주사한 후 doxapram을 5 mg/kg 정맥주사했을 때 각성시간은 단축시키지 못했다고 하였다.

Table 2. Analeptic effects of doxapram or yohimbine on recovery time in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam (Mean±SD)

Groups (n=10)	Onset time (min.)	Recovery time (min.)
T-Z-S	0.23±0.05	39.3±4.9
T-Z-D	0.29±0.09	29.9±8.8*
T-Z-Y	0.42±0.11	25.3±2.9*

T-Z-S : Tiletamine-zolazepam-saline

T-Z-D : Tiletamine-zolazepam-doxapram

T-Z-Y : Tiletamine-zolazepam-yohimbine

* Values are significantly different from T-Z-S group(p<0.01).

호흡수의 변화 : T-Z-S군, T-Z-D군 및 T-Z-Y군에 있어서의 호흡수의 변화는 Fig 1 과 같다.

T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분 전에 38.3±16.5회/분, 투여직후 39.2±13.5회/분, 투여후 5, 10, 20(saline 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 37.2±11.1회/분, 40.3±12.2회/분, 44.8±14.4회/분, 46.7±12.1회/분, 52.4±17.3회/분 및 51.6±13.2회/분으로 유의적인 변화는 없었으나 증가하는 추세를 나타내었다.

Tracy 등⁵⁵은 tiletamine-zolazepam 투여후 대부분 호흡수는 증가되었으나 일부 개에서는 빈호흡이나 호흡감소를 나타내는 것이 있었다고 하였다. Donaldson 등²⁰은 저용량(2 mg/kg 및 4 mg/kg)의 tiletamine-zolazepam도 전혀치없이 정맥주사했을 때 불규칙적이고 얇고 느린 호흡을 보이다가 빠르고 얇은 호흡, 개체에 따라서는 무기 호흡

을 나타냈다고 하였다. Hatch 등²⁷은 마취제 주사 전에 흥분과 panting으로 빠른 호흡을 보이다가 마취후 32.0±9.8 회/분으로 감소하였다고 하였다. 이와같은 선인들의 보고와 본 실험결과를 비교해 볼 때 개에서 tiletamine-zolazepam 마취제는 호흡에 대해 개체차이가 많은 것으로 사료된다. 한편, Booker 등⁸은 Macaque 원숭이에서 tiletamine-zolazepam 마취를 하였을 때 심한 호흡억제가 나타났다고 하였으며, Calderwood 등¹⁴도 tiletamine으로 마취한 고양이에서 심한 호흡억제를 보였다고 하였다.

T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 37.3±15.7회/분, 투여직후 29.5±6.6회/분, 투여후 5, 10, 20(doxapram 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 32.4±12.6회/분, 36.3±14.6회/분, 52.3±14.5회/분, 45.0±11.1회/분, 46.7±13.1회/분 및 48.5±19.6회/분으로 doxapram을 투여한 후 일시적인 증가를 나타내었다(p<0.05). Soma와 Kenny⁵²는 개에서 doxapram을 투여했을 때 호흡수가 증가한다고 하였다. 또한 doxapram을 정맥투여하면 빠른 반응을 나타내는데 이것은 중추신경계의 호흡중추와 혈관운동중추를 자극하기 때문일 것이라고 추정하였다. Hatch 등²⁷도 tiletamine-zolazepam마취후 doxapram을 투여하면 호흡수를 증가시킨다고 하였다. Sodikoff⁵는 호흡을 증가시키는 정확한 기전은 잘 모르나 doxapram이 carotid sinus에 작용하여 catecholamines 방출을 자극하기 때문이라고 하였다. Bednarski 등³도 tiletamine-zolazepam 투여에 따른 호흡의 뚜렷한 변화는 없었으나, doxapram 투여시 증가양상은 보였으나 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 아니라고 하였다. 이와같은 선인들의 보고는 본 실험결과와 일치되는 것으로 doxapram이 정맥내로 주입되면 중추신경계의 호흡중추를 즉시 자극하여 일시적으로 호흡촉진효과가 있는 것으로 사료된다.

T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 43.7±17.4회/분, 투여직후 34.7±8.6회/분, 투여후 5, 10, 20(yohimbine 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 31.9±9.3회/분, 29.7±9.4회/분, 43.9±15.0회/분, 46.6±14.0회/분, 48.6±17.0회/분 및

52.3±19.2회/분으로 유의적인 변화는 없었다. Hatch 등²⁶은 tiletamine-zolazepam 마취후 yohimbine을 투여했을 때 호흡수를 증가시켰다고 했는데 이는 본 실험결과와는 일치된다.

심박동수의 변화 : T-Z-S군, T-Z-D군 및 T-Z-Y군에서 심박동수의 변화는 Fig 2와 같다. T-Z-S군에서는 atropine 투여전에 146.3±25.0회/분, tiletamine-zolazepam 투여직후 200.2±13.1회/분, 투여후 5, 10, 20(saline 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 210.4±19.9회/분, 195.6±20.5회/분, 192.0±20.7회/분, 190.3±30.0회/분, 193.4±26.3회/분 및 194.9±21.5회/분으로 atropine 투여후 급격히 증가하였으며(p<0.01), 그 이후 이 양상을 계속 유지하였다. Tracy 등²⁵도 개에서 tiletamine-zolazepam 투여전에 84~152회/분이었으나 투여후 196~275회/분으로 급격히 증가하였다고 하였다. Donaldson 등²⁰은 저용량(2 mg/kg 및 4 mg/kg)의 tiletamine-zolazepam을 정맥주사했을 때에도 심박수가 증가된다고 하였다. Hatch 등²⁷은 전처치제로 glycopyrrolate를 사용했을 때에 빠른 심박수 증가를 보였는데 이 약제의 효과와 더불어 Telazol[®]을 투여했을 때 더욱 증가해 259.3±30.1회/분을 나타냈으나 시간이 지남에 따라 평균치는 감소하기 시작했다고 하였다. 본 실험에서도 전처치제인 atropine을 투여했을 때 심박수가 급격히 증가되어 tiletamine-zolazepam을 투여한 후에도 이 양상을 계속 유지했는데 이는 atropine과 tiletamine-zolazepam이 함께 심박동수를 증가시킨 것으로 사료된다.

그러나 Booker 등⁸은 Macaque 원숭이에 tiletamine-zolazepam 마취를 실시한 결과 심박수가 감소했다고 보고했는데 이것은 種 간의 차이라고 사료된다.

T-Z-D군에서는 atropine 투여전에 129.1±17.3회/분, tiletamine-zolazepam 투여직후 198.7±24.6회/분, 투여후 5, 10, 20(doxapram 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 207.7±22.3회/분, 201.8±18.2회/분, 200.0±18.3회/분, 201.9±22.7회/분, 203.1±20.8회/분 및 204.5±17.0회/분으로 atropine 투여후 급격히 증가하였으며(p<0.01), 그 이후 이 양상을 계속 유지하였다.

