

بررسی اثر میدازولام بر مسمومیت ناشی از تجویز دوزهای بالای لیدوکائین در ماکیان (*Gallus gallus domesticus*)

هادی ایمانی راستابی^۱ و ناصر وصال^{۲*}

^۱ دانشجوی دکترای تخصصی جراحی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

^۲ استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۱۹

دریافت: ۱۳۹۸/۵/۲۸

چکیده

هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر میدازولام بر مسمومیت ناشی از لیدوکائین در ماکیان بود. تعداد ۴۸ قطعه مرغ (*Gallus gallus domesticus*) تخم‌گذار نژاد لوهمن در دو گروه (تعداد=۲۴) و چهار زیر گروه (تعداد=۶) تقسیم شدند. مرغ‌ها در دو گروه I و II انفوزیون لیدوکائین را به ترتیب با سرعت ۱۵ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دقیقه دریافت کردند. ۱۰ دقیقه قبل از تجویز لیدوکائین، در هر زیر گروه، یکی از درمان‌های نرمال سالیین یا میدازولام با دوز ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در عضله‌ی سینه‌ای تزریق شد. با وقوع علائم مربوط به مسمومیت (تشنج و یا ایست تنفسی) انفوزیون لیدوکائین قطع و کل دوز لیدوکائین تجویز شده محاسبه می‌شد. در گروه I، واکنش تشنج در زیر گروه نرمال سالیین در دوز ۳۸/۰±۱۳/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در سه زیرگروه دیگر ایست تنفسی (بدون بروز تشنج)، به ترتیب در دوزهای ۳۶/۱±۱۲/۴، ۳۹/۹±۱۵/۳ و ۳۷/۱±۹/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم رخ داد. همچنین در گروه II، واکنش تشنج در زیر گروه نرمال سالیین در دوز ۲۳/۴±۴/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در سه زیرگروه دیگر ایست تنفسی (بدون رخداد تشنج)، به ترتیب در دوزهای ۳۱/۱±۳/۸، ۳۱/۳±۳/۸ و ۲۸/۲±۵/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شد. پرنده‌گانی که لیدوکائین را با سرعت پایین‌تری دریافت نموده بودند، واکنش مسمومیت را به صورت معنی‌داری در دوزهای بالاتری نشان دادند. بر پایه‌ی نتایج حاصل از این مطالعه، در انفوزیون وریدی لیدوکائین با سرعت پائین‌تر، میدازولام مرغ‌ها را در برابر واکنش تشنج ناشی از مسمومیت با داروی بی‌حسی لیدوکائین محافظت نمود، اما تأثیری در تغییر آستانه‌ی مسمومیت نداشت.

کلمات کلیدی: میدازولام، لیدوکائین، مسمومیت، ماکیان

مقدمه

در پرندگان، می‌توان از بی‌حسی موضعی همراه با بیهوشی عمومی نیز استفاده نمود که منجر به کاهش دوز داروهای بیهوشی و در نتیجه عوارض ناشی از آن در پرندگان می‌گردد. ضمن این که در برخی مطالعات از بی‌حسی موضعی

علی‌رغم استفاده‌ی وسیع از انواع داروها و روش‌های بی‌حسی موضعی در گونه‌های مختلف حیوانی، استفاده از آن‌ها در پرندگان محدود بوده است. علاوه بر امکان به کارگیری بی‌حسی موضعی در برخی جراحی‌های کوچک

*نویسنده مسئول: ناصر وصال، استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

E-mail: nv1340@shirazu.ac.ir



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

یک داروی بنزودیازپینی محلول در آب است که برای بافت غیر محرک بوده و می‌توان آن را به صورت عضلانی و وریدی تجویز کرد (Rankin, 2015). متعاقب مسمومیت با داروهای بی‌حسی‌های موضعی، تجویز میدازولام دوز جهت جلوگیری از بروز تشنج در سگ و همچنین کاهش میزان وقوع تشنج یا مرگ و میر در موش، در مقایسه با دیازپام مؤثرتر بوده است (de Jong and Bonin, 1981; Horikawa et al. 1990).

از آن جایی که بر اساس دانش نویسندگان، مطالعه‌ای در خصوص اثرات داروهای بنزودیازپینی بر بروز مسمومیت با داروهای بی‌حسی موضعی در پرندگان در دست نیست، لذا هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر میدازولام بر بروز مسمومیت ناشی از تجویز دوزهای بالای لیدوکائین در ماکیان تعیین شد.

مواد و روش کار

در این مطالعه ۴۸ قطعه مرغ (*Gallus gallus domesticus*) تخم‌گذار نژاد لوهمن (Lohmann) با سن ۵۵ هفته و وزن $17/1 \pm 0/45$ کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفتند. تمامی مرغ‌ها از محل فارم دانشکده دامپزشکی تهیه شدند. این مرغ‌ها قبلاً علیه بیماری‌های رایج منطقه واکسینه شده بودند. سلامت مرغ‌های مورد استفاده با معاینه‌ی فیزیکی کامل تأیید شد. پرندگان در یک محل مناسب و تحت تغذیه یکسان و استاندارد نژاد خود نگهداری می‌شدند. دمای محل نگهداری پرندگان بین ۲۵-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و نوردهی به میزان ۱۶ ساعت روشنایی و ۸ ساعت خاموشی برای همه-ی پرندگان مورد مطالعه اعمال می‌شد. به منظور ایجاد سازگاری با محل، مرغ‌ها ۲ هفته قبل از انجام مطالعه به محل نگهداری منتقل شدند. قبل از شروع بررسی به هیچ یک از پرندگان پرهیز غذایی داده نشد و تمامی عملیات در صبح (بین ساعت ۹-۱۲ صبح) انجام گرفت. کمیته‌ی پژوهش و مراقبت از حیوانات دانشکده، تمامی اعمال مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر را تأیید نموده است.

همراه با آرام‌بخشی برای برخی اعمال دردناک در پرندگان بهره برده شده است (Lee and Lennox, 2016). مهمترین دلیل عدم به کارگیری وسیع داروهای بی‌حسی موضعی در پرندگان، اعتقاد به مسمومیت‌زایی بالاتر آن‌ها نسبت به پستانداران است (Hawkins and Pascoe, 2007; Machin, 2005a). در پرندگان حداکثر دوز لیدوکائین ۴-۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حداکثر دوز بوپروکائین ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ذکر شده است (Hawkins and Pascoe, 2007; Machin, 2005a; Divers, 2014). با این حال، با توجه به نتایج مطالعات اخیر، به نظر می‌رسد مسمومیت با داروهای بی‌حسی موضعی در پرندگان در دوزهای بالاتری نسبت به آنچه قبلاً تصور می‌شد، رخ می‌دهد (Brandão et al. 2013; Imani et al. 2015).

