

## بررسی اثرات تجویز اپیدورال دیکلوفناک سدیم بر برخی از فراسنجه‌های هماتوبیوشیمیایی، علایم حیاتی، فعالیت الکتریکی قلب و بی‌دردی در گوسفند

مهدی عباسی‌نیا<sup>۱</sup>، شهرام ملکی<sup>۲\*</sup>، امیر زکیان<sup>۲</sup>، عباس رئیسی<sup>۲</sup>

۱. دانش آموخته دکتری عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد- ایران.
۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد- ایران.

دریافت: ۱۴ اسفندماه ۱۳۹۹ پذیرش: ۳۰ مردادماه ۱۴۰۰

### چکیده

این پژوهش برای بررسی بی‌دردی و اثرات جانبی دیکلوفناک سدیم به روش اپیدورال روی علایم حیاتی، فراسنجه‌های هماتوبیوشیمیایی و مولفه‌های الکتروکاردیوگرافی در گوسفندان نژاد لری انجام شد. ۱۸ راس گوسفند ماده غیر آبستن سالم (۳/۲±۰/۴۶ سال) به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و لیدوکائین (۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم)، دیکلوفناک سدیم (۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) یا ترکیب لیدوکائین (۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) - دیکلوفناک سدیم (۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) را در فضای بین مهره یک و دو دمی دریافت کردند. زمان شروع بی‌حسی و طول مدت بی‌حسی در نواحی دنبه، مقعد، پرینه، فرج و ناحیه داخلی ران‌ها با تست سوزن بررسی شد. علایم حیاتی قبل و در زمان‌های ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه، پس از تزریق اپیدورال ثبت شد، همچنین در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه نوار قلبی، درصد اشباع اکسیژن شریانی و نمونه خون وریدی از تمام گوسفندان اخذ گردید. زمان شروع بی‌حسی و طول مدت زمان بی‌حسی در گروه دیکلوفناک سدیم نسبت به دو گروه دیگر به طور معنی‌داری به ترتیب طولانی‌تر و کوتاه‌تر بود ( $P < 0/05$ ). نتایج مطالعه حاضر نشان داد دیکلوفناک سدیم همراه با لیدوکائین کیفیت بی‌حسی اپیدورال در گوسفند را افزایش می‌دهد و اثر منفی روی مولفه‌های نوار قلبی و غلظت اکسیژن اشباع شریانی ندارد، اما موجب کاهش غلظت هماتوکریت، تعداد گلبول‌های قرمز و گلبول‌های سفید خون می‌شود، بنابراین به کارگیری دیکلوفناک سدیم در بی‌حسی اپیدورال توأم با لیدوکائین یا منفرد در گوسفند توصیه نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: بی‌حسی اپیدورال، گوسفند، هماتولوژی، الکتروکاردیوگرافی.

### مقدمه

چشم‌گیری مواجهه شد، اما در اواخر دهه ۸۰ میلادی با تشخیص اثرات القای بی‌دردی بسیاری از داروها بر روی طناب نخاعی استفاده از این روش بی‌حسی از سوی پزشکان و دامپزشکان با استقبال بیشتری مواجه شد (۴، ۵ و ۶). لیدوکائین رایج‌ترین داروی بی‌حسی موضعی برای بی‌حسی اپیدورال است؛ چرا که دارای شروع اثر سریع، طول اثر متوسط و مسمومیت نسبتاً پایینی است (۷)، ممکن است طول دوره بی‌حسی ناشی از لیدوکائین برای تعدادی از فرآیندهای تشخیصی-درمانی کافی نباشد و نیاز به دوز مجدد داشته باشد که در این صورت خطرات بروز عدم تعادل، زمین‌گیری و مسمومیت را می‌تواند به دنبال داشته باشد (۸)؛ بدین منظور برای جلوگیری از مصرف

بی‌حسی ناحیه‌ای و موضعی منجر به فقدان حس در بخش مورد بی‌حسی از طریق بلوک انتقال ایمپالس‌های عصبی بین بخش مورد نظر در بدن و سیستم عصبی مرکزی می‌شود و در این شرایط دام کاملاً هشیار است (۱، ۲ و ۳). بی‌حسی اپیدورال یک روش بلوک مرکزی neuraxial است که در دام‌های بزرگ به منظور رهیافت‌های تشخیصی و درمانی در اختلالات تولید مثلی و اصلاح پرولاپس واژن یا رکتوم از آن استفاده می‌شود. این روش از دهه ۵۰ میلادی در آمریکای شمالی و اروپا به کار گرفته شد؛ اگرچه با ابداع فنون جدیدتر، تجهیزات پیشرفته‌تر و رهیافت‌های ایمن‌تر استفاده از این روش در ادامه با کاهش



گرفته شد. با مراجعه به مزرعه تحقیقاتی دانشکده کشاورزی دانشگاه لرستان ۱۸ راس گوسفند ماده غیر آبستن سالم بر اساس تاریخچه، معاینات فیزیکی و بررسی تابلوی خونی انتخاب و پس از وزن‌کشی با ترازوی دیجیتال، تعیین سن با توجه به فرمول دندان (۱۸) و تعیین امتیاز وضعیت بدنی (براساس نمره بندی ۵-۰) وارد مطالعه شدند. گوسفندان به صورت تصادفی در یکی از سه گروه ۶ راسی شامل: ۱) لیدوکائین (۵ mg/kg)، لیدوکائین ۲٪ (انستیتو پاستور، ایران)، ۲) دیکلوفناک سدیم (۵ mg/kg، BIODIC 5%، BIOVET Pharmaceutical، Vietnam، Company) و ۳) لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (۵ mg/kg × ۲٪، لیدوکائین ۵ mg/kg، دیکلوفناک سدیم ۵٪) قرار گرفتند. pH داروهای استفاده شده به صورت منفرد و پس از ترکیب با ۳ تکرار با pH متر دیجیتال رومیزی (SevenCompact S220، Mettler Toledo، Switzerland) اندازه‌گیری و ثبت گردید.

قبل از آغاز مطالعه، گوسفندان به داخل سالنی سرپوشیده و مجزا انتقال داده شدند و پس از ۳۰ دقیقه استراحت علایم حیاتی (دمای مقعدی، تعداد تنفس، تعداد حرکات شکمبه و ضربان قلب) و درصد اشباع اکسیژن شریانی با پالس اکسی‌متر (Shanghi International holding Corp, GMBH, China) ثبت گردید و سپس به منظور ثبت فعالیت الکتریکی قلب از دستگاه الکتروکاردیوگرام (KENZ Cardico, 302, Germany) با استفاده از اشتقاق قاعده‌ای رأسی (Base-Apex)، استفاده شد. در ادامه نمونه خون وریدی از هر دام اخذ شده و به درون لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد (EDTA-K<sub>2</sub>)، تجهیز گستر، تهران، ایران) و فاقد ماده ضد انعقاد (Plain tube، London, UK) منتقل شد. پس از شناسایی فضای بین مهره‌ای شماره یک و دو دمی، پوشش خارجی در این ناحیه تراشیده و به روش جراحی با استفاده از بتادین ۱۰ درصد (بهسادین، اراک، ایران) موضع ضد عفونی و استریل شد. پس از مقید سازی دام در حالت ایستاده، سوزن شماره G18 به طول ۳/۸ سانتی‌متر در فضای اپیدورال وارد شد و به منظور ارزیابی جای‌گذاری صحیح سوزن تست انداختن قطره (hanging drop method) و یا عدم مقاومت حین تزریق بررسی شد. در ادامه با اریب کردن

دوز مجدد لیدوکائین، داروهای مختلفی از جمله بی‌حس‌کننده‌های موضعی، آلفا-دو (α<sub>2</sub>) آگونیست‌ها، داروهای ضد التهاب (استروئیدی و غیر استروئیدی) و کتامین در مطالعات برای بررسی اثرات آن‌ها در بی‌حسی اپیدورال استفاده شده است (۱، ۲، ۹، ۱۰ و ۱۱).