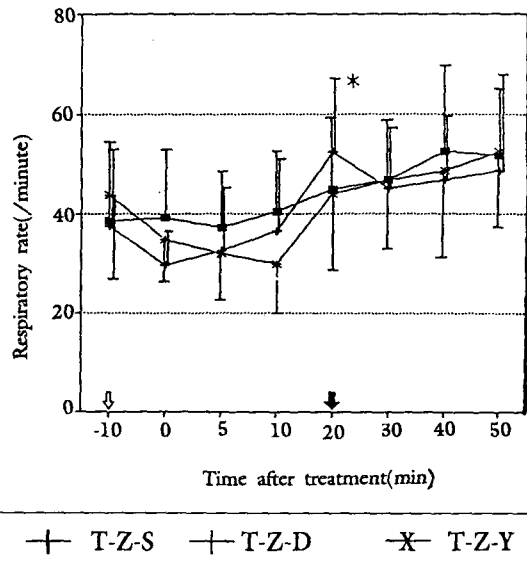


Fig 1. Effects of doxapram or yohimbine on the respiratory rate in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

*: Significantly different from 0 time at p<0.05.

∩: Atropine ↓: Doxapram or Yohimbine

Soma와 Kenny²²는 개에서 doxapram을 투여하면 심박동수가 증가한다고 하였으나 Bednarski 등³은 tiletamine-zolazepam 투여후 심박동수는 증가하나 doxapram 투여에 따른 유의한 변화는 관찰되지 않았다고 하였다. 본 실험에서는 Bednarski 등³과 같은 결과를 나타내었다.

T-Z-Y군에서는 atropine 투여전에 131.6±24.8회/분, tiletamine-zolazepam 투여직후 203.6±24.4회/분, 투여후 5, 10, 20(yohimbine 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 204.1±26.1회/분, 195.5±26.3회/분, 205.7±31.8회/분, 219.8±30.3회/분, 227.8±28.8회/분 및 229.8±24.8회/분으로 atropine 투여후 급격히 증가하였으며(p<0.01), yohimbine을 투여한 후 타군에 비해 유의성 있는 증가를 나타내었다(p<0.05). Yohimbine은 xylazine에 의해 심하게 억제된 심박동수를 증

가시키는 것으로 알려져 있다^{9,34,57}. 본 실험에서 tiletamine-zolazepam과 atropine에 의해 증가된 심박수가 yohimbine에 의해 더욱 증가된 것으로 보아 서맥을 보이는 환측에서는 효과가 좋으리라 생각되지만 빈맥을 보이는 환측에서는 위험성이 내포되므로 사용에 주의가 필요하다고 사료된다.

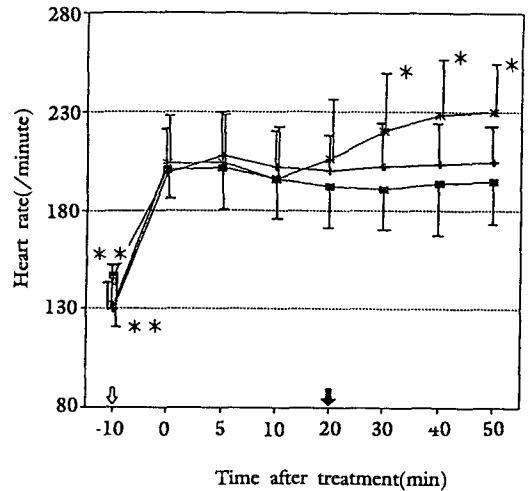
체온의 변화 : T-Z-S군, T-Z-D군 및 T-Z-Y군에 있어서의 체온의 변화는 Fig 3과 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 $39.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$, 투여직후 $38.9 \pm 0.3^\circ\text{C}$, 투여후 5, 10, 20(saline 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 $38.8 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $38.7 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $38.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $38.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $38.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$ 및 $38.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$ 으로 tiletamine-zolazepam투여후 30분경부터 유의성 있는($p < 0.05$) 체온감소를 나타내었다.

Hatch 등²⁷도 Telazol 마취후에 타월이나 heating pad를 해 주었는데도 마취기 동안 체온이 감소되었다고 하였다. 이는 본 연구결과와 동일한 결과였다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 $39.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$, 투여직후 $39.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$, 투여후 5, 10, 20(doxapram 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 $38.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $38.7 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $38.6 \pm 0.4^\circ\text{C}$, $38.4 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $38.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 및 $38.2 \pm 0.4^\circ\text{C}$ 으로 tiletamine-zolazepam투여후 40분경부터 유의성 있는($p < 0.05$) 체온감소를 나타내었다.

Bednarski 등⁴은 T-Z-S군과 T-Z-D군 모두에서 tiletamine-zolazepam 투여 10분부터 체온감소가 점차 시작되었는데 길항제에 의해 유의적으로 체온이 증가하지는 않았다고 하였다. 이는 본 실험 결과와 일치되는 결과였다.

T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 $39.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$, 투여직후 $39.0 \pm 0.4^\circ\text{C}$, 투여후 5, 10, 20(yohimbine 투여), 30, 40 및 50분에는 각각 $38.9 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $38.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $38.6 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $38.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, $38.4 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 및 $38.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 으로 통계적으로 유의한 변화는 없었다.

심전도의 변화 : T-Z-S군에 있어서의 심전도의 변화는 Table 3에 나타난 바와 같다. P파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여직후 0.04 ± 0.01 초, 투여 50분에 0.04 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았



+ T-Z-S x T-Z-D x T-Z-Y

Fig 2. Effects of doxapram or yohimbine on the rate in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

** : Significantly different from 0 time at $p < 0.01$.

* : Significantly different from T-Z-S (control) group at $p < 0.01$. and $p < 0.05$.

⊥ : Atropine ↓ : Doxapram or Yohimbine

다. PQ파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.10 ± 0.01 초였으나, 투여직후 0.08 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.08 ± 0.00 초로 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.005$). QT파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.18 ± 0.01 초였으나, 투여직후 0.16 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.16 ± 0.02 초로 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.005$). QRS파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여직후 0.04 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.04 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. P파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.19 ± 0.07 mV, 투여직후 0.24 ± 0.08 mV, 투여후 50분에는 0.29 ± 0.13 mV로 유의성 있는 증가를 나타내

있다($p < 0.005$). R파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 1.77 ± 0.70 mV, 투여 직후 1.75 ± 0.79 mV, 투여후 50분에는 1.65 ± 0.82 mV로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. T파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.31 ± 0.14 mV, 투여직후 0.31 ± 0.12 mV, 투여후 50분에는 0.36 ± 0.15 mV로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

Donaldson 등²⁰은 2 mg/kg의 Telazol 로 도입

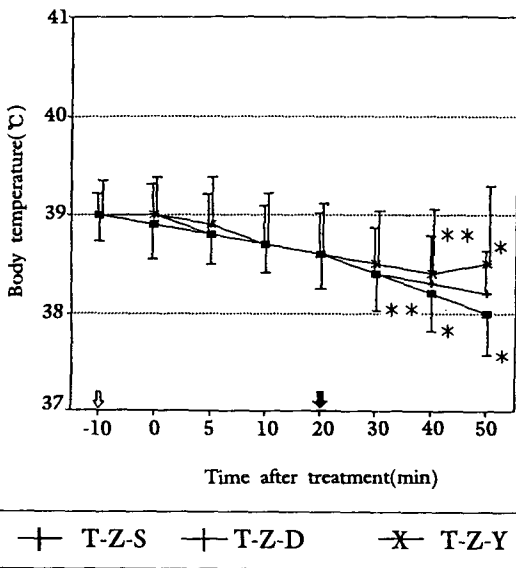


Fig 3. Effects of doxapram or yohimbine on the body temperature in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

*, **: Significantly different from 0 time at $p < 0.05$.