اثرات توکسیک داروهای بی‌حسی موضعی در پرندگان شبیه همان علائمی است که در پستانداران دیده می‌شود. تشنج (convulsion) و ایست تنفسی (respiratory arrest) در دوزهای بیش از حد داروهای بی‌حسی موضعی در پرندگان گزارش شده است (Hawkins and Pascoe, 2007; Imani et al. 2013; Paul-Murphy and Fialkowski, 2001). از سایر علائم مسمومیت با بی‌حسی‌های موضعی در پرندگان می‌توان به افسردگی، خواب‌آلودگی (drowsiness)، لرزش عضلانی (muscle tremor)، افت فشار خون، آریتمی قلبی و علائم عصبی از قبیل آتاکسی، نیستاگموس و مرگ در موارد مسمومیت شدید اشاره کرد (Machin, 2005b).

برای کنترل یا درمان اثرات توکسیک داروهای بی‌حسی موضعی به استفاده از داروهای بنزودیازپینی، اکسیژن-درمانی، مایع‌درمانی، تجویز اپی‌نفرین و محلول‌های حاوی چربی (lipid emulsion) اشاره شده است (Garcia, 2015). در مطالعات قبلی، استفاده از بنزودیازپین‌ها توانسته است دوز داروی بی‌حسی موضعی مورد نیاز جهت ایجاد تشنج در میمون رزوس را افزایش دهد (Ausich et al. 1976) یا مانع بروز اثرات تشنجی ناشی از مسمومیت با این داروها در موش صحرائی شود (Sawaki et al. 2000). میدازولام

شد. به منظور اخذ ECG، الکترودهای دستگاه به بال راست و چپ و پای چپ متصل شدند و از دستگاه الکتروکاردیوگرافی متصل به نرم افزار (Animal Bio Amp (ML-136 and Recorder ML-826, Australia)، لید II، با سرعت ۵۰ میلی‌متر بر ثانیه (۵۰ mm/s) و حساسیت ۲۰ میلیمتر بر میلی‌ولت (۲۰ mm/mV) استفاده شد. ضربان قلب پرندگان نیز در این زیر گروه‌ها در زمان‌های پیش از تجویز میدازولام، ۵ و ۱۰ دقیقه پس از تجویز میدازولام، بلافاصله پیش از تجویز لیدوکائین، پیش از بروز علائم مسمومیت، در هنگام بروز علائم مسمومیت، پس از برطرف شدن علائم و در زمان ریکاوری کامل بر اساس ECG ثبت شده، اندازه‌گیری و ثبت شد.

به منظور ارزیابی آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ (SPSS, MicroMaster, Richboro, PA, USA) استفاده شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) ارزیابی شد. برای مقایسه‌ی دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین و تغییرات ضربان قلب در زیر گروه‌های چهارگانه از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و در صورت معنی‌داری از تست تعقیبی Duncan استفاده شد. همچنین به منظور مقایسه ضربان قلب بین زیرگروه سالین و میدازولام ۱ mg/kg از Student's t-test استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شده است.

نتایج

نتایج مربوط به دوز مسمومیت‌زای گروه‌های تحت درمان در Table 1 نشان داده شده است. مطابق با نتایج حاصله، در گروه I، تمامی پرندگانی که نرمال سالین دریافت کرده بودند، تشنج را به عنوان اولین واکنش مسمومیت با لیدوکائین نشان دادند. در یک مورد نیز بلافاصله پس از بروز تشنج، ایست تنفسی مشاهده شد. در همین گروه، در تمامی پرندگانی که یکی از سه درمان میدازولام را دریافت کرده بودند، ایست تنفسی به عنوان

پس از انتقال پرندگان به محل انجام مطالعه، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه به هر پرنده زمان داده می‌شد تا با محیط سازگار شود. سپس پرنده در وضعیت خوابیده به پشت مقید می‌شد. پس از آماده‌سازی محل، یک عدد آنژیوکت شماره‌ی ۲۲ در ورید بازویی سمت راست قرار داده می‌شد. در این مطالعه، پرندگان به ۲ گروه (I و II) (تعداد پرنده در هر گروه=۲۴) و ۴ زیر گروه مختلف تقسیم شدند (تعداد پرنده در هر زیر گروه=۶). در زیر گروه اول نرمال سالین و در زیر گروه‌های دوم، سوم و چهارم به ترتیب داروی میدازولام (Midazolox, Exir, Boroujerd, Iran) با دوز ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در عضله‌ی سینه‌ای سمت راست تزریق شد. حجم تمامی داروها برابر با حجم تزریقی میدازولام ۱ mg/kg تنظیم شد و به منظور اجتناب از سوگیری، همه‌ی تزریقات توسط یک فرد و به صورت کور انجام گردید. ده دقیقه پس از تجویز درمان مورد نظر، لیدوکائین ۲٪ (Lidocaine hydrochloride, Sina darou, Tehran, Iran) از ورید بازویی کاتترگذاری شده و از طریق پمپ تزریق (Infusion Pump, SP-100; JMS, Japan) با دو سرعت ۱۵ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دقیقه (به ترتیب در گروه I و II) تا زمان بروز واکنش مسمومیت (تشنج یا ایست تنفسی) تجویز شد. بر اساس نتایج مطالعه اولیه، تشنج به از دست رفتن هوشیاری، حرکات غیرارادی سر و گردن و باز و بسته کردن دهان و ایست تنفسی به قطع حرکات تنفسی پرنده به میزان حداقل ۲۰ ثانیه اطلاق شده است. در صورت وقوع ایست تنفسی، تلاش برای احیای پرنده با باز کردن دهان، زدن لوله نایی و فشار متناوب روی قفسه سینه به مدت حداقل ۵ دقیقه انجام می‌گرفت. هم‌زمان با بروز علائم مسمومیت تجویز لیدوکائین قطع شده، علائم مسمومیت و زمان بروز نشانه‌ها ثبت و دوز داروی تجویز شده محاسبه شد.

در مطالعه‌ی حاضر از زیرگروه نرمال سالین و میدازولام ۱ هر دو گروه I و II، از ابتدای مقید کردن پرنده تا انتهای زمان ریکاوری، الکتروکاردیوگراف (ECG)، جهت شمارش ضربان قلب و بررسی آریتمی‌های احتمالی، گرفته

مقایسه‌ی دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین در دو سرعت تجویز ۱۵ mg/kg/min و ۲۵ mg/kg/min نشان داد که در صورت تزریق دارو با سرعت پایین‌تر، تحمل پرنده در برابر مسمومیت افزایش یافته و علائم مسمومیت در دوز بالاتر مشاهده می‌شود ($P < 0.05$). دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین در سرعت تجویز ۱۵ mg/kg/min ($13/00 \pm 38/00$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) حدود ۶۲/۴ درصد بیش‌تر از دوز آن در سرعت ۲۵ mg/kg/min ($4/8 \pm 23/4$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بوده است. مقایسه‌ی دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین در چهار زیر گروه درمانی در گروه I تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0.05$). در گروه II دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین در زیرگروه‌های میدازولام ۰/۲۵ و ۰/۵ در مقایسه با دوز مسمومیت‌زای لیدوکائین در زیرگروه نرمال سالیین به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P < 0.05$). در مقایسه‌ی میان دو گروه I و II، در پرنده‌گانی که نرمال سالیین و میدازولام ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، واکنش مسمومیت در گروه I نسبت به گروه II به صورت معنی‌داری در دوزهای بالاتر لیدوکائین مشاهده شد ($P < 0.05$). مقایسه‌ی میانگین دوز مسمومیت‌زا بین دو گروه، میزان بالاتر آن را در گروه I نسبت به گروه II نشان داد ($P < 0.05$) (Table 2).