از جمله داروهایی که اخیراً در ترکیب با لیدوکائین در بی‌حسی اپیدورال مورد پژوهش قرار گرفته‌اند، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) هستند (۳). NSAIDها به عنوان ضد التهاب، ضد درد و ضد تب‌های قدرتمندی شناخته شده هستند. مطالعات و شواهد تجربی اخیر نشان می‌دهد که آثار قدرتمند و مرکزی این دسته دارویی بر درد وابسته یا غیر وابسته به نقش ضد التهابی این داروهاست (۱۲). NSAIDها با جلوگیری از ترشح آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) و تولید پروستاگلاندین‌ها باعث کاهش فعالیت‌های دردناک (nociceptive) پیرامونی شده و حساسیت رشته‌های عصبی اوران (afferent) نسبت به برادی‌کینین (bradykinin) و پیش ماده (P substance) را به حداقل می‌رساند (۱۳)؛ علاوه بر آن پژوهش‌های تجربی ثابت کرده که تجویز نخاعی (intrathecal) این دسته دارویی در انسان و حیوانات اثربخشی بالاتری در مقایسه با روش تجویز عمومی دارو دارد (۴، ۱۴، ۱۵، ۱۶ و ۱۷). دیکلوفناک سدیم یک داروی غیر مخدر از دسته ضد التهاب‌های غیر استروئیدی است که التهاب و درد را کاهش می‌دهد. تاکنون هیچ پژوهشی در دامپزشکی اثرات لیدوکائین در ترکیب با دیکلوفناک سدیم را در بی‌حسی اپیدورال بررسی نکرده است، همچنین اطلاعات محدودی راجع به ترکیب NSAIDها با لیدوکائین در بی‌حسی اپیدورال وجود دارد، بنابر این هدف از این پژوهش بررسی و مقایسه بی‌دردی و اثرات جانبی این داروها روی علایم حیاتی برخی فراسنجه‌های هماتوبیوشیمیایی و مولفه‌های الکتروکاردیوگرافی در گوسفندان نژاد لری است.

## مواد و روش کار

تمامی مراحل پژوهش حاضر به تایید گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان رسید (LU-9311511041-20) و کلیه دستورالعمل‌های مربوط به رعایت اخلاق در پژوهش‌های تجربی بر حیوانات در نظر

علائم حیاتی، فراسنجه‌های هماتوبیوشیمیایی و مولفه‌های الکتروکاردیوگرام در بین تیمارهای مورد مطالعه در زمان‌های متفاوت بررسی گردید. در این روش، ابتدا از آزمون Levenes برای بررسی هم‌قواری واریانس تیمارها استفاده و در ادامه آزمون کرویت (Sphericity) انجام شد و نتایج آن بر اساس دو آزمون Green house و Huynh-Feldt ارزیابی گردید. زمان آغاز و دوره بی‌حسی اپیدورال مابین دام‌های یک گروه با آزمون paired sample-t و مابین گروه‌های مورد مطالعه با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) همراه با آزمون تعقیبی Bonferroni بررسی شد. در تمامی آزمون‌ها سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین و انحراف معیار pH داروهای مورد استفاده در این پژوهش برای لیدوکائین، دیکلوفناک سدیم و ترکیب لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم به ترتیب برابر با  $7.11 \pm 0.07$ ،  $7.68 \pm 0.12$  و  $7.27 \pm 0.11$  بود. پس از سانتریفیوژ هیچ‌گونه تغییر رنگ، کدورت و رسوب فیزیکی در خصوص ترکیب لیدوکائین-دیکلوفناک مشاهده نشد. میانگین و انحراف معیار وزن، امتیاز وضعیت بدنی و سن گوسفندان در مطالعه حاضر به ترتیب برابر با  $53.00 \pm 5.87$  کیلوگرم،  $3.00 \pm 0.4$  و  $3.24 \pm 0.6$  سال بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر سن، وزن و امتیاز وضعیت بدنی دیده نشد ( $P > 0.05$ ). گوسفندان همه گروه‌های مورد مطالعه به خوبی بی‌حسی اپیدورال را تحمل کردند و هیچ موردی از واکنش ناخواسته، آلرژیک و یا صدمات فیزیکی-عصبی متعاقب تزریق داروهای مذکور مشاهده نشد.

در بررسی شروع بی‌حسی دنبه مشخص شد که در گروه دیکلوفناک سدیم با تأخیر معنی‌داری نسبت به سایر گروه‌ها شروع می‌شود ( $P < 0.05$ )، همچنین در مقایسه طول دوره بی‌حسی دنبه، مدت زمان بی‌حسی دنبه در گروه دیکلوفناک سدیم به طرز معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود ( $P < 0.05$ ). به ترتیب در گروه‌های لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم، لیدوکائین و دیکلوفناک سدیم شروع بی‌حسی ناحیه مقعد سریع‌تر و دوره بی‌حسی

سوزن به سمت قدام، تمام دارو به صورت آهسته و در مدت زمان حدود ۳۰ ثانیه تزریق گردید. بعد از تزریق اپیدورال برای تعیین زمان شروع بی‌حسی در دنبه، مقعد، پرینه، فرج و ناحیه داخلی ران‌ها هر ۳۰ ثانیه یک بار و برای تعیین طول بی‌حسی هر ۲ دقیقه یک بار، تست سوزن انجام می‌گرفت. برای بررسی کیفیت بی‌حسی از تست سوزن و تخریش سطح پوست (عمق عضلانی  $> 1$  سانتی متر) با سوزن شماره G25 (۲ الی ۳ بار تکرار در هر موضع) استفاده گردید. در ادامه ضربان قلب، تعداد تنفس، حرکات شکمبه و دمای مقعدی در زمان‌های ۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز اپیدورال ثبت شد، علاوه بر آن در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تجویز اپیدورال نوار قلبی، درصد اشباع اکسیژن شریانی و نمونه خون وریدی از تمام گوسفندان اخذ گردید.

نمونه‌های خون در کنار یخ به آزمایشگاه منتقل و بلافاصله با دستگاه خودکار شمارشگر سلولی (NIHON KOHDEN, Celtec  $\alpha$  VET MEK-6550, Tokyo, Japan) مقادیر تام گلبول‌های سفید (WBC)، گلبول‌های قرمز (RBC)، هماتوکریت (PCV) و هموگلوبین (Hb) اندازه‌گیری شد، سپس گسترش خونی روی لام تهیه شد و پس از تثبیت و رنگ آمیزی در زیر میکروسکوپ نوری با لنز ۱۰۰ آغشته به روغن ایمرسیون مشاهده و شمارش تفریقی گلبول‌های سفید انجام شد. پس از سانتریفیوژ لوله‌های حاوی خون فاقد ماده ضد انعقاد در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه (ROTOFIX 32A, Hettich, Germany)، سرم جدا شد و به درون میکروتیوب انتقال یافت. غلظت سرمی گلوکز (پارس آزمون، تهران، ایران) و کورتیزول (Competitive ELISA, Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, USA) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت سنجیده شد.