∩: Atropine ↓: Doxapram or Yohimbine

한 후 halothane으로 유지시킨 개에 20두중 1두에서 조기심실수축을 발견했다고 하였으며, Tracy 등⁵⁵은 tiletamine-zolazepam 9.9 mg/kg 정맥주사시에 마취후기와 회복기 초기에 조기심실수축이 10두 중 1두에서 관찰되었다고 하였는데 본

실험에서는 이러한 심전도 이상조율을 관찰할 수 없었다. Hellyer 등²⁹도 19.8 mg/kg을 정맥주사했어도 어떤 부정맥을 관찰할 수 없었다고 했으며, 남 등⁶⁰의 보고에서도 tiletamine-zolazepam 5~20 mg/kg 근육주사시에 빈맥이 관찰되었으나 특이한 이상조율은 일어나지 않았다고 하였다. 본 실험결과에서 PQ, QT 간격이 유의성 있게 감소된 것은 심박동수의 증가와 관련이 있다고 사료된다.

T-Z-D군에 있어서의 심전도의 변화는 Table 4에 나타난 바와 같다. P파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여직후 0.04 ± 0.00 초, 투여 50분에는 0.04 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. PQ파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.10 ± 0.02 초였으나, 투여직후 0.08 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.07 ± 0.01 초로 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.005$). QT파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.18 ± 0.01 초, 투여직후 0.16 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.16 ± 0.01 초로 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.005$). QRS파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여직후 0.05 ± 0.01 초, 투여후 50분에는 0.05 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. P파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.18 ± 0.06 mV, 투여직후 0.23 ± 0.08 mV, 투여후 50분에는 0.29 ± 0.16 mV로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. R파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 1.75 ± 0.45 mV였으나, 투여직후 1.58 ± 0.51 mV, 투여후 50분에는 1.56 ± 0.60 mV로 유의성 있는 감소를 나타내었다($p < 0.005$). T파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.34 ± 0.09 mV, 투여직후 0.17 ± 0.11 mV, 투여후 50분에는 0.37 ± 0.22 mV로 유의성 있는 증가를 나타내었다($p < 0.005$).

Sodikoff¹는 xylazine 진정에 대해 doxapram을 사용한 후 심전도상을 조사한 결과 억제된 심박수와 제2도 심장블록발현이 doxapram에 의해 정상 심전도상으로 회복되었다고 하였다. 본 실험에서 PQ간격의 감소는 심박동수의 증가와 관련이 있지만 doxapram에 의해 이러한 양상이 변화되지

는 않았다.

T-Z-Y군에 있어서의 심전도의 변화는 Table 4에 나타난 바와 같다. P파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여 직후 0.04 ± 0.00 초, 투여 50분에는 0.04 ± 0.00 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. PQ파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.10 ± 0.02 초, 투여 직후 0.08 ± 0.01 초, 투여 후 50분에는 0.07 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. QT파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.18 ± 0.03 초, 투여 직후 0.16 ± 0.01 초, 투여 후 50분에는 0.15 ± 0.02 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. QRS파의 간격은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.04 ± 0.01 초, 투여

직후 0.10 ± 0.51 초, 투여 후 50분에는 0.04 ± 0.01 초로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. P파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.22 ± 0.09 mV, 투여 직후 0.24 ± 0.07 m, 투여 후 50분에는 0.26 ± 0.12 mV로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. R파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 1.77 ± 0.60 mV였으나, 투여 직후 1.56 ± 0.64 mV, 투여 후 50분에는 1.48 ± 0.83 mV로 유의성 있는 감소를 나타내었다 ($p < 0.005$). T파의 진폭은 tiletamine-zolazepam 투여 10분전에 0.26 ± 0.17 mV, 투여 직후 0.24 ± 0.12 mV, 투여 후 40분에는 0.36 ± 0.22 mV로 유의성 있는 증가를 나타내었다($p < 0.005$).

Tiletamine-zolazepam은 빈맥은 나타내나 부정

Table 3. Changes in interval and amplitude of ECG waves(Lead II) following saline administration in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam

	Before atropine admin.	After administration(min)						
		0	5	10	20 [†]	30	40	50
Interval(sec)								
P	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01
PQ	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01
QT	0.18 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.02
QRS	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Amplitude(mV)								
P	0.19 ± 0.07	0.24 ± 0.08	0.24 ± 0.08	0.23 ± 0.06	0.23 ± 0.06	0.22 ± 0.05	0.26 ± 0.08	0.29*** ± 0.13
R	1.77 ± 0.70	1.75 ± 0.79	1.68 ± 0.80	1.55 ± 0.68	1.50 ± 0.73	1.50 ± 0.69	1.55 ± 0.86	1.65 ± 0.82
T	0.31 ± 0.14	0.31 ± 0.12	0.30 ± 0.16	0.55 ± 1.90	0.30 ± 0.15	0.32 ± 1.07	0.34 ± 0.12	0.36 ± 0.15

*** : $p < 0.005$, † : administration of saline

맥은 일으키지 않았다. 박 등¹은 개에서 yohimbine이 medetomidine 진정에 미치는 영향에 대한 보고에서 medetomidine을 투여한 후 yohimbine을 투여하면 점차 부정맥이 사라지고, yohimbine 투여후 20분에는 정상적인 심전도상을 나타낸다고 하였으며, 이러한 부정맥은 혈중 산소분압의 감소와 혈중 이산화탄소 분압의 증가에 대한 감응으로 사료된다고 하였다.

혈청 ALP 활성치의 변화 : 혈청 ALP 활성치 (Karmen unit)는 Fig 4에 나타내었다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여 전에 11.7±8.1이었으며, 투여후 30분에는 10.3±6.2이었으며, 50분에는 11.3±6.8을 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 14.3±5.3이었

으며, 투여후 30분에는 17.0±7.5이었으며, 50분에는 15.4±8.3을 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 13.8±5.1이었으며, 투여후 30분에는 10.3±6.2이었으며, 50분에는 11.3±6.8을 나타내었다. Baukema 등²은 개에서 Telazol[®]을 14일 동안 15 mg/kg 근육주사하거나 8일 동안 30 mg/kg 근육주사하였을 때 2-3일후부터 혈청 ALP의 지속적인 상승을 일으켰으며 이러한 영향은 투여정지후에 서서히 역전되었다고 보고한 바 있다. 적정 용량인 5 mg/kg을 정맥주사한 본 실험에서는 혈청 ALP활성치에 대한 변화는 일으키지 않았다.