اولین واکنش مسمومیت ثبت شد و هیچ‌گونه واکنش تشنجی مشاهده نشد. در گروه II نیز تمام پرنده‌گان دریافت‌کننده نرمال سالیین دچار تشنج شده و در سه مورد نیز پس از بروز تشنج، ایست تنفسی رخ داد. همچنین در همه‌ی پرنده‌گان تحت درمان با میدازولام (به جز یک مورد در گروه میدازولام ۰/۲۵) تنها ایست تنفسی (بدون بروز تشنج) مشاهده شد.

Table 1. The incidence of seizure and respiratory arrest during intravenous infusion of lidocaine at the rate of 15 (group I) and 25 (group II) mg/kg/min after intramuscular administration of either saline or midazolam 0.25, 0.5 and 1 mg/kg (n=6).

Group		Seizure	Respiratory arrest
I	Saline	6	1
	Midazolam 0.25	-	6
	Midazolam 0.5	-	6
	Midazolam 1	-	6
II	Saline	6	3
	Midazolam 0.25	1	6
	Midazolam 0.5	-	6
	Midazolam 1	-	6

Table 2. The toxic dose of lidocaine (mg/kg) following intravenous infusion at the rate of 15 (group I) and 25 (group II) mg/kg/min after intramuscular administration of either saline or midazolam 0.25, 0.5 and 1 mg/kg (n=6)

Group	Saline	Midazolam 0.25	Midazolam 0.5	Midazolam 1	Mean
I	38.00 ± 13.00 †	36.1 ± 12.4	39.9 ± 15.3	37.1 ± 9.1 †	37.7 ± 12.5 †
II	23.4 ± 4.8	31.1 ± 3.8 *	31.3 ± 3.8 *	28.2 ± 5.3	28.5 ± 4.4

† Significantly different from group II, * Significantly different from saline in group II ($p < 0.05$)

دو گروه I و II، ضربان قلب پرنده‌گان پس از تجویز سالیین یا میدازولام تا زمان کاهش تغییر معنی‌داری نداشت اما به دنبال تجویز لیدوکائین و در زمان پیش از بروز واکنش

Figure 1 & 2 تغییرات ضربان قلب را در زیرگروه‌های سالیین و میدازولام ۱ mg/kg گروه‌های I و II نشان می‌دهند. در زیر گروه‌های نرمال سالیین و میدازولام ۱ mg/kg هر

ضربان قلب بین زیر گروه نرمال سالیین و میدازولام ۱ mg/kg در هر دو گروه، کاهش معنی دار آن را در زمان بروز تشنج یا ایست تنفسی نسبت به زیر گروه نرمال سالیین نشان داد ($P < 0.05$). لازم به ذکر است که ضربان قلب در هر دو گروه تحت مطالعه ظرف ۱۰ دقیقه پس از ریکاوری کامل پرنده به محدوده‌ی طبیعی بازگشت. به استثناء کاهش ضربان قلب، هیچ‌گونه آریتمی قلبی در ECG مرغ‌ها مشاهده نشد.

مسمومیت، کاهش معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$). در زیر گروه سالیین گروه I و II، ضربان قلب در زمان‌های پیش از بروز علائم، در حین بروز علائم و پس از قطع واکنش مسمومیت نسبت به زمان بلافاصله پیش از تجویز لیدوکائین و زمان ریکاوری کامل به صورت معنی داری پایین‌تر بود ($P < 0.05$). در زیر گروه میدازولام ۱ mg/kg نیز در هر دو گروه I و II، ضربان قلب در زمان بروز واکنش مسمومیت نسبت به تمامی زمان‌های دیگر به صورت معنی داری پایین‌تر بود ($P < 0.05$). مقایسه‌ی تغییرات

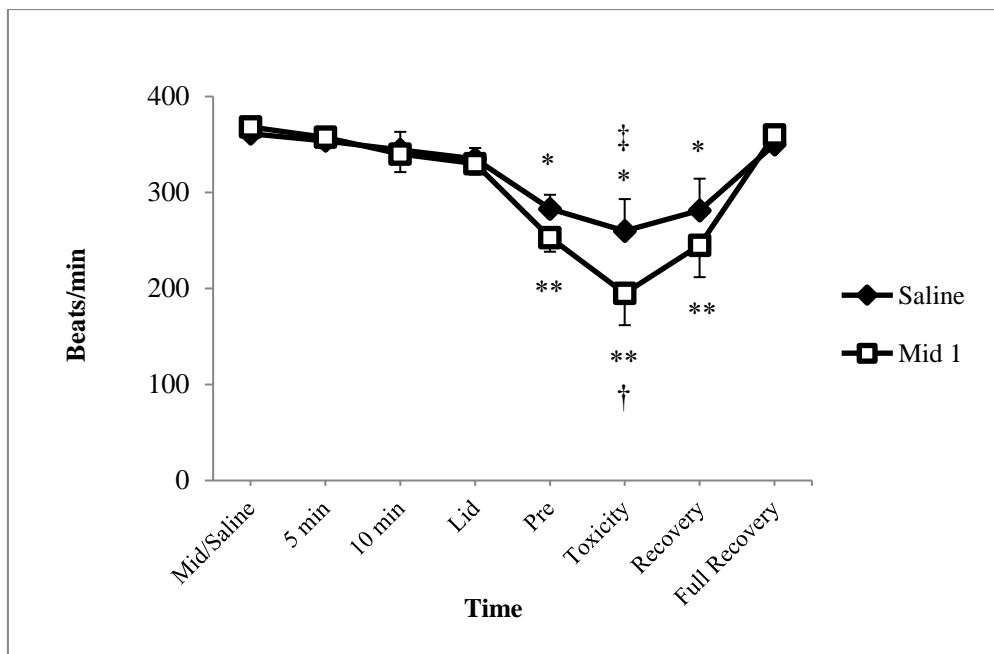


Figure 1. Heart rate changes following intravenous infusion of lidocaine at the rate of 15 mg/kg (group I) after intramuscular administration of either saline or midazolam 1 mg/kg (n=6)

* Significantly different from before lidocaine administration and full recovery, ** Significantly different from before lidocaine administration and full recovery in Midazolam 1, † Significantly different from other time points in Midazolam 1, ‡ Significantly different from midazolam 1 ($p < 0.05$). (Mid/Saline: before administration of saline or midazolam, 5, 10 min: 5 and 10 minutes after administration of saline or midazolam, Lid: immediately after lidocaine administration, Pre: before toxicity, Toxicity: during the toxicity period, Recovery: after disruption of toxicity signs, Full recovery: Complete recovery)