توزیع داده‌های حاصل از این پژوهش با آزمون Kruskal-Wallis در نرم افزار آماری MedCalc (Ver. 19.2, Ostend, Belgium) بررسی شد. داده‌هایی که توزیع نرمال داشتند بر حسب میانگین و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی (confidence interval) از میانگین  $\pm$  انحراف معیار و داده‌هایی که فاقد توزیع نرمال بودند بر حسب میانه و دامنه میان چارکی بیان شدند. در ادامه با آزمون‌های Duncan و Repeated measure ANOVA تغییرات



فرج گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم سریع‌ترین شروع بی‌حسی و طولانی‌ترین بازه زمانی را ثبت کرد و از این نظر با سایر گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ ).

نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد تأثیر گذر زمان بر حجم گلبول‌های قرمز معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ) و تغییرات حجم گلبول‌های قرمز در گروه دیکلوفناک سدیم به صورت افزایشی و در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم به صورت کاهش‌ی بود. در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم با گذر زمان از حجم PCV کاسته شد و بین فاکتور زمان و تأثیر تزریق دارو ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0.05$ ), اما در خصوص غلظت هموگلوبین نه تنها تغییری در خصوص اثر تزریق دارو دیده نشد، بلکه گذر زمان نیز اثر معنی‌داری روی غلظت هموگلوبین نداشت ( $P > 0.05$ ). پژوهش حاضر مشخص کرد با گذر زمان تغییراتی در حجم تام گلبول‌های سفید دیده می‌شود که این تغییر در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم کاهش‌ی بود ( $P < 0.05$ ). شمارش تفریقی گلبول‌های سفید نیز نشان داد که کاهش حجم معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های باند در تمامی گروه‌های مطالعه دیده شد، اما در خصوص حجم ائوزینوفیل، لمفوسیت و نوتروفیل‌های سگمانته این تغییرات معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ).

حسی طولانی‌تر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ), همچنین در خصوص زمان آغاز بی‌حسی ناحیه پرینه، بین همه گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0.05$ ) و ترتیب شروع آن بدین صورت بود که بی‌حسی ابتدا در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (دقیقه  $4/83 \pm 0/75$ ), سپس در گروه لیدوکائین (دقیقه  $7/83 \pm 1/17$ ) و در نهایت گروه دیکلوفناک سدیم (دقیقه  $17/17 \pm 2/14$ ) رخ داد؛ اگرچه طولانی‌ترین زمان بی‌حسی ناحیه پرینه نیز مربوط به گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (دقیقه  $83/67 \pm 4/32$ ) بود، اما از این حیث اختلاف آماری معنی‌داری نبود ( $P > 0.05$ ). نتایج نشان داد تنها در گروه دیکلوفناک سدیم عدم تعادل دیده نشد، اما در دیگر گروه‌های مورد مطالعه این یافته رویت گردید که در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم شدیدتر از گروه لیدوکائین بود ( $P < 0.05$ ). علی‌رغم این که شروع بی‌حسی ناحیه ران در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (دقیقه  $11/00 \pm 1/26$ ) نسبت به گروه لیدوکائین (دقیقه  $13/67 \pm 1/63$ ) سریع‌تر بود، اما اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). طول دوره بی‌حسی ناحیه ران در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (دقیقه  $35/5 \pm 3/45$ ) به طور معنی‌داری طولانی‌تر از گروه لیدوکائین (دقیقه  $23/67 \pm 3/38$ ) بود ( $P < 0.05$ ), همچنین از نظر زمان آغاز و طول دوره بی‌حسی ناحیه

جدول ۱- درصد اکسیژن اشباع و غلظت فراسنجه‌های بیوشیمیایی در گروه‌های لیدوکائین، لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم و دیکلوفناک سدیم قبل و پس از تزریق اپیدورال

شاخص	گروه	زمان صفر	دقیقه ۳۰	دقیقه ۶۰	دقیقه ۱۲۰
SPO <sub>2</sub> (%)	لیدوکائین	83/67 ± 5/12	84/1 ± 4/33	86/83 ± 4/02	89/67 ± 4/50
	دیکلوفناک	83/5 ± 10/56	81/17 ± 7/86	85/5 ± 7/37	74/17 ± 7/02
	لیدوکائین - دیکلوفناک	72/67 ± 13/00	73/5 ± 12/80	72 ± 11/52	73/33 ± 12/45
گلوکز (mg/dl)	لیدوکائین	87/67 ± 7/47	97/5 ± 12/01 <sup>a</sup>	105 ± 9/00 <sup>a</sup>	108/33 ± 7/76 <sup>a</sup>
	دیکلوفناک	87/1 ± 9/76	81/2 ± 10/85 <sup>b</sup>	87/67 ± 6/92 <sup>b</sup>	83/5 ± 5/32 <sup>b</sup>
	لیدوکائین - دیکلوفناک	89/1 ± 8/54	86/5 ± 10/8 <sup>b</sup>	88/3 ± 13/36 <sup>b</sup>	92/17 ± 10/68 <sup>b</sup>
کورتیزول (nmol/L)	لیدوکائین	6/45 ± 0/28	6/82 ± 1/16	6/21 ± 0/29	5/59 ± 0/11
	دیکلوفناک	6/62 ± 0/73	5/53 ± 0/23	5/02 ± 0/08	5/42 ± 0/12
	لیدوکائین - دیکلوفناک	6/13 ± 0/05	5/93 ± 1/19	5/62 ± 0/22	5/73 ± 1/06

مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

حروف متفاوت اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر از نظر گروه مورد مطالعه دارند ( $P \leq 0.05$ ).

جدول ۲- مقادیر فراسنجه‌های هماتولوژیکی در گروه‌های لیدوکائین، لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم و دیکلوفناک سدیم قبل و پس از تزریق اپیدورال