혈청 GOT 활성치의 변화 : 혈청 GOT 활성치 (Karmen unit)은 Fig 5에 나타난 바와 같다. T-Z-

Table 4. Changes in interval and amplitude of ECG waves(Lead II) following saline administration in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam

Before atropine admin	After administration(min)							
	0	5	10	20 [†]	30	40	50	
Interval(sec)								
P	0.04 ±0.01	0.04 ±0.00	0.04 ±0.01	0.04 ±0.00	0.04 ±0.00	0.04 ±0.00	0.04 ±0.01	0.04 ±0.01
PQ	0.10 ±0.02	0.08 ±0.01	0.07 ±0.01	0.08 ±0.01	0.08 ±0.01	0.07 ±0.01	0.08 ±0.01	0.07 ±0.01
QT	0.18 ±0.01	0.16 ±0.01	0.16 ±0.01	0.16 ±0.01	0.16 ±0.01	0.16 ±0.01	0.16 ±0.02	0.16 ±0.01
QRS	0.04 ±0.01	0.05 ±0.01	0.05 ±0.01	0.05 ±0.01	0.05 ±0.01	0.05 ±0.01	0.04 ±0.01	0.05 ±0.01
Amplitude(mV)								
P	0.18 ±0.06	0.23 ±0.08	0.24 ±0.09	0.24 ±0.07	0.22 ±0.08	0.22 ±0.09	0.22 ±0.08	0.29 ±0.16
R	1.75 ±0.45	1.58 ±0.51	1.41 ±0.55	1.46 ±0.55	1.47 ±0.50	1.38 ±0.47	1.29 ±0.55	1.56 ±0.60
T	0.34 ±0.09	0.17 ±0.11	0.20 ±0.13	0.20 ±0.11	0.29 ±0.19	0.25 ±0.12	0.21 ±0.11	0.37*** ±0.22

*** : p<0.005, † : administration of doxapram

Table 5. Changes in interval and amplitude of ECG waves(Lead II) following saline administration in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam

	Before atropine admin	After administration(min)						
		0	5	10	20*	30	40	50
Interval(sec)								
P	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	±0.01	±0.00	±0.00	±0.00	±0.00	±0.01	±0.01	±0.00
PQ	0.10	0.08	0.07	0.08	0.07	0.07	0.07	0.07
	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01
QT	0.18	0.16	0.16	0.17	0.16	0.16	0.15	0.15
	±0.03	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.02
QRS	0.04	0.10	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
	±0.01	±0.51	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01
Amplitude(mV)								
P	0.22	0.24	0.24	0.25	0.22	0.26	0.26	0.26
	±0.09	±0.07	±0.09	±0.09	±0.07	±0.10	±0.11	±0.12
R	1.77	1.56	1.44	1.38	1.30	1.47	1.63	1.48
	±0.60	±0.64	±0.72	±0.69	±0.74	±0.64	±0.74	±0.83
T	0.26	0.24	0.21	0.21	0.20	0.26	0.36***	0.28
	±0.17	±0.12	±0.13	±0.12	±0.11	±0.21	±0.22	±0.19

*** : $p < 0.005$, * : administration of yohimbine

S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 75.8 ± 2.7 이었으며, 투여후 30분에는 72.1 ± 3.3 이었으며, 50분에는 73.2 ± 4.7 을 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 66.0 ± 8.5 이었으며, 투여후 30분에는 62.7 ± 8.6 이었으며, 50분에는 65.0 ± 9.4 를 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 66.6 ± 5.0 이었으며, 투여후 30분에는 65.7 ± 4.6 이었으며, 50분에는 66.0 ± 4.7 을 나타내었다. Baukema 등²은 고양이에서 적정용량의 12.5배의 Telazol®을 투여하였을때 혈청GOT활성치의 상승을 일으켰다고 보고한 바 있다. 적정 용량인 5 mg/kg 정맥주사한 본 실험에서는 혈청 GOT활성치에 대한 변화는

일으키지 않았다.

혈청 GPT 활성치의 변화 : 혈청 GPT 활성치 (Karmen unit)는 Fig 6에 나타난 바와 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 70.4 ± 5.2 이었으며, 투여후 30분에는 69.3 ± 3.5 이었으며, 50분에는 73.1 ± 7.8 을 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 53.5 ± 7.1 이었으며, 투여후 30분에는 51.5 ± 6.0 이었으며, 50분에는 52.3 ± 7.9 를 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 59.6 ± 9.4 이었으며, 투여후 30분에는 59.5 ± 9.6 이었으며, 50분에는 58.3 ± 10.8 을 나타내었다. 각 실험군의 시간 경과에 따른 혈청 GPT 활성치는 유의차가 인정

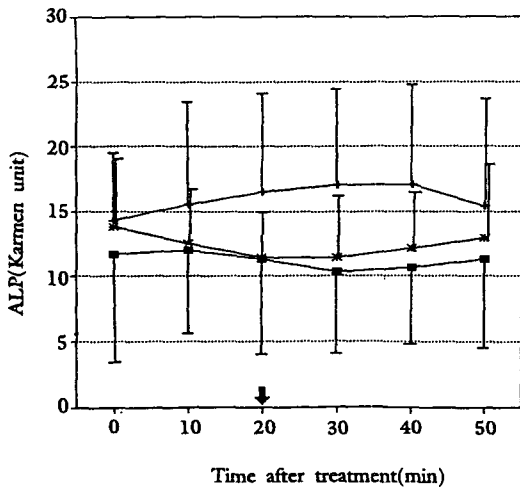
되지 않았다.

BUN 농도의 변화 : BUN 농도(mg/dl)는 Fig 7에 나타난 바와 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 18.2 ± 6.4 이었으며, 투여후 30분에는 17.5 ± 5.4 이었으며, 50분에는 21.2 ± 12.1 을 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 17.2 ± 6.8 이었으며, 투여후 30분에는 15.8 ± 4.8 이었으며, 50분에는 15.2 ± 5.5 를 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 19.0 ± 5.0 이었으며, 투여후 30분에는 23.0 ± 5.7 이었으며, 50분에는 20.3 ± 3.5 를 나타내었다. 각 실험군의 시간경과에 따른 BUN 농도는 유의차가 인정되지 않았다.

혈청 creatinine 농도의 변화 : 혈청 creatinine 농도(mg/dl)는 Fig 8에 나타난 바와 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 $0.48 \pm 0.$

01이었으며, 투여후 30분에는 0.46 ± 0.06 이었으며, 50분에는 0.46 ± 0.05 를 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 0.80 ± 0.08 이었으며, 투여후 30분에는 0.76 ± 0.12 이었으며, 50분에는 0.80 ± 0.10 를 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 0.78 ± 0.08 이었으며, 투여후 30분에는 0.80 ± 0.11 이었으며, 50분에는 0.78 ± 0.12 를 나타내었다. 각 실험군의 시간경과에 따른 혈청 creatinine 활성은 유의차가 인정되지 않았다.