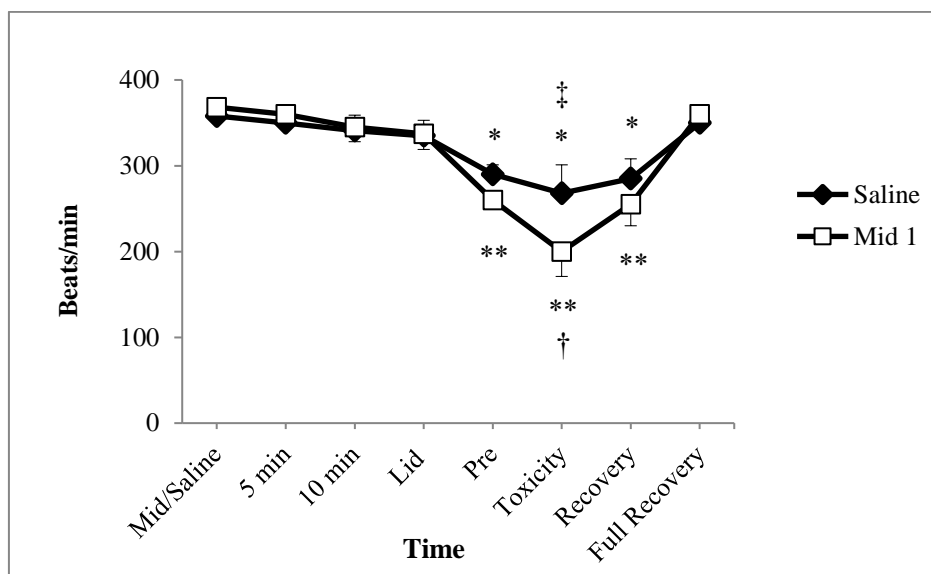


Figure 2. Heart rate changes following intravenous infusion of lidocaine at the rate of 25 mg/kg (group II) after intramuscular administration of either saline or midazolam 1 mg/kg (n=6)

* Significantly different from before lidocaine administration and full recovery, ** Significantly different from before lidocaine administration and full recovery in Midazolam 1, † Significantly different from other time points in Midazolam 1, ‡ Significantly different from midazolam 1 ($p < 0.05$). (Mid/Saline: before administration of saline or midazolam, 5, 10 min: 5 and 10 minutes after administration of saline or midazolam, Lid: immediately after lidocaine administration, Pre: before toxicity, Toxicity: during the toxicity period, Recovery: after disruption of toxicity signs, Full recovery: Complete recovery)

بحث

مسمومیت با لیدوکائین ذکر شده است که به دلیل دپرس انتخابی اعصاب مهاری در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و در نتیجه فعالیت خارج از کنترل اعصاب تحریکی CNS روی می‌دهد (Becker and Reed, 2006). در مرحله‌ی بعد و با افزایش دوز دارو، کلیه اعصاب مهاری و تحریکی بلوک شده و حالت ایست تنفسی و گم‌ا روی می‌دهد. دوز تشنج‌زای لیدوکائین به دنبال تجویز وریدی دارو در سگ، گربه، اسب و گوسفند در محدوده ۵/۸-۱۱/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم گزارش شده است (Chadwick, 1985; Lemo et al. 1981; Meyer et al. 2001; Morishima et al. 1981). بر همین اساس، معمولاً حداکثر دوز مجاز برای انجام تکنیک‌های بی‌حسی موضعی در حیوانات اهلی، که طبعاً به صورت غیر وریدی (از جمله زیرجلدی، عضلانی، در اطراف اعصاب و در فضای اپیدورال) تجویز می‌شود، حدود ۶-۱۰ mg/kg توصیه شده است (Garcia, 2015).

در پرندگان اگر چه برخی مؤلفین حداکثر دوز مجاز

روش انفوزیون وریدی داروهای بی‌حسی موضعی برای تعیین دوز، اثرات و عوارض مسمومیت با این داروها در سگ (Lemo et al. 2007)، گربه (Chadwick, 1985)، اسب (Meyer et al. 2001)، گوسفند (Morishima et al. 1981) و مرغ (Brandao et al. 2015, DiGronimo et al. 2017) استفاده شده است. علت به کارگیری این روش برای تعیین دوز مسمومیت‌زای داروهای بی‌حسی موضعی، می‌تواند به دلیل زیست‌فراهمی (bioavailability) ۱۰۰ درصد تزریق وریدی نسبت به روش‌های تزریقی دیگر از جمله زیرپوستی و داخل عضلانی و در نتیجه امکان تعیین حداقل دوز مسمومیت‌زا باشد. علاوه بر آن، از آن جایی که بیش‌ترین علت بروز مسمومیت با داروهای بی‌حسی موضعی، تزریق غیرعمدی داخل وریدی دارو است، لذا مطالعه‌ی اثرات مسمومیت‌زا در درروش داخل وریدی اهمیت دارد.

تشنج به عنوان اولین واکنش خطرناک متعاقب

لیدوکائین را ۴ mg/kg عنوان کرده‌اند (Divers, 2014)، اما تجویز لیدوکائین با دوز ۲ mg/kg و بوپیواکائین با دوز ۵ mg/kg به روش بی حسی اعصاب بازویی (brachial plexus block) در مرغ، هیچ گونه علایمی مبنی بر مسمومیت سیستمیک ایجاد نکرده است (Figueiredo et al. 2008). شایان ذکر است که داروهای بی حسی مورد استفاده در مطالعه‌ی مذکور حاوی اپی نفرین بوده که با ایجاد انقباض عروقی از جذب سریع سیستمیک دارو و در نتیجه ایجاد غلظت پلاسمایی مسمومیت‌زا جلوگیری می‌نماید. در یک مطالعه در ماکیان، دوز تشنج‌زای لیدوکائین ۳۰/۵۱±۵/۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم تعیین شد که بیش‌ترین دوز گزارش شده در میان تمامی گونه‌های حیوانات اهلی است (Imani et al. 2013). مطابق با نتایج مطالعات پیشین، در مطالعه‌ی حاضر نیز، متوسط دوز مربوط به بروز مسمومیت در هر دو گروه (۱۲/۵ ± ۳۷/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای گروه I و ۴/۴ ± ۲۸/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای گروه II) بالاتر از مقادیر حداکثر توصیه شده برای لیدوکائین در پرندگان (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) است.