شاخص	گروه	زمان صفر	دقیقه ۳۰	دقیقه ۶۰	دقیقه ۱۲۰
گلبول قرمز ( $10^6/\mu\text{l}$ )	لیدوکائین	۸/۶۵±۱/۲۷	۸/۴۶±۱/۱۹	۷/۷۸±۰/۷۸ <sup>b</sup>	۸/۳۶±۱/۲۳ <sup>a</sup>
	دیکلوفناک	۸/۶۱±۱/۱۷	۸/۸۲±۰/۹۴	۹/۷۶±۲/۵۸ <sup>b</sup>	۸/۶۳±۱/۱۵ <sup>b</sup>
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۱۳/۴۴±۳/۲۳	۱۱/۸۹±۲/۰۴ <sup>a</sup>	۱۱/۴۲±۲/۱ <sup>a</sup>	۱۰/۴۹±۱/۹۴ <sup>c</sup>
گلبول سفید ( $10^3/\mu\text{l}$ )	لیدوکائین	۱۵/۱۲±۵/۴۴	۱۵/۰۳±۴/۴۱ <sup>b</sup>	۱۵/۶۷±۴/۴۳ <sup>b</sup>	۱۴/۸۲±۴/۶۲ <sup>b</sup>
	دیکلوفناک	۱۴/۲۳±۵/۳۱	۱۵/۱±۵/۰ <sup>b</sup>	۱۵/۹۹±۵/۷۱ <sup>b</sup>	۱۴/۵±۴/۴۵ <sup>b</sup>
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۲۶/۶۷±۱۳/۵۰	۲۵/۱۷±۱۱/۷۳ <sup>a</sup>	۲۲/۶۵±۱۰/۲۳ <sup>a</sup>	۱۹/۸۲±۱۰/۰ <sup>a</sup>
PCV (%)	لیدوکائین	۲۵/۲۳±۲/۵۲	۲۴/۷۹±۲/۹۴ <sup>b</sup>	۲۵/۷۸±۰/۷ <sup>b</sup>	۲۴/۴۸±۲/۷۳ <sup>b</sup>
	دیکلوفناک	۲۴/۹۸±۲/۲۱	۲۵/۷۵±۱/۸۲ <sup>b</sup>	۲۵/۷±۲/۸۱ <sup>b</sup>	۲۵/۲±۲/۸۵ <sup>a</sup>
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۳۸/۷۲±۸/۷۹	۳۸/۵۶±۴/۲۹ <sup>a</sup>	۳۲/۲±۴/۲۲ <sup>a</sup>	۲۹/۷±۴/۳۳ <sup>b</sup>
اُتوزینوفیل (/.)	لیدوکائین	۰/۱۳±۰/۰۹	۰/۱۸±۰/۰۱	۰/۱۴±۰/۰۶	۰/۱۳±۰/۰۱
	دیکلوفناک	۰/۱۲±۰/۰۷	۰/۱۱±۰/۰۱	۰/۱۵±۰/۰۱	۰/۱۵±۰/۰۱
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۰/۱۶±۰/۰۷	۰/۱۲±۰/۰۶۴	۰/۰۸±۰/۰۴۶	۰/۰۷±۰/۰۴
لنفوسیت (/.)	لیدوکائین	۰/۲۴±۰/۱۰	۰/۲۸±۰/۱۵	۰/۲۷±۰/۱۵	۰/۳۰±۰/۱۲
	دیکلوفناک	۰/۲۱±۰/۰۷	۰/۳۲±۰/۰۷	۰/۲۵±۰/۰۱	۰/۳۱±۰/۰۹
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۰/۱۹±۰/۰۹	۰/۲۴±۰/۱۳	۰/۳۱±۰/۱۶	۰/۲۵±۰/۰۷
مونوسیت (/.)	لیدوکائین	۰/۱۹±۰/۰۹	۰/۱۸±۰/۱۶	۰/۱۲±۰/۰۳	۰/۱۱±۰/۰۷
	دیکلوفناک	۰/۱۸±۰/۰۶	۰/۰۹±۰/۰۵	۰/۱۱±۰/۰۴	۰/۱±۰/۰۸
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۰/۱۱±۰/۰۴	۰/۱۲±۰/۰۵	۰/۱±۰/۰۸	۰/۰۹±۰/۰۴
نوتروفیل باند (/.)	لیدوکائین	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۳±۰/۰۲	۰/۰۵±۰/۰۲	۰/۰۲۳±۰/۰۲۳
	دیکلوفناک	۰/۰۱±۰/۰۲	۰/۰۲±۰/۰۲	۰/۰۰۶±۰/۰۱	-
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۰/۰۱±۰/۰۲	۰/۰۰۳±۰/۰۱	۰/۰۰۶±۰/۰۲	-
نوتروفیل سگمانته (/.)	لیدوکائین	۰/۴۲±۰/۰۱	۰/۴±۰/۰۱۰	۰/۴۳±۰/۱۷	۰/۴۳±۰/۱۴
	دیکلوفناک	۰/۴۹±۰/۰۱	۰/۴۶±۰/۰۲	۰/۵±۰/۱۵	۰/۴۴±۰/۰۱
	لیدوکائین-دیکلوفناک	۰/۵۳±۰/۰۱	۰/۵۱±۰/۱۵	۰/۴۵±۰/۱۹	۰/۵۶±۰/۰۹

مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

حروف متفاوت اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر از نظر گروه مورد مطالعه دارند ( $P < 0.05$ ).

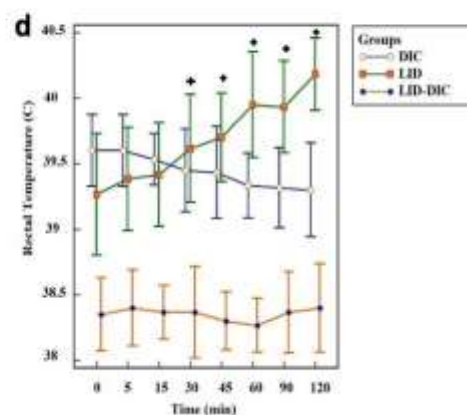
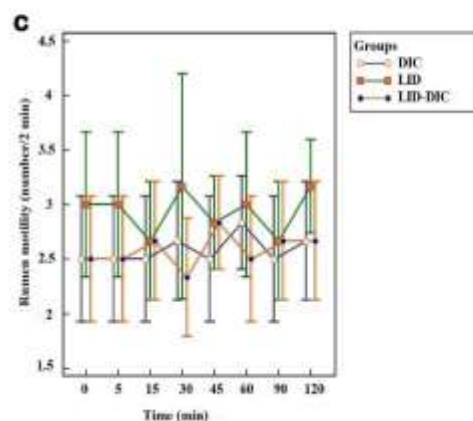
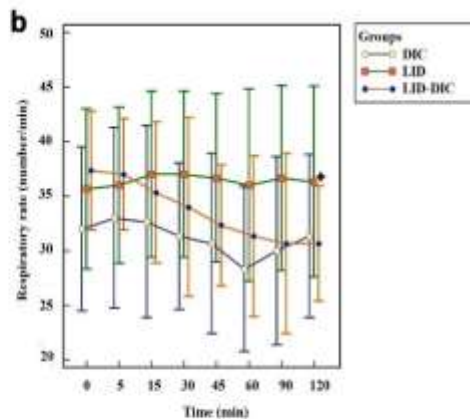
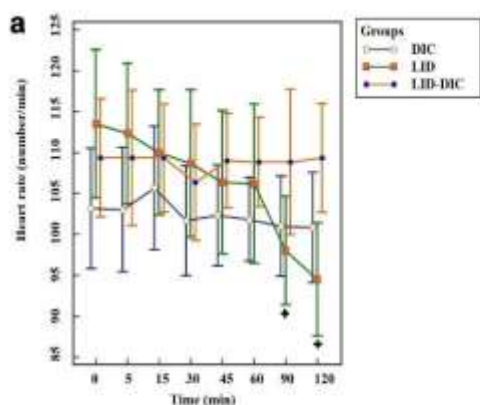
غلظت اکسیژن اشباع معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱)، همچنین نتایج نشان داد با وجود این که غلظت کورتیزول در گوسفندان گروه دیکلوفناک سدیم ۳۰ ( $5.53 \pm 0.23$ ) نانومول در لیتر) و ۶۰ ( $5.02 \pm 0.08$ ) نانومول در لیتر) دقیقه پس از تزریق کمتر از سایر گروه‌ها بود، اما اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ ).