혈청 glucose 농도의 변화 : 혈청 glucose 농도(mg/dl)는 Fig 9에 나타난 바와 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 111.2 ± 24.2 이었으며, 투여후 30분에는 132.4 ± 30.2 이었으며, 50분에는 131.3 ± 24.1 를 나타내었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 $105.5 \pm$

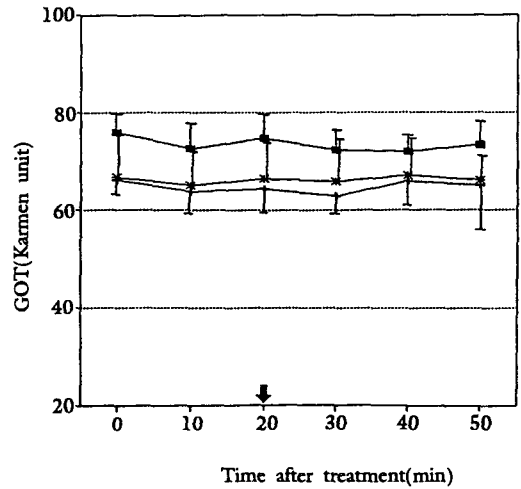


—+— T-Z-S —+— T-Z-D —X— T-Z-Y

Fig 4. Effects of doxapram or yohimbine on the alkaline phosphatase activities in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine

ALP : alkaline phosphatase



—+— T-Z-S —+— T-Z-D —X— T-Z-Y

Fig 5. Effects of doxapram or yohimbine on the glutamic oxaloacetic transaminase activities in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine

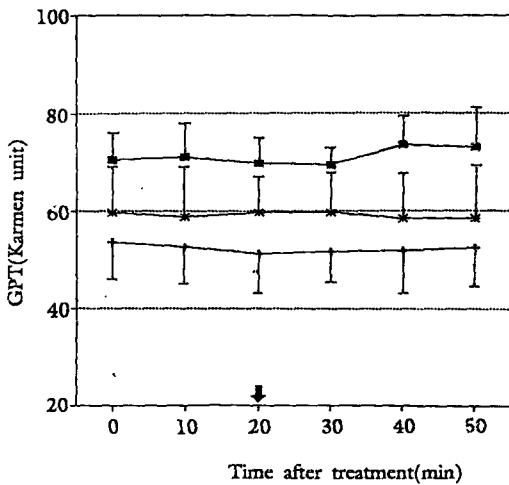
GOT : glutamic oxaloacetic transaminase

18.9이었으며, 투여후 30분에는 120.9 ± 26.8 이었으며, 50분에는 109.8 ± 15.2 를 나타내었다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 84.5 ± 28.1 이었으며, 투여후 30분에는 77.3 ± 12.3 이었으며, 50분에는 80.0 ± 16.2 를 나타내었다.

본 실험의 결과에서 yohimbine을 투여한 T-Z-Y군은 타군에 비해 glucose의 농도가 낮았다. 이러한 결과는 Hsu 등³⁰이 개에서 yohimbine을 0.1 mg/kg 정맥 투여하였을 때 혈중 glucose 농도가 감소되었다고 한 보고와 일치하는 것이었다. Yohimbine이 혈중 glucose 농도를 감소시키는 이유는 yohimbine이 insulin은 혈중 농도를 증가시키는데, insulin은 glucose의 혈중농도를 감소시키기 때문에 이러한 결과가 나타난 것으로 사료된다.

이와같이 본 실험에서의 전반적인 혈액화학적 검사 소견에서는 T-Z-Y군에 있어서의 glucose 농도를 제외하고는 변화가 인정되지 않았으며, 각 군에 있어서의 경시적인 변화에 따른 모든 결과는 정상범위내에 있었다. 이것은 tiletamine-zolazepam 마취제나 doxapram, yohimbine이 간기능, 신기능 및 혈당에 유해한 영향을 미치지 않음을 시사하고 있다.

림프구 유약화능(lymphocyte blastogenesis)의 변화 : 림프구 유약화능의 변화는 Fig 10에 나타난 바와 같다. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전의 S.I가 1.14 ± 0.12 이었으나, 투여후 1시간째에 0.52 ± 0.10 , 3시간째에 0.26 ± 0.20 으로 유의성 있게 감소하였으며 ($p < 0.01$), 5시간이 경과한 후부터 투여전의 상태

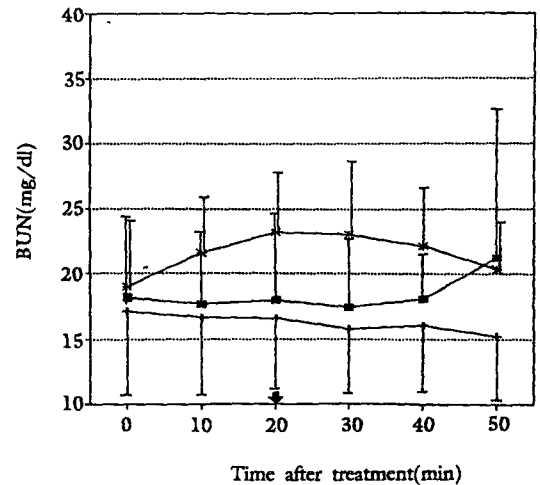


+ T-Z-S | T-Z-D x T-Z-Y

Fig 6. Effects of doxapram or yohimbine on the glutamic pyruvic transaminase activities in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine

GPT : glutamic pyruvic transaminase



+ T-Z-S | T-Z-D x T-Z-Y

Fig 7. Effects of doxapram or yohimbine on the blood urea nitrogen concentrations in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine

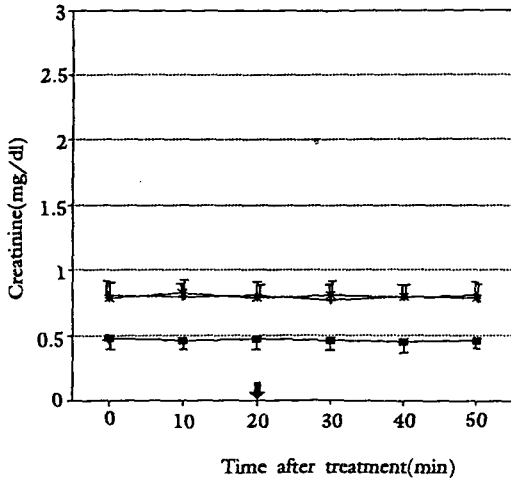
BUN : blood urea nitrogen

로 회복되었다. T-Z-D군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 1.17 ± 0.72 이었으며, 투여후 1시간째에 0.94 ± 0.14 , 5시간째에 1.01 ± 0.11 , 9시간째에 1.25 ± 0.32 로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다. T-Z-Y군에서는 tiletamine-zolazepam 투여전에 1.29 ± 0.37 이었으며, 투여후 1시간째에 0.92 ± 0.22 , 5시간째에 1.50 ± 0.33 , 9시간째에 1.44 ± 0.37 로 유의성 있는 변화를 나타내지 않았다.

전신마취가 사람과 동물에서 면역반응을 억제하며, 아울러 마취를 취급하는 사람이 마취제에 장기간 노출될 경우 면역기능 저하로 인하여 질병에 대한 감수성이 높아지고, 림프성 종양에 이환될 가능성이 높아진다는 보고가 있는 후^{11,12,13,45}, 전신 또는 국소마취에 따른 세포성 면역반응에

대한 연구가 활발히 수행된 바 있다^{11,17,22,32,54}. 마취제에 대한 세포성 면역반응에 대한 연구는 대개 말초림프구의 양적 변동이나 PHA나 Con A로 T림프구의 유약화능으로 측정하였으며, 본 시험에서도 이와같은 기법을 응용하여 수행하였다.