نیمه عمر دفعی (elimination half-life) لیدوکائین در مرغ‌های بیهوش شده با ایزوفلوران (۲۵/۵ دقیقه)، تقریباً دو برابر سریع‌تر از انسان و سگ و ۴ برابر سریع‌تر از گربه و خرگوش گزارش شده است. لازم به ذکر است که متابولیسم لیدوکائین در طی بیهوشی استنشاقی به دلیل کاهش جریان خون کبدی (Hepatic blood flow)، کاهش می‌یابد بنابراین احتمالاً متابولیسم و دفع لیدوکائین در پرنده هوشیار سریع‌تر انجام می‌شود (Da Cunha et al 2011). در یک مطالعه‌ی انجام شده بر روی اطفال، تجویز میدازولام به عنوان پیش بیهوشی تأثیری بر فارماکوکینتیک لیدوکائین یا بوپیواکائین نداشته است (Giaufre et al. 1990)، در حالی که تجویز وریدی و هم‌زمان میدازولام و لیدوکائین در خرگوش، غلظت پلاسمایی و نیمه عمر لیدوکائین را کاهش داده است (Orszulak-Michalak et al. 2002). در مطالعه‌ی حاضر تمامی عملیات بین ساعت ۹-۱۲ صبح انجام گرفت تا نوسانات ریتمیک در طی ساعات شبانه روز

(circadian rhythms) نتایج را تحت تأثیر قرار ندهد. مطالعات انجام شده در موش صحرایی نشان داده است که زمان تجویز دارو در طی ۲۴ ساعت شبانه روز می‌تواند پارامترهای فارماکوکینتیک لیدوکائین، و از جمله نیمه عمر آن، و در نتیجه احتمال بروز مسمومیت را تحت تأثیر قرار دهد (Bruguerolle et al. 1983). سرعت بالای متابولیسم در مرغ‌ها به همراه کاهش سریع غلظت خونی داروی بی-حسی موضعی و حجم توزیع (volume of distribution) بالای آن به عنوان دلایل اصلی افزایش دوز مورد نیاز برای ایجاد واکنش مسمومیت در مرغ ذکر شده‌اند (Imani et al. 2013).

تجویز بنزودیازپین‌ها به عنوان مؤثرترین انتخاب در مدیریت انواع تشنج با دلایل مختلف و از جمله تشنج ناشی از مسمومیت با داروهای بی حسی موضعی مطرح است (Sawaki et al. 2000). مطالعات متعدد، خاصیت ضد تشنجی بیش‌تر میدازولام نسبت به دیازپام را متعاقب مسمومیت با بی حسی‌های موضعی نشان داده‌اند (de Jong and Bonin, 1981; Horikawa et al. 1990). به دلیل خاصیت محلول بودن در آب و خواص ضد تشنجی بهتر میدازولام نسبت به دیازپام، در مطالعه‌ی حاضر از این دارو به منظور بررسی اثرات آن بر بروز واکنش‌های مسمومیت متعاقب تجویز دوزهای بالای لیدوکائین استفاده شد. اگر چه در پرندگان از میدازولام و دیازپام به تنهایی (به عنوان آرام بخش و ضد اضطراب) و یا به همراه کتامین (برای بیهوشی) با دوز ۸-۰/۳ mg/kg به صورت عضلانی یا وریدی استفاده شده است. با توجه به این که در مطالعه‌ی حاضر تنها ارزیابی اثر میدازولام بر آستانه‌ی واکنش مسمومیت با لیدوکائین مد نظر بود و همچنین به منظور اجتناب از اثرات سوء احتمالی دارو، از سه دوز پائین‌تر میدازولام یعنی ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده شد. دوز میدازولام برای کنترل تشنج در پرندگان mg/kg ۰/۲۵ گزارش شده است (Bowles et al. 2007). بنزودیازپین‌ها اثرات فارماکولوژیکی خود را از طریق واسطه‌ی عصبی گابا (GABA) اعمال می‌کنند. این داروها

حیوانات نسبت داده شد (Imani et al. 2013). عنوان شده است که سد خونی- مغزی پرندگان به اندازه‌ی پستانداران تکامل یافته نیست که همین موضوع می‌تواند در معرض قرارگیری مغز نسبت به غلظت‌های بالاتری از بی‌حسی‌های موضعی را موجب گردد (Stewart and Wiley, 1981).

در مطالعه‌ی حاضر از دو سرعت مختلف جهت تجویز داروی لیدوکائین استفاده شد تا تأثیر احتمالی سرعت تجویز نیز مورد بررسی قرار گیرد. به دلیل عدم امکان مقیدسازی کامل پرنده بدون استفاده از داروهای آرام‌بخش یا بیهوشی و در نتیجه نگهداری دشوار مسیر عروقی و ایجاد واکنش مسمومیت در محدوده‌ی زمانی مطالعات دیگر، سرعت ۱۵ (گروه I) و ۲۵ (گروه II) میلی‌گرم بر کیلوگرم در دقیقه استفاده شد تا بروز علائم مسمومیت در یک محدوده‌ی زمانی کمتر از ۵ دقیقه مشاهده شود. به طور کلی بین میزان و سرعت جذب سیستمیک داروهای بی‌حسی موضعی با ایجاد غلظت پلاسمایی مسمومیت‌زا رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. به عبارت دیگر هر چه دارو کم‌تر و کندتر وارد گردش خون عمومی شود، غلظت پلاسمایی دارو کم‌تر بوده، فرصت بیشتری برای جذب ریوی (pulmonary uptake) دارو و متابولیزه شدن آن توسط کبد وجود خواهد داشت و غلظت پلاسمایی دارو به حد مسمومیت‌زا نخواهد رسید (Garcia, 2015).

بر اساس نتایج حاصله، کاهش سرعت تجویز دارو از ۲۵ mg/kg/min به ۱۵ mg/kg/min باعث افزایش حدود ۶۲/۴ درصدی دوز مورد نیاز دارو برای ایجاد مسمومیت سیستمیک می‌شود. در یک مطالعه‌ی انجام شده در افراد داوطلب توسط Scott (۱۹۷۵)، با افزایش سرعت تجویز اتیدوکائین بروز علائم مسمومیت در دوزهای پایین‌تر دارو گزارش شده است. در سال ۱۹۸۸ Hassio و همکاران عنوان نموده‌اند که در انسان بین شدت و میزان وقوع علائم عصبی ناشی از مسمومیت با لیدوکائین با غلظت پلاسمایی دارو مرتبط نیست و لذا بروز علائم عصبی بیش‌تر با قرار گرفتن سریع مغز در معرض دارو مرتبط است و نه صرفاً یک غلظت پلاسمایی معین. بنابراین در تجویز سریع

با کاهش فعالیت نورونی در دستگاه عصبی مرکزی و تسهیل انتقال گابا از محل گیرنده‌های آن می‌تواند تشنج را مهار کنند (Sawaki et al. 2000). در مطالعه‌ی انجام شده در موش صحرائی نیز تجویز میدازولام تقریباً به طور کامل مانع از بروز تشنج ناشی از لیدوکائین شده است اما به واسطه‌ی تشدید دپرس تنفسی ناشی از لیدوکائین توسط میدازولام، در میزان مرگ ناشی از لیدوکائین تغییری ایجاد نکرده است (Torbiner et al. 1989). نکته‌ی جالب توجه در مطالعه‌ی مذکور این است که ایست تنفسی معادل مرگ در نظر گرفته شده است. در مطالعه‌ی حاضر، تمامی پرندگانی که داروی میدازولام را دریافت کرده بودند، ایست تنفسی، و نه تشنج، را به عنوان اولین واکنش مسمومیت نشان دادند که این نتایج مطابق با یافته‌های دیگر محققین در موش و سگ است (de Jong and Bonin, 1981; Horikawa et al. 1990).