همان‌طور که در نمودار ۲a دیده می‌شود در گروه لیدوکائین با گذر زمان تعداد ضربان قلب کاهش معنی

در گروه لیدوکائین، گذر زمان باعث افزایش معنی‌دار در غلظت گلوکز ( $P < 0.05$ ) شد، اما در دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری رویت نشد ( $P > 0.05$ ). تغییرات غلظت کورتیزول نیز نشان داد در گروه‌های لیدوکائین و لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم، افزایش معنی‌داری ایجاد می‌شود ( $P < 0.05$ )، اما در گروه دیکلوفناک سدیم؛ اگرچه با افزایش غلظت همراه بود، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ). تأثیر گذر زمان و دارو نیز بر

تأثیر دارو و گذر زمان در بین گروه‌های مختلف وجود نداشت ( $P > 0.05$ )، همچنین گذر زمان بر دمای مقعدی تأثیر معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) داشت و در گروه لیدوکائین، افزایش دمای مقعدی و در گروه دیکلوفناک سدیم، کاهش معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) دمای مقعدی ثبت گردید (نمودار ۲d).

داری یافت ( $P < 0.05$ )، ولی در سایر گروه‌ها تغییری دیده نشد ( $P > 0.05$ ). در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم، تأثیر گذر زمان بر تعداد تنفس معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ) بدین صورت که با گذشت زمان تعداد حرکات تنفسی کاهش می‌یافت (نمودار ۲b). در مورد حرکات شکمبه (نمودار ۳c) هیچ اختلاف آماری معنی‌داری از نظر



**نمودار ۱-** تغییرات مربوط به تعداد ضربان قلب (a)، تعداد تنفس (b)، حرکات شکمبه (c) و دمای مقعدی (d) قبل (۰) و پس از تزریق اپیدورال (۵، ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه) لیدوکائین (LID؛ دایره توپر نارنجی و خطوط سبز رنگ) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، دیکلوفناک سدیم (DIC؛ دایره‌های تو خالی و خطوط آبی رنگ) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم (LID-DIC؛ دایره‌های توپر آبی رنگ و خطوط زرد رنگ) با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم. نماد ستاره نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ بین گروه لیدوکائین با سایر گروه‌ها در واحد زمان دارد.

RS، QS و QRS نیز اختلاف آماری از نظر طول و دامنه در بین گروه‌های مورد بررسی دیده نشد ( $P > 0.05$ ). از نظر دامنه و طول فواصل R-R، Q-T، R-Q و P-R هیچ اختلاف آماری در بین گروه‌های مختلف وجود نداشت ( $P > 0.05$ )، اما نتایج آزمون آماری نشان داد با گذر زمان تغییر در دامنه فواصل P-R معنی‌دار نیست ( $P > 0.05$ ). در مورد

نتایج بررسی فعالیت الکتریکی قلب و آریتمی‌ها در شکل ۱ قابل مشاهده است. نوع داروی مورد استفاده و گذر زمان روی دامنه امواج P و T تأثیر معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ )، همچنین نتایج نشان داد که هیچ اختلاف آماری بین گروه‌های مختلف در مورد طول امواج P، Q، R، S و T وجود ندارد ( $P > 0.05$ ). در بررسی کمپلکس‌های

دیده شد که فراوانی آن در بین گروه‌ها اختلاف آماری نداشت ( $P > 0.05$ ). تمامی آریتمی‌های مشاهده شده از نوع فیزیولوژیک بود و آریتمی‌های سینوسی، پیش‌آهنگ سرگردان (Wandering Pacemaker)، تاکی کاردی سینوسی و نوسانات الکتریکی (Electrical Alternance) در تمامی گروه‌ها دیده شد (شکل ۱)، اما ۶۰ دقیقه پس از تزریق داروی دیکلوفناک سدیم یا ترکیب لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم از تعداد این آریتمی‌ها کاسته و یا به طور کامل از بین رفتند در حالی که در گروه لیدوکائین تغییری دیده نشد.

فاصله Q-T نیز؛ اگرچه گروه‌بندی و زمان به تنهایی اثری نداشتند، اما تداخل زمان×گروه اثر معنی‌داری داشت ( $P < 0.05$ ). در ارزیابی مولفه‌های S-T و T-P نیز هیچ گونه اختلاف آماری در واحد زمان و در مقایسه گروهی دیده نشد ( $P > 0.05$ )، اما تغییرات شدیدی روی قطعات S-T و P-P در گوسفندان گروه لیدوکائین دیده شد.

ارزیابی مورفولوژی امواج نیز نشان داد در گروه دیکلوفناک سدیم، فراوانی امواج T دو قله‌ای کمتر از سایر گروه‌ها بود، اما در مورد موج P در تمامی گروه‌ها به صورت تک قله‌ای مثبت و دو قله‌ای مثبت-مثبت یا منفی-مثبت



**شکل ۱-** بررسی انواع آریتمی در گوسفندان گروه لیدوکائین با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم (a)، لیدوکائین با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم-دیکلوفناک سدیم با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم (b) و دیکلوفناک سدیم با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم (c) در زمان ۶۰ دقیقه پس از تزریق اپیدورال. سمبل‌های متفاوت نشان دهنده وجود نوسانات الکتریکی (دایره توپر)، پیش‌آهنگ سرگردان (ستاره) و آریتمی سینوسی (پیکان) است. ضمناً نوار قلبی مربوط به گروه لیدوکائین دچار تاکی کاردی سینوسی نیز است. (اشتقاق قاعده-ای-راسی، سرعت ۲۵ میلی‌متر بر ثانیه و حساسیت ۱۰ میلی‌ولت به ازای هر میلی‌متر)

## بحث

با توجه به این که القای بی‌هوشی عمومی در نشخوارکنندگان چندان کار ساده ای نیست و علاوه بر هزینه بر بودن با خطراتی از قبیل فلجی اندام، نفخ، آسپیراسیون مواد غذایی به دستگاه تنفسی، پنومونی استنشاقی و خفگی می‌تواند همراه باشد، در نتیجه به دلیل ساده و کم هزینه بودن، قابلیت به کارگیری در دام ایستاده و توانایی مناسب در کنترل درد نواحی خلفی مثل مقعد، فرج، پرینه، دم، کارتیه‌های خلفی، ناحیه تناسلی در دام-های نر بی‌حسی‌های ناحیه‌ای و موضعی نسبت به بی‌هوشی عمومی همواره ارجحیت داشته است (۱، ۳، ۱۹).

Bigham و همکاران در سال ۲۰۰۹ به دنبال تجویز اپیدورال ترکیب لیدوکائین-آب مقطر (۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲ درصد به ازای هر ۷ کیلوگرم + ۱ میلی‌لیتر آب مقطر)، ترکیب لیدوکائین-منیزیم سولفات (۱ میلی‌لیتر لیدوکائین ۲ درصد به ازای هر ۷ کیلوگرم + ۱ میلی‌لیتر سولفات منیزیم ۱۰ درصد) در بز به این نتیجه رسیدند که زمان شروع بی‌حسی در گروه ترکیب لیدوکائین-منیزیم سولفات به طور معنی‌داری طولانی‌تر از ترکیب لیدوکائین-آب مقطر بود، همچنین ترکیب لیدوکائین-منیزیم سولفات طول دوره بی‌حسی طولانی‌تری نسبت به ترکیب لیدوکائین-آب مقطر داشت (۹). Torad و همکاران در سال ۲۰۱۶ با بررسی تزریق اپیدورال لیدوکائین (۰/۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، نالبوفین (۰/۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و ترکیب لیدوکائین (۰/۱۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)-نالبوفین (۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) در الاغ به این نتیجه رسیدند که شروع بی‌حسی لیدوکائین خیلی سریع‌تر از ترکیب لیدوکائین-نالبوفین و نالبوفین بود (۱۶)، همچنین طول دوره بی‌حسی در گروه نالبوفین نسبت به گروه ترکیب لیدوکائین-نالبوفین و لیدوکائین به طور معنی‌داری بیشتر بود و میزان عدم تعادل در گروه ترکیب لیدوکائین-نالبوفین و لیدوکائین متوسط بود. در مطالعه دیگری Habibian و همکاران در سال ۲۰۱۱ در بررسی اثرات بی‌دردی لیدوکائین (۲/۸۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، ترامادول (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و