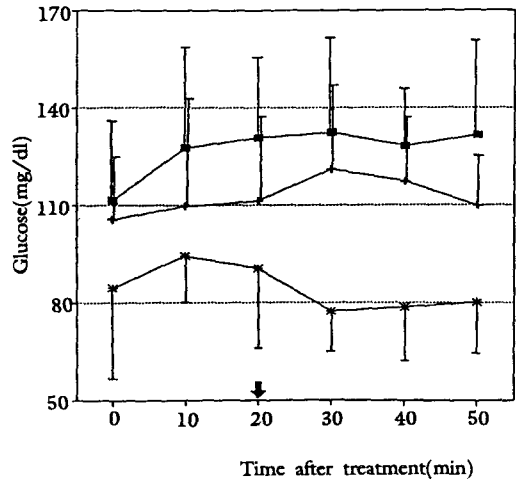
연 등⁶² 보고에 의하면 해리성 마취제인 ketamine을 임상적으로 정상적으로 건강한 개에 투여에 따른 S. I.는 4시간이 경과한 후에 유의성 있게 감소하였다가 8시간후부터 증가하여 120시간째에 처치전의 정상수준으로 회복하였으며 일시적으로 림프구 수의 감소가 관찰되었다고 보고하였다. Slade 등⁵⁰은 사람에서 fentanyl과 halothane 마취를 시행한 후 신장수술을 한 결과 림프구 유약화능이 저하되었다가 5일이 지난 후에 정상수준으로 회복되었다고 하였으며, 반응기전은 혈장 cor-



—+— T-Z-S -+ - T-Z-D -x- T-Z-Y

Fig 8. Effects of doxapram or yohimbine on the creatinine concentrations in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine



—+— T-Z-S -+ - T-Z-D -x- T-Z-Y

Fig 9. Effects of doxapram or yohimbine on the glutamic concentrations in the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

↓ : administration of doxapram or yohimbine

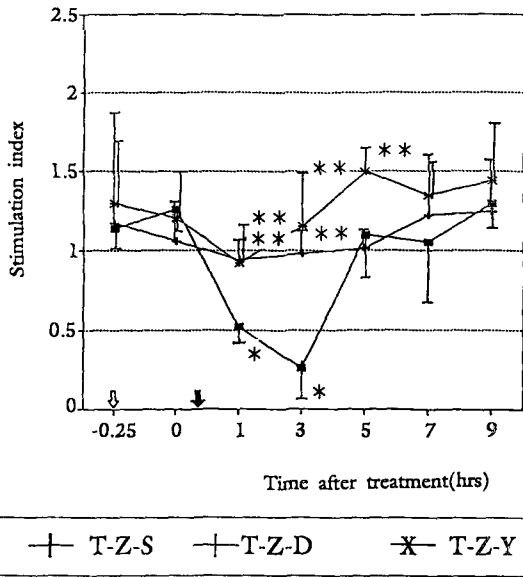


Fig 10. Effects of doxapram or yohimbine on stimulation index of the peripheral lymphocytes of the dogs anesthetized with tiletamine-zolazepam.

* : Significantly different from 0 time at $p < 0.05$

** : Significantly different from T-Z-S(control) group at $p < 0.01$

Stimulation index =

$$\frac{\text{mean cpm of PHA-M stimulated culture}}{\text{mean cpm of unstimulated culture}}$$

tisol수준에 기인된다고 하였다. Bruce¹¹는 halothane 마취후 림프구 유약화능이 저하된다고 하였으며, halothane 마취시 림프구활성에는 변화가 없으면서 림프구 유약화능의 억제에 관찰된 것은 Formeister 등²²이 pentobarbital sodium이 림프구 유약화능에 미치는 영향을 시험하였던 바 대부분의 건강한 개에서 마취제 투여후 3시간째에 투여 전보다 50% 이하로 저하되었고, 24~72시간 후에는 마취제 투여전의 70% 정도로 회복되었다고 보고하였으며, in vitro 시험을 통해서 림프구기능 저하는 마취제의 직접작용에 기인된

것임을 입증하였다. 그러나 Cullen과 Belle¹⁷는 마취수술후 림프구 유약화능이 감소되는 기전은 마취제가 주요인이 아니며 수술과 스트레스에 의해 증가된 혈중 cortisol이 림프구 유약화능을 저하시키는 주원인이라 분석하여, Slade 등²⁰과 유사한 지적을 하였다. 또한 Dodam 등¹⁹은 개에서 etomidate와 thiopental sodium으로 마취를 유도한 후 수술중의 부신피질억제 효과를 연구한 바, etomidate와 thiopental sodium 마취후 높은 혈장 cortisol이 증가하기 때문이라는 가능성을 시사한 바 있다. 또한, Daniel 등¹⁸, Krakowka 등²⁶ 및 Wilkie²⁴은 마취와 수술후의 림프구 유약화능이 감소는 cortisol과 histamine과 같은 steroid 물질의 증가에 영향을 받는다고 하였으며 수술하지 않은 건강한 개에서 진정제나 마취제 투여시 일시적인 세포면역 기능저하가 관찰되는 기전에 대해서는 규명하기 어렵다고 하였다.

본 실험에서는 tiletamine-zolazepam을 정맥주사한 후 림프구 유약화능이 1-3시간에 현저히 감소하였다가 5시간째 처치전 수준으로 회복되어 tiletamine-zolazepam 마취가 개에서 일시적인 면역저하를 야기함을 알 수 있었으며, 이와같은 반응은 수술하지 않은 건강한 개체에서 얻어진 결과이므로 수술과 스트레스와는 무관한 마취제 투여에 기인된 면역기능 저하라고 사료된다. 그러나 본 실험결과로는 공시한 마취제가 면역기능 저하 물질로 알려진 prostaglandins, steroids 또는 활성산소 등의 생산을 촉진하여 림프구 유약화능을 억제시켰는지는 알 수 없지만 tiletamine-zolazepam이 다소의 면역독성을 유발한다는 사실은 확인되었다. 또한 doxapram과 yohimbine투여군에서는 림프구 유약화능의 저하가 인정되지 않고 전 기간에 걸쳐 정상수준을 유지하여 doxapram과 yohimbine은 tiletamine-zolazepam에 기인된 면역기능 저하를 길항적으로 보완해 준다는 사실이 입증되었다(Fig 10). Stites 등²³은 yohimbine의 투여는 insulin의 생산을 항진시킨다고 보고한 바 있으며, 본 실험에서도 yohimbine 투여군에서 혈청 glucose 수준이 감소하는 경향이 인정되어(Fig 9) 이와 유사한 결과를 얻었다. 일반적으로 체내에서 insulin은 anabolic pathway를 항진시켜 세포면역

특히 mitogen에 의한 림프구의 활성을 촉진시키는 것으로 알려져 있다²³. 그러므로 본 실험에서 yohimbine에 의한 면역학적 길항현상은 insulin의 분비항진에 의한 것으로 추정된다. 그러나 doxapram의 경우 작용기전을 구명하기 어려우며, 공시 마취제와 함께 세포면역체계에 미치는 작용기전을 구명하기 위해 보다 폭넓은 생체 투여실험과 아울러 시험관내 면역반응실험을 이용한 연구가 추가되어야 한다고 사료된다.