در مطالعه‌ی حاضر پرندگانی که نرمال سالین دریافت کرده بودند همگی دچار تشنج شدند. در چهار مرغ دریافت‌کننده‌ی سالین بلافاصله پس از بروز تشنج یا همزمان با آن، ایست تنفسی نیز مشاهده شد. در مسمومیت با داروهای بی‌حسی موضعی، معمولاً ابتدا سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سپس سیستم قلبی-عروقی (CVS) درگیر می‌شوند. گزارش شده است که داروهای بی‌حسی موضعی یک اثر دو فازی را روی سیستم عصبی مرکزی دارند به این صورت که ابتدا به دنبال بلوک مسیرهای مهارتی، یک حالت تحرکی به وجود آمده و سپس با مهار تمام مسیرهای عصبی، دپرس CNS، ایست تنفسی و گما رخ می‌دهد (Odedra and Lyons, 2010). بنابراین معمولاً دوزی از لیدوکائین که موجب بروز تشنج می‌شود در مقایسه با دوز ایجاد کننده ایست تنفسی، پائین‌تر است (Morishima et al. 1981). با این حال، در مطالعه‌ای که پیرامون بررسی مسمومیت با لیدوکائین در ماکیان انجام شد، علائم تشنج و ایست تنفسی، همزمان یا با اختلاف زمانی اندکی از هم رخ دادند. دلیل این موضوع به تفاوت‌های آناتومیکی یا فیزیولوژیک مغز مرغ‌ها نسبت به سایر

لیدوکائین مغز به طور ناگهانی در معرض مقادیر بالای دارو قرار می‌گیرد و در نتیجه یک حالت تحریکی در مغز به وجود آمده و واکنش تشنج سریع‌تر بروز می‌کند.

در مطالعه‌ی حاضر در گروه I، تفاوتی میان دوز تشنج-زای لیدوکائین و دوز ایجاد کننده‌ی ایست تنفسی مشاهده نشد. به عبارت دیگر، اگرچه تجویز میدازولام مانع از بروز تشنج ناشی از لیدوکائین شده است اما اثر تجمعی این دو دارو بر سیستم تنفسی، احتمال بروز ایست تنفسی را تشدید کرده است. در زیر گروه سالین، در یک مرغ از گروه I و در ۳ مرغ از گروه II، تشنج و ایست تنفسی به طور هم‌زمان روی داد که می‌تواند بیان‌گر نزدیکی فاصله زمانی رخداد دو واکنش تشنج و ایست تنفسی در مرغ‌ها باشد. با این حال در گروه II، بروز ایست تنفسی در زیرگروه‌های میدازولام ۰/۲۵ و ۰/۵ به صورت معنی‌داری در دوزهای بالاتر (حدود ۳۳ درصد) نسبت به بروز تشنج در مرغ‌هایی که سالین دریافت کرده بودند رخ داد. به نظر می‌رسد میدازولام به خوبی توانسته است بروز تشنج در دوزهای پایین‌تر لیدوکائین را مهار کند اما در دوزهای بالاتر، اثر تجمعی دو دارو منجر به ایست تنفسی شده است. تجویز دوز بالای لیدوکائین در موش صحرایی بیهوش شده با تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال، بدون ایجاد تشنج، منجر به ایست تنفسی شده است (Daos et al. 1962). نکته جالب توجه این که تجویز اکسیژن اگرچه زمان بروز ایست قلبی را به تعویق انداخته است اما در زمان ایجاد ایست تنفسی تغییری ایجاد نکرده است. در مطالعه‌ی انجام شده در موش، پیش‌درمانی با میدازولام حدود ۱۱ درصد دوز تشنج‌زای لیدوکائین را افزایش داده است (de Jong and Bonin, 1981).

در مطالعه‌ی حاضر، ضربان قلب پرندگان در هر دو زیرگروه سالین و میدازولام ۱، پس از تجویز لیدوکائین روند کاهشی داشت و پس از بروز علائم مسمومیت (اعم از تشنج یا ایست تنفسی) کاهش معنی‌داری را نشان داد. تزریق وریدی لیدوکائین با دوز ۶ mg/kg در طی ۲ دقیقه در مرغ‌های بیهوش شده با ایزوفلوران، حدود ۹ درصد

ضربان قلب و حدود ۴ درصد فشار خون را کاهش داده است که از نظر بالینی تغییرات قابل توجهی محسوب نمی‌شود. البته باید توجه داشت که اثرات مشاهده شده مربوط به لیدوکائین به تنهایی نیست و مجموع اثرات هر دو داروی لیدوکائین و ایزوفلوران را شامل می‌شود (Brandão et al. 2015).

تجویز وریدی لیدوکائین در گربه باعث کاهش تعداد ضربان قلب وابسته به دوز شده است بدون این که در ECG تغییری ایجاد نماید (de Jong et al. 1982, Pypendop and Ilkiw, 2005). در سگ تجویز دوزهای مختلف لیدوکائین (۱۰-۱۰۰ µg/kg/min) برای مدت ۱۲ ساعت هیچ نوع آریتمی ایجاد نکرده است (MacDougall et al. 2009). در خرگوش نیز تجویز وریدی تک دوز لیدوکائین (۵ mg/kg) منجر به کاهش ۱۴ درصدی تعداد ضربان قلب شده است (Beltrame et al. 1984). اگرچه مکانیسم کاهش ضربان قلب ناشی از لیدوکائین روشن نیست اما ممکن است به دلیل دپرس انتقال ایمپالس‌های عصبی داخل قلبی یا تأثیر بر تون اعصاب سمپاتیک مرکزی باشد (de Jong et al. 1982; Pypendop and Ilkiw, 2005).

در گوسفند و سگ تشنج ناشی از لیدوکائین (تجویز به صورت بولوس) باعث افزایش تعداد ضربان قلب و فشار خون شده که پس از قطع تشنج به حالت اولیه بازگشته است (Kotelko et al. 1984; Feldman et al. 1989; Rutten et al. 1989). از طرف دیگر تجویز لیدوکائین در سگ بیهوش شده با پنتوباریتال منجر به کاهش ضربان قلب شده است (Liu et al. 1982). بنابراین به نظر می‌رسد عواملی از قبیل تجویز لیدوکائین به صورت بولوس یا تزریق دایمی و همچنین تجویز هم‌زمان داروهای آرام‌بخش و بیهوشی می‌تواند با تأثیر بر میزان وقوع و شدت تشنج، تغییرات ضربان قلب را تحت تأثیر قرار دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، ضربان قلب پرندگان در گروه میدازولام ۱ mg/kg، کاهش بیش‌تری را پس از وقوع واکنش مسمومیت نسبت به گروه سالین نشان داد. دیازپام افزایش ضربان قلب حاصل از تجویز دوزهای بالای