ترکیب لیدوکائین-ترامادول روی بره‌ها نشان دادند که طول دوره بی‌حسی در گروه ترامادول نسبت به گروه لیدوکائین و ترکیب لیدوکائین-ترامادول به طور معنی‌داری بیشتر و طول دوره بی‌حسی ترکیب لیدوکائین-ترامادول طولانی‌تر از لیدوکائین بود (۲۰). در طی مطالعه Shokry و همکاران در سال ۲۰۱۸ روی اثرات بی‌دردی و تسکینی تزریق اپیدورال لیدوکائین (۰/۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، زایلازین (۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و ترکیب لیدوکائین-زایلازین در گاو میش رودخانه‌ای مشخص شد که شروع بی‌حسی در گروه لیدوکائین سریع‌تر از لیدوکائین-زایلازین و زایلازین است، اما دوره زمانی بی‌حسی در گروه لیدوکائین-زایلازین طولانی‌تر از سایر گروه‌ها بود (۶). Imani Rastabi و همکاران در سال ۲۰۱۸ با مطالعه بر اثرات تزریق اپیدورال لیدوکائین (۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، دگزامتازون (۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، ترکیب لیدوکائین-دگزامتازون و ترکیب لیدوکائین-اپی نفرین (۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم) در گاو، به این نتیجه رسیدند که بی‌حسی موضعی در گروه دگزامتازون دیده نمی‌شود و از نظر زمان شروع بی‌حسی بین گروه‌ها (لیدوکائین-اپی نفرین و لیدوکائین-دگزامتازون) تفاوتی نداشت. این پژوهش نشان داد طول فلجی دم و بی‌دردی مقعد، پرینه، فرج و سطح داخلی ران‌ها در گروه لیدوکائین-دگزامتازون به طور معنی‌داری طولانی‌تر از لیدوکائین بود (۵). Samimi و همکاران در سال ۲۰۱۹ دریافتند که از نظر زمان شروع و طول دوره فلجی دم و بی‌دردی پرینه بین گوساله شترهای گروه‌های لیدوکائین (۰/۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)، دتومیدین (در دو دوز ۲۵ یا ۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم) و ترکیب لیدوکائین (۰/۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم)-دتومیدین (۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم) پس از تزریق اپیدورال اختلافی وجود ندارد، اما گوساله‌هایی که ترکیب لیدوکائین-دتومیدین را دریافت کرده بودند، دارای تسکین طولانی‌تر و بی‌دردی پرینه بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها بودند (۱۱). Safari-nikroo و همکاران در سال ۲۰۲۰ با بررسی اثرات بی‌دردی ناشی از تزریق اپیدورال لیدوکائین (۰/۲۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) به



می تواند نتیجه بسط عروقی و یا جابجایی مایعات از بخش خارج عروقی به داخل عروقی باشد (۲۲، ۲۳). تعداد گلبول های قرمز در گروه دیکلوفناک افزایش یافت، اما در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم، با کاهش همراه بود. این اتفاق می تواند نتیجه انقباض طحال بر اثر افزایش فعالیت سمپاتیکی در گروه دیکلوفناک باشد و علت کاهش آن در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم بر اثر کاهش فعالیت سمپاتیکی و مهاجرت گلبول های قرمز به بخش های ذخیره ای مانند طحال باشد؛ اگرچه برخی از مطالعات خلاف این یافته را نشان داده و علت آن را کاهش خون سازی به دنبال مصرف دیکلوفناک سدیم در انسان دانسته اند (۲۴)، همچنین افزایش تعداد مونوسیت های خون گوسفندان در این پژوهش می تواند به دلیل القای گرانولوسیتوز به دنبال مصرف دیکلوفناک سدیم به علت فعالیت متابولیکی واسطه های واکنشی ناشی از شکل گیری آنزیم میلوپراکسیداز در نوتروفیل های فعال شده باشد (۲۵). Odette و همکاران در سال ۲۰۱۳ در طی بررسی بی دردی ناشی از تزریق اپیدورال بویی واکائین (۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، بویی واکائین-مورفین (۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، بویی واکائین-دکس متومیدین (۴ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم) در جراحی ارتوپدی لگن در سگ ها به این نتایج دست یافتند که استفاده از داروهای آگونیست گیرنده آلفا-دو موجب دهیدراتاسیون تحت بالینی و هیپوولمی می شود که متعاقب آن افزایش متوسط PCV را به دنبال دارد (۲۶). در پژوهش حاضر در گروه لیدوکائین با گذر زمان افزایش غلظت گلوکز و کورتیزول خون مشاهده شد. پژوهش ها نشان داده که افزایش غلظت گلوکز و کورتیزول به عنوان اندیس های وجود درد و استرس شناخته شده که به دنبال اثر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیوی (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) سبب آزادسازی هورمون ACTH و کاتکولامین ها می شود که این تغییرات منتج به تسهیل تولید گلوکز در کبد می گردد (۲۷). مطالعه Safari-nikroo و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان داد استفاده از متامیزول سدیم و ملوکسیکام به صورت منفرد و یا در ترکیب با لیدوکائین اثر سوئی بر فراسنجه های هماتولوژیکی ندارد و در تضاد با نتایج پژوهش حاضر در خصوص دیکلوفناک سدیم بود (۲۱)،

صورت جداگانه یا در ترکیب با ملوکسیکام (۲۵/۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و متامیزول سدیم (۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) در گاو هلشتاین مشاهده کردند که لیدوکائین به تنهایی بی دردی مناسبی را از لحاظ میزان و طول دوره اثر ایجاد کرد، ولی در ترکیب با دو داروی ملوکسیکام و متامیزول سدیم اثرات بی حسی رضایت بخشی دیده نشد (۲۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد ترکیب دارویی لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم نه تنها باعث شروع سریع تر بی حسی مقعدی و طول دوره آن می شود، بلکه آغاز بی حسی ناحیه پرینه نیز در این گروه به طرز معنی داری سریع تر از دیگر گروه های مورد مطالعه است. در این خصوص نتایج ما از نظر طول دوره های بی حسی در توافق با برخی مطالعات است که در آن ها داروی لیدوکائین با داروهای دیگر ترکیب شده است (۲، ۸ و ۱۹)، اما در خصوص شروع بی حسی و بی دردی در تضاد با نتایج دیگر پژوهش هاست (۱۱). Lauretti و همکاران در سال ۱۹۹۸ در دو بیمار که در مرحله پایانی سرطان بودند با تزریق اپیدورال ترکیب دیکلوفناک سدیم (۷۵ میلی گرم) و مورفین (۵ میلی گرم) به صورت روزانه توانستند بی دردی قابل توجهی ایجاد کنند و نتایج این پژوهش موید اثرات بی دردی بالای دیکلوفناک سدیم در زمان تزریق اپیدورال است (۱۰). Kilci و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ به تاثیر تزریق تک دوز و یا ده دوز متوالی دیکلوفناک سدیم (۶ میکروگرم) به صورت نخاعی برای کنترل دردهای احشایی در موش پرداختند که نتایج آن ها نشان داد نه تنها باعث کنترل درد و بی دردی مطلوبی می شود، بلکه مقاومت نسبت به دارو نیز در دوزهای مکرر دیده نشد (۱۴).