이상의 결과로 보아 개의 tiletamine-zolazepam 마취에 대해 doxapram과 yohimbine은 모두 길항효과가 있음을 알수 있으며, 특히 마취의 길항효과측면에서 비교해 볼 때 doxapram보다 yohimbine이 더 우수하였다.

결 론

본 연구는 phencyclidine 유도체인 tiletamine과 benzodiazepine 유도체인 zolazepam 합제인 tiletamine-zolazepam 마취에 대한 일반적인 마취효능을 파악하고 doxapram과 yohimbine에 의한 길항효과를 알아보기 위하여 실시하였다.

건강하다고 인정되는 잠견 30두를 선발하여 tiletamine-zolazepam을 투여하여 마취를 한 다음 20분후에 10두씩 3개군으로 나누어 대조군인 Tiletamine-zolazepam-saline(T-Z-S)군은 saline을 투여하고, Tiletamine-zolazepam-doxapram(T-Z-D)군은 doxapram을, Tiletamine-zolazepam-yohimbine(T-Z-Y)군은 yohimbine을 투여하여 실험하였다.

마취의 발현, 회복시간, 호흡수, 심박동수, 체온, 심전도상, 혈액화학치 및 림프구 유약화능을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Tiletamine-zolazepam 투여후의 마취 발현은 평균 0.23~0.42분으로 매우 신속하고 양호하였다.
2. 회복시간은 tiletamine-zolazepam 단독투여군에서 39.3 ± 4.9 분이었으나, T-Z-D군에서는 29.9 ± 8.8 분, T-Z-Y군에서는 25.3 ± 2.9 분으로 doxapram과 yohimbine투여군이 회복시간을

유의성있게 단축시켰다($p < 0.01$).

3. Tiletamine-zolazepam 투여후 호흡수는 T-Z-D군에서 doxapram투여 후 일시적 증가만 있을 뿐($p < 0.05$), 각 군 공히 경시별 유의성과 군간 유의성은 인정할 수 없었다.
4. 심박동수는 tiletamine-zolazepam 투여후 T-Z-Y군이 30분부터 대조군과 T-Z-D군에 비해 유의성 있는 증가를 나타내었다($p < 0.05$).
5. 체온은 대조군이 30분부터, T-Z-D군이 40분부터 유의성 있는 감소를 나타내었으나($p < 0.05$), T-Z-Y군에서는 체온감소가 나타나지 않았다.
6. T-Z-S군, T-Z-D군, T-Z-Y군은 심전도상에 빈맥을 보였을 뿐, 별다른 이상소견은 발견할 수 없었다.
7. T-Z-S군, T-Z-D군, T-Z-Y군은 혈액화학치에 유의한 차이를 나타내지 않았다.
8. T-Z-S군에서는 tiletamine-zolazepam 투여후 림프구 유약화능이 3시간째까지 감소하다가 5시간째에 회복되었으나, T-Z-D군, T-Z-Y군에서는 이러한 림프구 유약화능 억제가 일어나지 않았다.

이상의 결과를 요약하여 보면 tiletamine-zolazepam 마취에 대한 길항제로 보면 doxapram과 yohimbine이 모두 우수하였으나 마취효과 및 림프구 유약화능 등을 고려하면 yohimbine이 더욱 좋은 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Althouse GC, Hodges CM, Magyar SJ, Blediger TG, Seager SWJ, Immobilization of a pregnant nilgai(*Boselaphus tragocamelus*) using a combination of etorphine, xylazine, and acepromazine with reversal using yohimbine and diprenorphine. Southwestern Veterinarian 1987; 38: 47-50.
2. Baukema J, Overholm RA, Glazko A J, Metabolism of flupyrzopom(CI-716) in laboratory animals. Paper presented to Am

- Soc pharmacol Exp Ther 1973; Aug.
3. Bednarski RM, Majors LJ, Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2122-2125.
 4. Bednarski RM, Muir III WW, Tracy CH, The effects of tolazoline, doxapram, and Ro 15-1788 on the depressant action of Telazol®. *Vet Med* 1989; 84: 1016-1022.
 5. Benson GT, Thurmon JC, Tranquill WJ, Smith CW, Cardiopulmonary effects of an intravenous infusion of guaifenesin, ketamine, and xylazine in dog. *Am J Vet Res* 1985; 46: 1896-1898.
 6. Berenbaum MC, Fluck PA, Hurst NP, Depression of lymphocyte response after surgical trauma. *Br J Exp Path* 1973; 54: 597-607.
 7. Beretta C, Faustini R, Gallina G, Analeptic medication in domestic animals : Species differences observed with doxapram and combinations of it with other stimulants. *Vet Rec* 1973; 92: 217-221.
 8. Booker JL, Erickson HH, Fitzpatrick EL, Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 1982; 43: 671-675.
 9. Booth NH, McDonald LE, Veterinary pharmacology and therapeutics. Iowa State Univ press, Ames. 1988; 363-381.
 10. Bree MM, Park JS, Moser JH, Eads FE, Effect of flea collars on Telazol®(CI-744) anesthesia in cats. *VM/SAC* 1977; 72: 869-870.
 11. Bruce DL, Halothane inhibition of phytohemagglutinin induced transformation of lymphocytes. *Anesthesiology* 1972; 36: 201-205.
 12. Bruce DL, *Immunologically competent anesthesiologists*. *Anesthesiology* 1972; 37: 76-78.
 13. Bruce DL, Zide KA, Linde HW, Eckenhoff JE, Cause of death among anesthesiologists : A 20-year survey. *Anesthesiology* 1985; 29: 565-569.
 14. Calderwood HW, Klide AM, Cohn BB, Soma LR, Cardiorespiratory effects of tiletamine in cats. *Am J Vet Res* 1971; 32: 1511-1515.
 15. Clark DM, Martin RA, Short CE, Cardiopulmonary responses to xylazine/ketamine anesthesia in the dog. *JAAHA* 1982; 18: 815-821.
 16. Cohen EN, Bellville JW, Brown BW, Anesthesia Pregnancy, and miscarriage. *Anesthesiology* 1971; 35: 343-347.
 17. Cullen BF, Belle GVk, Lymphocyte transformation and changes in leukocyte count. *Anesthesiology* 1975; 43: 563-569.
 18. Daniel SL, Ogilvie GK, Felsburg PJ, Modulation of canine lymphocyte blastogenesis via histamine. *Vet Immunol Immunopathol* 1990; 24: 69-77.
 19. Dodam JR, Kruse-Elliott KT, Aucoin DP, Swanson CR, Duration of etomidate-induced adrenocortical suppression during surgery in dogs. *Am J Vet Res* 1990; 51: 786-788.
 20. Donaldson LL, McGrath CJ, Tracy CH, Testing low doses of intravenous Telazol® in canine practice. *Vet Med* 1989; 84: 1202-1207.
 21. Felsburg PJ, Reilley MT, Sinnigne JK, A rapid microtechnique for in vitro stimulation of canine lymphocyte using whole blood. *Vet Immunol Immunopathol* 1980; 1: 251-261.
 22. Formeister JF, MacDermott RP, Wickline D, Locke D, Nash GS, Reynolds DG, Roberson BS, Alteration of lymphocyte function due to anesthesia : in vivo and vitro suppression