تشنج‌زای لیدوکائین وریدی در مرغ (حدود 38 mg/kg)، به نظر نمی‌رسد حساسیت پرندگان نسبت به مسمومیت با لیدوکائین، در مقایسه با پستانداران، بیش‌تر باشد. (۲) علاوه بر تشنج، ایست تنفسی یکی از عوارض جدی مسمومیت با لیدوکائین در پرندگان است که حتی ممکن است هم‌زمان با تشنج روی دهد. (۳) کاهش سرعت تزریق یک دوز معین لیدوکائین می‌تواند مانع از بروز مسمومیت شود یا آن را به تعویق اندازد. (۴) اگرچه تجویز پیش‌گیرانه‌ی میدازولام قادر است تقریباً به طور کامل بروز تشنج ناشی از لیدوکائین در پرندگان را مهار نماید اما از طرف دیگر، به خصوص در دوز بالا، می‌تواند احتمال بروز ایست تنفسی را تشدید کند. اگر چه به مطالعات بیش‌تری در این زمینه نیاز است اما به نظر می‌رسد دوز مناسب میدازولام در محدوده‌ی ۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار دارد. (۵) در صورتی که پرنده قبلاً داروهای بنزودیازپینی دریافت کرده باشد، تنها علامت مسمومیت با داروهای بی‌حسی موضعی، ایست تنفسی خواهد بود. شایان ذکر است که نتایج این بررسی صرفاً مربوط به مرغ گوشتی، به عنوان یک مدل پرنده، بوده و ممکن است به سایر گونه‌های پرنده (مانند پرندگان قفسی و زینتی یا پرندگان شکاری) که از نظر وزن، میزان متابولیسم و نوع تغذیه متفاوت هستند، قابل تعمیم نباشد.

لیدوکائین را در گربه‌ها بلاک کرده است (de Jong and Wiktorowska, 1973). همکاران (۱۹۹۹) کاهش معنی‌دار ضربان قلب را در خرگوش‌هایی که میدازولام و لیدوکائین را به صورت هم‌زمان دریافت کرده بودند گزارش کرده‌اند و آن را به اُفت فشار خون ناشی از تجویز میدازولام نسبت داده‌اند. به نظر می‌رسد در مطالعه‌ی حاضر کاهش بیش‌تر ضربان قلب در گروه میدازولام 1 mg/kg، نتیجه‌ی تأثیر مستقیم میدازولام بر سیستم قلبی-عروقی مرغ‌ها بوده است که موجب تشدید اثرات لیدوکائین شده است.

در مطالعه‌ی حاضر در بررسی ECG های زیرگروه‌های نرمال سالین و میدازولام 1 mg/kg، آریتمی قلبی مشاهده نشد. در مطالعاتی که جهت بررسی تغییرات ECG به دنبال ایجاد مسمومیت با لیدوکائین در سگ، گوسفند و اسب انجام شده است نیز مطابق با نتایج این مطالعه هیچ آریتمی گزارش نشده است (Feldman et al. 1989; Kotelko et al. 1985; Meyer et al. 2001; Rosen et al. 1984). شایان ذکر است که کاهش رخداد آریتمی های قلبی متعاقب پیش‌درمان با دیازپام در مسمومیت با لیدوکائین در گربه‌ها گزارش شده است (de Jong and Heavner, 1973). بر اساس نتایج این مطالعه: (۱) با در نظر گرفتن دوز

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شیراز برای تأمین هزینه‌های این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

منابع مالی

منابع مالی این پژوهش در قالب طرح پژوهشی شماره 92-GR-VT-29 توسط دانشگاه شیراز تأمین شده است.

منابع

- Ausiksch, B., Malagodi, M.H., & Munson, E.S. (1976). Diazepam in the prophylaxis of lignocaine seizures. *British Journal of Anaesthesia*, 48 (4): 309-314.
- Becker, D.E., & Reed, K.L. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia Progress*, 53 (3): 98-108.
- Beltrame, J., Aylward, P.E., McRitchie, R.J., & Chalmers, J.P. (1984). Comparative haemodynamic effects of lidocaine, mexiletine, and disopyramide. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*; 6 (3):483-490.
- Bowles, H., Lichtenberger, M., & Lennox, A.M. (2007). Emergency and critical care of pet birds. *Veterinary Clinics North America Exotic Pet Practice*, 10 (2): 345-394.
- Brandao, J.; da Cunha, A.F.; Pypendop, B.; Stout, R.; Nevarez, J. and Tully Jr, T.N. (2015). Cardiovascular tolerance of intravenous lidocaine in broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*) anesthetized with isoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42 (4): 442-448.
- Bruguerolle, B., Valli, M., Bouyard, L., Jadot, G., & Bouyard, P. (1983). Effect of the hour of administration on the pharmacokinetics of lidocaine in the rat. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 8 (3): 233-238.
- Chadwick, H.S. (1985). Toxicity and resuscitation in lidocaine- or bupivacaine-infused cats. *Anesthesiology*, 63 (4): 385-390.
- Da Cunha, A., Messenger, K.M., Stout, R.W., Barker, S.A., Nevarez, J.G., Queiroz-Williams, P., & Tully Jr, T.N. (2011). Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite monoethylglycinexylidide after a single intravenous administration in chickens (*Gallus domesticus*) anesthetized with isoflurane. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 35 (6): 604-607.
- Daos, F.G., Lopez, L., & Virtue R.W. (1962). Local anesthetic toxicity modified by oxygen and by combination of agents. *Anesthesiology*, 23 (6):755-61.
- de Jong, R.H., & Bonin, J.D. (1981). Benzodiazepines protect mice from local anesthetic convulsions and deaths. *Anesthesia and Analgesia*, 60 (6): 385-389.
- de Jong, R.H., & Heavner, J.E. (1973). Diazepam and lidocaine-induced cardiovascular changes. *Anesthesiology*, 39 (6): 633-638.
- DiGeronimo, P.M., da Cunha, A.F., Pypendop, B., Brandão, J., Stout, R., Rinaldi, M., & Tully Jr, T.N. (2017). Cardiovascular tolerance of intravenous bupivacaine in broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*) anesthetized with isoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44 (2): 287-294.
- Divers, S J. (2014) Anaesthesia of zoological species (exotic pets, zoo, aquatic, and wild animals). In: Clarke K.W., Trim C.M. and Hall L.W.: *Veterinary Anaesthesia*. 11th Ed., Elsevier Ltd., Edinburgh, UK, Pp: 535-569.
- Feldman, H.S., Arthur, G.R., & Covino, B.G. (1989). Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesthesia and Analgesia*, 69 (6): 794-801.
- Figueiredo, J.P., Cruz, M.L., Mendes, G.M., Marucio, R.L., Riccò, C.H. & Campagnol, D. (2008). Assessment of brachial plexus blockade in chickens by an axillary approach. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35 (6):511-518.
- Garcia, E.R. (2015). Local Anesthetics. In: Grimm, K.A.; Lamont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Greene, S.A. and Robertson, S.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia, The Fifth Edition of Lumb and Jones*. Pondicherry, India, John Wiley and Sons, Pp: 332-354.
- Giaufre, E., Bruguerolle, B., Morisson-Lacombe, G. & Rousset-Rouviere B. (1990): The influence of midazolam on the plasma concentrations of bupivacaine and lidocaine after caudal injection of a mixture of the local anesthetics in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 34 (1): 44-46.
- Haasio, J., Hekali, R., & Rosenberg, P. (1988). Influence of premedication on lignocaine-induced acute toxicity and plasma concentrations of lignocaine. *British Journal of Anaesthesia*, 61 (2): 131-134.
- Hawkins, M.G., & Pascoe, P.J. Cagebirds. In: West, G.; Heard, D.J. and Caulkett, N. (2007). *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Victoria, Australia, Wiley-Blackwell, Pp: 269-297.
- Horikawa, H., Tada, T., Sakai, M., Karube, T., 7 Ichiyanagi, K. (1990). Effects of midazolam on the threshold of lidocaine-induced seizures in the dog. *Journal of Anesthesia*, 4 (3): 265-269.