بررسی اثرات فارماکوکینتیک دیکلوفناک سدیم متعاقب تزریق عضلانی و وریدی نشان داده که نیمه عمر دارو به دلیل برقراری سیکل روده ای-کبدی (enterohepatic circulation) کوتاه است و چون به وسیله صفا تراوش می شود، لذا روزانه باید ۲ الی ۳ مرتبه تزریق شود تا اثر بخشی لازم را بر شاخص های بیوشیمیایی و هماتولوژیکی داشته باشد (۲۲)، اما در پژوهش حاضر در گروه دیکلوفناک سدیم، افزایش تعداد گلبول های سفید در مقایسه با گروه لیدوکائین دیده شد. نتایج ما نشان داد حجم فشرده سلول های خونی و تعداد گلبول های سفید در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم کاهش می یابد که



کنونی را اثبات می‌کند در حالی که استرس ناشی از تزریق، دست‌کاری، نمونه‌گیری، تحریک عصب واگ و عدم تعادل الکترولیتی حین انجام پژوهش حاضر تغییراتی را در ریتم قلبی در زمان‌های مختلف ایجاد کرد (۲۷)، علاوه بر آن نتایج این پژوهش ثابت کرد که تزریق داروی دیکلوفناک سدیم به صورت اپیدورال با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از رخداد نوسانات شدید قطعات S-T و P-P در گوسفند جلوگیری می‌کند. Safari-Nikoo و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند تزریق اپیدورال ملوکسیکام و متامیزول سدیم در ترکیب با لیدوکائین در گاو اثری بر عملکرد قلبی، هدایت الکتریکی و آریتمی‌های قلبی ندارد که در توافق با نتایج پژوهش حاضر بر روی گوسفند است (۲۱). Odette و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز در یافته‌های الکتروکاردیوگرافی ثبت شده پس از تزریق اپیدورال بوپی‌واکائین به صورت منفرد یا در ترکیب با دکس‌مدتومیدین و مورفین در سگ، دریافتند که دپرس قلبی-عروقی، رفلکس برادی‌کاردی، آریتمی سینوسی و بلوک دهلیزی-بطنی صورت گرفت (۲۶)، اما در پژوهش صورت گرفته در گوسفند فقط آریتمی‌های فیزیولوژیک به دنبال تزریق اپیدورال دیکلوفناک سدیم، دیده شد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد نه تنها استفاده از ترکیب دارویی لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم، کیفیت بی‌حسی و دوره آن در ناحیه پرینه با وجود کاهش دوز لیدوکائین را افزایش می‌دهد، بلکه اثر منفی روی عملکرد الکتریکی قلب نداشته است، اما با توجه به آن که بر اساس نتایج پژوهش حاضر استفاده از دیکلوفناک سدیم به صورت اپیدورال با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش چشم‌گیری در غلظت هماتوکریت، تعداد گلبول‌های قرمز و گلبول‌های سفید خون می‌شود، بنابراین با توجه به این تغییرات ایجاد شده به کارگیری آن در بی‌حسی اپیدورال توأم با لیدوکائین توصیه نمی‌شود. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی از این دارو با دوز پایین‌تر و در ترکیب با داروهای آلفا-دو آگونیست استفاده شود و حتی می‌توان از گروه‌هایی با جمعیت بیشتر برای حصول نتایج و آنالیزهای آماری دقیق‌تر و بررسی فراسنجه‌های بیوشیمیایی گسترده‌تر استفاده کرد.

همچنین در پژوهش کنونی گذر زمان روی اکسیژن اشباع، تأثیرگذار نبود که در مطابقت با نتایج Condino و همکاران در سال ۲۰۱۰، در گوساله‌هاست (۲۸).

نتایج پژوهش‌ها در خصوص تأثیر رژیم‌های دارویی گوناگون به صورت اپیدورال بر روی علایم حیاتی در علفخواران بالغ متفاوت است. در تحقیق حاضر در گروه لیدوکائین کاهش ضربان قلب رخ داد که این یافته در مغایرت با دیگر مطالعات بود که ثبات و افزایش ضربان قلب را گزارش کرده‌اند (۱، ۲، ۸، ۱۹). در این پژوهش تعداد تنفس در گروه لیدوکائین-دیکلوفناک سدیم کاهش معنی‌داری، داشت که مغایر با نتایج Imani Rastabi و همکاران در سال ۲۰۱۸ و Samimi و همکاران در سال ۲۰۱۹ است که بیان کرده‌اند تعداد تنفس ثابت می‌ماند (۵ و ۱۱). در این خصوص نتایج پژوهش Bigham و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داد تزریق اپیدورال داروی لیدوکائین به صورت منفرد و یا در ترکیب با ترامادول در گاو روی تعداد ضربان قلب، تنفس و دمای بدن تأثیر معنی‌داری نمی‌گذارد (۸)، اما در پژوهش حاضر، دمای مقعدی گوسفندان گروه لیدوکائین افزایش یافت که این یافته در تضاد با نتایج دیگر پژوهش‌ها روی الاغ و نشخوارکنندگان بود (۸، ۱۶، ۲۰ و ۲۹). علت این مورد می‌تواند به دلیل واکنش‌های آلرژیک و آزادسازی هیستامین باشد، همچنین در گروه دیکلوفناک سدیم دمای مقعدی کاهش یافت که توجه آن می‌تواند اثرات ضد التهابی داروی دیکلوفناک سدیم و جلوگیری از عملکرد آبشار اسید آراشیدونیک و پروستاگلاندین‌ها باشد (۱۳)؛ اگرچه به دلیل جمعیت پایین هر گروه، نمی‌توان تفسیر دقیقی از آریتمی‌های قلبی ارائه کرد، ولی در کل تغییرات پاتولوژیکی در فعالیت الکتریکی قلب حیوانات مشاهده نشد. لیدوکائین اثر کمی روی آریتمی‌های سینوسی داشت که با توجه به فقدان اثر روی بافت دهلیزی قلب حیوانات سالم این اثر قابل پیش‌بینی بود. داروها نه همیشه، ولی گاهی می‌توانند باعث کاهش لرزش دهلیزی (atrial flutter) شوند، همچنین لیدوکائین تغییری در زمان هدایت الکتریکی دهلیزی-بطنی (atrioventricular conduction) و تحریک پذیری قلبی (cardiac refractoriness) ندارد که این نتیجه پژوهش