- of mitogen-induced blastogenesis by sodium pentobarbital. *Surgery* 1980; 87: 573-580.
23. Haskins SC, Farver TB, Patz JD, Ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 1985; 46: 1855-1860.
 24. Hatch RC, Booth NH, Clark JD, Crawford LD, Kitzman JV, Wallner B, Antagonism of xylazine sedation in dogs by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43: 1009-1014.
 25. Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Wallner BM, Clark JD, Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1983; 44: 418-423.
 26. Hatch RC, Clark JD, Booth NH, Kitzman JV, Comparison of five preanesthetic medications in pentobarbital anesthetized dogs : antagonisms by 4-aminopyridine, yohimbine, and naloxone. *Am J Vet Res* 1983; 44: 2312-2319.
 27. Hatch RC, Clark JD, Jernigan AD, Tracy CH, Searching for a safe, effective antagonist to Telazol overdose. *Vet Med* 1988; 83: 112-117.
 28. Hatch RC, Ruch T, Experiments on antagonism of ketamine anesthesia in cats given adrenergic, serotonergic, and cholinergic stimulants alone and in combination. *Am J Vet Res* 1974; 35: 35-39.
 29. Hellyer P, Muir III WW, Hubbell JAE, Sally J, Cardiorespiratory effects of the intravenous administration of tiletamine-zolazepam to dogs. *Vet Surg* 1989; 18: 160-165.
 30. Hsu WH, Schaffer DD, Pineda MH, Yohimbine increase plasma insulin concentration of dogs. *Proceeding of the society for experimental biology and medicine* 1987; 184: 345-349.
 31. Hubbell JAE, Bednarski RM, Muir WW, Xylazine and tiletamine-zolazepam anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 1989; 50: 737-742.
 32. Kanto J, Vapaavuori M, Viljanen MK, Mitogen-induced lymphocyte transformation after general anesthesia. *Br J Anaesth* 1974; 46: 733-735.
 33. King JM, Bertran BC, Hamilton PH, Tiletamine and zolazepam for immobilization of wild lions and leopards. *JAVMA* 1977; 171: 894-898.
 34. Kitzman JV, Booth NH, Hatch RC, Wallner B, Antagonism of xylazine sedation by 4-aminopyridine and yohimbine in cattle. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2165-2169.
 35. Kolata RJ, Rawlings CA, Cardiopulmonary effects of intravenous xylazine, ketamine, and atropine in the dog. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2196-2198.
 36. Krakowka S, Cokerell G, Koestner A, Intradermal Mitogen Response in Dogs : Correlation with outcome of infection by canine Distemper virus. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1538-1542.
 37. Langweiler ML, Schultz RD, Sheffy BE, Effect of Vitamine E deficiency on the proliferative response of canine lymphocytes. *Am J Vet Res* 1981; 42: 1681-1685.
 38. Lappin MR, Dawe DL, Lindl P, Greene CE, Prestwood AK, Mitogen and antigen-specific induction of lymphoblast transformation in cats with subclinical toxoplasmosis. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 30: 207-220.
 39. McGruder JP, HSU WH, Antagonism of xylazine-pentobarbital anesthesia by yohimbine in ponies. *Am J Vet Res* 1985; 46: 1276-1281.
 40. Medleau L, Crowe DT, Dawe DL, Effect of surgery on the in vitro response of canine peripheral blood lymphocytes to phytohemagglutinin. *Am J Vet Res* 1983; 44: 859-860.
 41. Miller LE, Ludke HR, Peacock JE, Tomark

- RH, Manual of laboratory immunology, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1991: 86-88.
42. Nagahata H, Noda H, Effects of ficoll concentration and blood storage on the separation of lymphocytes from bovine peripheral blood. *Journal of the College of Dairying* 1982; 9: 391-399.
 43. Nakanishi A, Aimi K, Zjima H, Kurokawa K, Measurement of blastogenesis of canine peripheral blood lymphocytes against PHA by glucose consumption test. *Jpn J Vet Sci* 1986; 48: 53-60.
 44. Nimmo Wilkie JS, In vitro lymphocyte stimulation by concanavalin A and with histamine as a Co-mitogen in dogs with atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 1991; 28 : 67-80.
 45. Park SK, Brody JI, Wallage HA, Blakemore WS, Immunosuppressive effect of surgery. *Lancet* 1971; 1: 53-55.
 46. Sanders E, Short CE, Keegan R, Tracy CH, Measuring how dogs respond to Telazol® - xylazine combinations. *Vet Med* 1989; 84: 222-227.
 47. Segstro R, Greenway C, Alpha adrenoceptor subtype mediating sympathetic mobilization of blood from the hepatic venous system in anesthetized cats. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236: 224-229.
 48. Short CE, Gleed RD, Bristol D, Meyer R, Harvey R, Antagonistic effects of Dopram-V on xylazine and acepromazine in dogs. *VM/SAC* 1982; 77: 1761-1764.
 49. Short CE, Principles and practice of veterinary anesthesia. Baltimore: Williams and Wilkins. 1987: 165-168.
 50. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ, Immunodepression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975; 78: 363-372.
 51. Sodikoff C, Reversal of xylazine sedation with doxapram. *Mod Vet Prac* 1982; 63: 563-566.
 52. Soma LR, Kenny R, Respiratory, cardiovascular, metabolic and electroencephalographic effects of doxapram hydrochloride in the dog. *Am J Vet Res* 1967; 28: 191-198.
 53. Stites DP, Jerr I, Basic and clinical immunology, 7th ed. London: Prentice International Inc. 1991: 187-199.
 54. Tajima M, Fujinaga T, Okamoto Y, Otomo K, Koike T, Relationship between mitogen receptors in peripheral blood lymphocytes and blastogenic responses to mitogen. *Research in Veterinary Science* 1990; 48: 1-5.
 55. Tracy CH, Short CE, Clark BC, Comparing the effects of intravenous and intramuscular administration of Telazol®. *Vet Med* 1988; 83: 104-111.
 56. Turner DM, Ilkiw JE, Rose RT, Warren TM, Respiratory and cardiovascular effects of five drugs used as sedatives in the dog. *Vet J* 1974; 50: 260-265.
 57. Wallner BM, Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Clark JD, Brown J, Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine: Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2259-2265.
 58. White PF, Way WL, Trevor AJ, Ketamine-Its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
 59. Wright M, Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *JAVMA* 1982; 180: 1462-1471.
 60. 남치주, 서강문, 윤정희. 개에서의 tiletamine-zolazepam 마취의 임상경험. *한국임상수의학회지* 1993; 10: 215-220.
 61. 박종오, 김명철. 한국산 잠견에서 yohimbine이 medetomidine 진정에 미치는 영향.

한국임상수의학회지 1993; 10: 37-46.

62. 연성찬, 권오경, 남치주. 개에서 propionyl promazine과 ketamine HCl의 투여 및 대퇴 골두절단술이 림프구 유약화능에 미치는 영

향. 한국임상수의학회지 1993; 10: 47-54.

63. 홍승유, 김명철. Medetomidine으로 진정된 견에 있어서 doxapram의 회복효과. 한국임상수의학회지 1992; 9: 131-139.