- Imani, H., Vesal, N., & Mohammadi-Samani, S. (2013). Evaluation of Intravenous Lidocaine Overdose in Chickens (*Gallus domesticus*). *Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 8 (1): 9-16.
- Kotelko, D.M., Shnider, S.M., & Dailey, P.A. (1984). Bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology*, 60 (1): 10-18.
- Lee, A., & Lennox, A. (2016). Sedation and local anesthesia as an alternative to general anesthesia in 3 birds. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 25 (2): 100-105.
- Lemo, N., Vnuk, D., Radisic, B., Skender, L., Karacic, V., & Brcic, I. (2007). Determination of the toxic dose of lidocaine in dogs and its corresponding serum concentration. *Veterinary Record*, 160 (11): 374-375.
- Liu, P., Feldman, H.S., Covino, B.M., Giasi, R., & Covino, B.G. (1982). Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesthesia and Analgesia*, 61 (4): 317-322.
- MacDougall, L.M., Hethey, J.A., Livingston, A., Clark, C.; Shmon, C.L., & Duke-Novakovski, T. (2009). Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36 (5): 512-522.
- Machin, K.L. (2005a). Avian analgesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 14 (4): 236-242.
- Machin, K.L. (2005b). Controlling avian pain. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 27(4), 299-309.
- Meyer, G.A., Lin, H.C., Hanson, R.R., & Hayes, T.L. (2001). Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 33 (5): 434-437.
- Morishima, H.O., Pedersen, H., & Finster, M. (1981). Toxicity of lidocaine in adult, newborn, and fetal sheep. *Anesthesiology*, 55 (1): 57-61.
- Odedra, D., Lyons, G. (2010). Local anaesthetic toxicity. *Current Anaesthesia and Critical Care*, 21 (1): 52-54.
- Orszulak-Michalak, D., Owczarek, J., & Wiktorowska-Owczarek, A. (2002). The influence of midazolam on plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of lidocaine in rabbits. *Pharmacological Research*, 45 (1): 11-14.
- Paul-Murphy, J., & Fialkowski, J. (2001). Injectable anesthesia and analgesia of birds. In: Gleed, R.D., & Ludders, J.W. (Eds.). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. International Veterinary Information Service (www.ivia.org), Ithaca, New York, USA.
- Pypendop, B.H., & Ilkiw, J.E. (2005) Assessment of the hemodynamic effects of lidocaine administered IV in isoflurane-anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research*, 66 (4): 661-668.
- Rankin, C.D. (2015). Sedative and tranquilizers. In: Grimm, K.A.; Lamont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Greene, S.A. and Robertson, S.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia, The Fifth Edition of Lumb and Jones*. Pondicherry, India, John Wiley and Sons, Pp: 196-206.
- Rosen, M.A., Thigpen, J.W., & Shnider, S.M. (1985). Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep. *Anesthesia and Analgesia*, 64 (11): 1089-1096.
- Rutten, A.J., Nancarrow, C., Mather, L.E., Ilsley, A.H., Runciman, W.B., & Upton, R.N. (1989). Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesthesia and Analgesia*, 69 (3): 291-299.
- Sawaki, K., Ohno, K., Miyamoto, K., Hirai, S.; Yazaki, K., & Kawaguchi, M. (2000). Effects of Anticonvulsants on Local Anaesthetic-Induced Neurotoxicity in Rats. *Pharmacology and Toxicology*, 86 (2): 59-62.
- Scott, B.D. (1975): Evaluation of the toxicity of local anaesthetic agents in man. *British Journal Anaesthesia*, 47 (1): 56-61.
- Stewart, P., & Wiley, M. (1981). Structural and histochemical features of the avian blood-brain barrier. *Journal of Comparative Neurology*, 202 (2): 157-167.
- Torbner, M.L., Yagiela, J.A., & Mito, R.S. (1989). Effect of midazolam pretreatment on the intravenous toxicity of lidocaine with and without epinephrine in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 68 (6): 744-749.
- Wiktorowska, A., Owczarek, J., & Orszulak-Michalak, D. (1999). The influence of lidocaine and verapamil on haemodynamic parameters after intravenous administration of midazolam in rabbits. *Pharmacological Research*, 39 (6): 421-429.

Received:19.08.2019

Accepted:10.12.2019

Evaluation of the effect of midazolam on toxicity induced by administration of high doses of lidocaine in chickens (*Gallus gallus domesticus*)

Hadi Imani Rastabi¹ and Nasser Vesal^{2*}

¹ DVSc Student in Veterinary Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

² Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 19.08.2019

Accepted: 10.12.2019

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the effect of midazolam on lidocaine-induced toxicity in chickens. Forty-eight healthy, Lohmann broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*) divided into two groups (n=24) and four subgroups each (n=6). The birds in group I and II received lidocaine with infusion rates of 15 and 25 mg/kg/min, respectively. Ten minutes before lidocaine administration, in each subgroup, one of the treatments of normal saline or midazolam at the dose rate of 0.25, 0.5 and 1.0 mg/kg were injected into the pectoral muscle. With occurrence of the signs related to the toxicity (convulsion and/or respiratory arrest), lidocaine infusion was disrupted and the administered dose of lidocaine was calculated. In group I, convulsion was observed at the dose of 38.0 ± 13.0 mg/kg in the birds received normal saline while in midazolam-treated birds, respiratory arrest without convulsion occurred at the dose of 36.1 ± 12.4 , 39.9 ± 15.3 , and 37.1 ± 9.1 mg/kg, respectively. In group II, convulsion occurred saline-treated animals at the dose of 23.4 ± 4.8 mg/kg. The birds that received midazolam showed respiratory arrest without convulsion at the dose of 31.1 ± 3.8 , 31.3 ± 3.8 and 28.2 ± 5.3 mg/kg, respectively. The birds which received lidocaine at the lower infusion rate showed toxicity signs at the significantly higher doses. Based on the results of the current study, at lower infusion rate, premedication with midazolam protected chickens against convulsion but it had no effect on the threshold of toxicity (respiratory arrest) following administration of high doses of lidocaine.

Key words: Midazolam, Lidocaine, Toxicity, Chickens

* **Corresponding Author:** Nasser Vesal, Professor, Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
E-mail: nv1340@shirazu.ac.ir



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).