- 11- Samimi AS, Azari O, Molaei MM, Sakhaee E, Nazari H, Mohammadrezakhani M, et al. Comparative evaluation of sedative and analgesic effects of sacro-coccygeal epidural administration of detomidine, lidocaine and lidocaine/detomidine in dromedary calves. *Small Ruminant Research*. 2019;177:10-3.
- 12- Korkmaz HA, Maltepe F, Erbayraktar S, Yilmaz O, Guray M, Canda MS, et al. Antinociceptive and neurotoxicologic screening of chronic intrathecal administration of ketorolac tromethamine in the rat. *Anesth Analg*. 2004;98(1):148-52, table of contents.
- 13- Conkin D, Eisenach J. Intrathecal ketorolac enhances antinociception from clonidine. *Anesth Analg*. 2003;96:191.
- 14- Kilci O, Demir T, Gunbey M, Kara C, Bayazit D, Ornek D, et al. The analgesic effect of diclofenac sodium administered via the epidural route in an experimental visceral pain model. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(6):747-52.
- 15- Kisani A, Faeren P, Elsa A. Comparative effects of duration of epidural anaesthesia in West African dwarf goats using ketamine HCL, lidocaine HCL and xylazine HCL. *International Journal of Veterinary Science*. 2017;6(1):41-4.
- 16- Torad FA, Hassan EA. Epidural lidocaine, nalbuphine, and lidocaine-nalbuphine combination in donkeys. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2016;37:1-5.
- 17- Yaksh TL, Horais KA, Tozier N, Rathbun M, Richter P, Rossi S, et al. Intrathecal ketorolac in dogs and rats. *Toxicological Sciences*. 2004;80(2):322-34.
- 18- Rezaei S, Zakian A, Moradpour N. Methods of Determining Age of Ruminants and Camelids by Using Dentition Patterns. *Eltiam*. 2019;10(1):56.
- 19- Galatos AD. Anesthesia and analgesia in sheep and goats. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2011;27(1):47-59.
- 20- Habibian S, Bigham AS, Aali E. Comparison of lidocaine, tramadol, and lidocaine-tramadol for epidural analgesia in lambs. *Research in veterinary science*. 2011;91(3):434-8.
- 21- Safari-Nikoo K, Raisi A, Zakian A, Mohamadnia AR. Comparison of the effect of lidocaine in combination to meloxicam and/or Metamizole Sodium Epidurally on Analgesic Parameters, and Health Status of Holstein cattle. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*.

## قدردانی و تشکر

نویسندگان مطالعه حاضر مراتب قدردانی و تشکر خود را از مزرعه تحقیقاتی دانشکده کشاورزی دانشگاه لرستان، دکتر مجید خالداری، دکتر علی رضاخانی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه لرستان اعلام می‌دارند.

## منابع

- 1- Ismail ZB. Epidural analgesia in cattle, buffalo, and camels. *Vet World*. 2016;9(12):1450-5.
- 2- Rioja Garcia E. Local Anesthetics. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 2015. p. 332-54.
- 3- Olaifa AKaO, O.I. The use of epidural anaesthesia over general anaesthesia in ruminants. *Concepts of dairy & veterinary sciences*. 2018;1(3):68-71.
- 4- Masue T, Dohi S, Asano T, Shimonaka H. Spinal antinociceptive effect of epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs on nitric oxide-induced hyperalgesia in rats. *Anesthesiology*. 1999;91(1):198-206.
- 5- Rastabi HI, Guraninejad S, Naddaf H, Hasani A. Comparison of the application of lidocaine, lidocaine-dexamethasone and lidocaine-epinephrine for caudal epidural anesthesia in cows. *Iranian journal of veterinary research*. 2018;19(3):172.
- 6- Shokry MM, Elkasapy AH. Epidural anesthesia in Egyptian water buffalo (*Bubalus bubalis*): a comparison of lidocaine, xylazine and a combination of lidocaine and xylazine. *Vet Anaesth Analg*. 2018;45(5):707-10.
- 7- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5-6):257-67.
- 8- Bigham AS, Habibian S, Ghasemian F, Layeghi S. Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine-tramadol for epidural anesthesia in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*. 2010;33(5):439-43.
- 9- Bigham Sadegh A, Shafiei Z, Dehghani Nazhvani S. Comparison of epidural anesthesia with lidocaine-distilled water and lidocaine-magnesium sulfate mixture in goat. *Veterinarski arhiv*. 2009;79(1):11-7.
- 10- Lauretti GR, Reis MP, Mattos AL, Gomes JM, Oliveira AP, Pereira NL. Epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain. *Anesth Analg*. 1998;86(1):117-8.



- 2020;15(2):123-32.
22. Altaher AY, Alkharfy KM, Al-Hadiya BM, Khan RM. Pharmacokinetics of diclofenac in sheep following intravenous and intramuscular administration. *Vet Anaesth Analg.* 2006;33(4):241-5.
23. Ahmad I, Qureshi T, Sadique U, Khan S, Ahmed S, Rehman Z, et al. Hematological effects of diclofenac sodium in goat. *Journal of Animal and Plant Sciences.* 2013;23(1):103-7.
24. Sachs UJ, Santoso S, Roder L, Smart E, Bein G, Kroll H. Diclofenac-induced antibodies against red blood cells are heterogeneous and recognize different epitopes. *Transfusion.* 2004;44(8):1226-30.
- 25- Miyamoto G, Zahid N, Utrecht JP. Oxidation of diclofenac to reactive intermediates by neutrophils, myeloperoxidase, and hypochlorous acid. *Chem Res Toxicol.* 1997;10(4):414-9.
- 26- Odette O, Smith LJ. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine+ morphine, or bupivacaine+ dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia.* 2013;40(5):527-36.
- 27- Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. *Veterinary Medicine E-Book: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats: Elsevier Health Sciences; 2006.*
- 28- Condino MP, Suzuki K, Taguchi K. Antinociceptive, sedative and cardiopulmonary effects of subarachnoid and epidural xylazine-lidocaine in xylazine-sedated calves. *Vet Anaesth Analg.* 2010;37(1):70-8.
- 29- Valverde A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(6):1205-30, v.



# Evaluation of Epidural Administration of Diclofenac Sodium on Hematobiochemical Parameters, Vital Signs, Electrical Activity of Heart and Analgesia in Sheep

Mehdi Abbasinia<sup>1</sup>, Shahram Maleki<sup>2\*</sup>, Amir Zakian<sup>2</sup>, Abbas Raisi<sup>2</sup>

1. DVM graduated student, Faculty of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad- Iran.
2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Lorestan University, Khorramabad- Iran.

## Summary

*Received:* 5 March 2021

*Accepted:* 21 August 2021

This study was performed to evaluate analgesia and side effects of diclofenac sodium on vital signs, hematobiochemical parameters and electrocardiographic indices in Lori sheep after epidural anesthesia. Eighteen non-pregnant healthy sheep (3.00±2.46 years old) haphazardly separated into three groups and received the lidocaine (5 mg/kg), diclofenac sodium (5 mg/kg) or lidocaine (5 mg/kg) plus diclofenac sodium (5 mg/kg) via epidural injection into the first intercoccygeal space. Analgesia onset time and duration were recorded by needle testing on the tail, anus, perineum, vulva and inner thighs. Vital signs were recorded after epidural administration at 5, 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes. Also, electrocardiography, blood oxygen saturation levels and venous blood samples were taken from all sheep at 30, 60 and 120 minutes. Onset and duration of analgesia in the diclofenac group was significantly longer and shorter than the other groups ( $p < 0.05$ ), respectively. The results of this study showed that diclofenac sodium with lidocaine increases the quality of epidural analgesia in sheep and has no negative effect on electrocardiogram (ECG) components and arterial oxygen saturation (SPO<sub>2</sub>). But it decreases packed cell volume concentration (PCV), red blood cells (RBC) and white blood cells (WBC) count. Therefore, due to these changes, using of diclofenac sodium for epidural anesthesia in sheep is not recommended with or without lidocaine.

**Keywords:** Epidural Anesthesia, Sheep, Hematology, Electrocardiography.

\*Corresponding Author: [maleki.sh@lu.ac.ir](mailto:maleki.sh@lu.ac.ir)

