

# The comparison of Haloperidol, Midazolam and placebo effect in the Delirium treatment on adult male rat based on behavioural changes

Malihe Roozbakhsh\*, Abdollah Farhadinasab, Fereshteh Motamed

Department of Psychiatry, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran Iran.

(Received: 2017/02/21      Accept: 2017/05/24)

## Abstract

**Background:** Delirium is a change in consciousness and ability to focus and attention. It is reducing costs and increasing the time patients stay in hospital. While sedative and hypnotic drugs reduce pain and anxiety, but according to studies conducted, it is one of the risk factors of delirium. Haloperidol has more therapeutic use due to low anticholinergic activity, low drug interactions and metabolites.

**Materials and Methods:** This search is experimental method and 90 adult male rats were studied. Biperiden 40 mg/kg and LPS 50 $\mu$ g/kg were administered to two groups of 42 mice. Delirium confirmed by studying the behavior of mice for 60 minutes. The control group consisted of 6 mice. The dose and effect of haloperidol was evaluated for treatment of delirium comparison with midazolam in test groups by studying the behavior of delirium in 30 minutes after injection ( $p \leq 0.01$  in haloperidol group 0.2mg/kg compromise with midazolam 0.5mg/kg and 1mg/kg). To analyze the data, Kruskal-Wallis test and man\_u\_witney post test were run using SPSS software.

**Findings:** Delirium in created in this study was 16% hyperactive, 20% hypoactive and the rest were mixed. Both drugs haloperidol and midazolam were effective on hyperactive standards of behavior ( $p \leq 0.05$  in haloperidol group 0.1mg/kg and midazolam 0.25mg/kg). Haloperidol in low doses were effective on hypoactive delirium, while dose of 0.5 mg/kg had no significant effect. Therapeutic effect of midazolam at low doses in this case was significant but dose of 1mg/kg worse this situation.

**Conclusion:** The findings of this study showed the importance of early diagnosis and treatment of delirium, especially hypoactive type, because, improper treatment (excessive dosing of midazolam) worsens prognosis and condition patient's.

**Keywords:** Delirium, Biperiden, LPS, Haloperidol, Midazolam, Behavioral Study

\*Corresponding author: Malihe Roozbakhsh  
Email: maliheroozbakhsh@gmail.com

## مقایسه اثر هالوپریدول، میدازولام و پلاسبو در درمان دلیریوم در موشهای صحرا ای نر بالغ براساس تغییرات رفتاری

ملیحه روزبخش<sup>\*</sup>، عبدالله فرهادی نسب، فرشته معتمدی

بخش روان پژوهشی، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۰۳ | تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۳/۰۳

### چکیده:

**سابقه و هدف:** دلیریوم، دگرگونی در هوشیاری باکاهاش در توانایی تمرکز و توجه می‌باشد و باعث افزایش هزینه‌ها و زمان ماندن بیماران در بیمارستان می‌باشد. داروهای خواب‌آور و هوشبرها با اینکه اضطراب و درد را کم می‌کنند ولی با توجه به منابع موجود، یکی از ریسک فاکتورهای ایجاد دلیریوم می‌باشد. هالوپریدول به جهت فعالیت آنتی‌کولینرژیکی و تداخل دارویی کم و متابوایت‌های محدود بیشتر کاربرد درمانی دارد. نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمده‌تا بدحال هستند به آسانی نمی‌توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توأم با مداخلات دارویی نمود، لذا این مطالعه با کار روی حیوانات طراحی گردید.

**مواد و روش بررسی:** روش این تحقیق مداخله‌ای تجربی می‌باشد و تعداد ۹۰ موش صحرا ای بالغ نر مورد مطالعه قرار گرفتند. بی‌پریدین ۴۰ mg/kg و ۵۰ µg/kg LPS هر کدام به دو گروه ۴۲ تایی موش تزریق شدند. تایید دلیریوم با مطالعه رفتاری موشهای به مدت ۶۰ دقیقه انجام گرفت. گروه کنترل شامل عموش بودند. مقایسه دوز و اثر هالوپریدول و میدازولام بر درمان دلیریوم در گروههای درمانی با مطالعه رفتاری ۳۰ دقیقه پس از تزریق بررسی شد و با روش آماری کروسکال والیس ویس آزمون من – بیو وتنی مورد قضاوت بالینی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج حاصله به این شرح می‌باشد: دلیریوم ایجاد شده در موشهای ۱۶٪ هیپراکتیو و ۲۰٪ هیپو اکتیو و بقیه mixed بودند. هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام بر روی معیارهای رفتاری هیپراکتیو موثر بودند:  $p \leq 0.05$  در گروههای هالوپریدول  $1/\text{mg/kg}$  و میدازولام  $0.25/\text{mg/kg}$ . هالوپریدول در دوزهای پایین بر روی دلیریوم هیپو اکتیو موثر بود در حالی که دوز  $5/\text{mg/kg}$  اثر معنی داری نداشت. میدازولام در همین مورد در دوزهای پایین اثر معنی دار داشت  $1/\text{mg/kg}$  و ضعیت را بدتر می‌کرد ( $p \leq 0.05$ ). در مقایسه با گروه میدازولام  $0.5/\text{mg/kg}$  و  $1/\text{mg/kg}$ .

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد در دلیریوم هیپراکتیو هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام موثر بودند و در دلیریوم هیپو اکتیو میدازولام ضعیت را بدتر می‌کرد.

**وازگان کلیدی:** دلیریوم، بی‌پریدین، LPS، هالوپریدول، میدازولام، مطالعه رفتاری

### مقدمه:

تشخیص DSMIV-TR دلیریوم ناشی از بیماری‌های طبی عمومی: الف: اختلال هشیاری (کاهش آگاهی نسبت به محیط) همراه با کاهش توانایی تمرکز، یا تغییر در توجه. ب: تغییر در عملکردشناختی (نظیر نقص حافظه، اختلال موقیت سنجی، آشفتگی زبان) و یا بروزآشفتگی ادرارکی که نتوان آن رابه حساب دمانس قبلی، ثابت شده، یا در حال بروز گذاشت. ج: آشفتگی غیرمعمول و اختلال چرخه خواب جلوه‌گر می‌شود (۱). معیارهای

دلیریوم که به صورت نقص حاد و برجسته هشیاری و در قالب اختلال توجه وجهت یابی نمایان می‌شود. دلیریوم یک اختلال تهدیدکننده‌ی حیات ولی برگشت‌پذیر است که با اختلالات ادرارکی، فعالیت روانی حرکتی غیرمعمول و اختلال چرخه خواب جلوه‌گر می‌شود (۱).

\* نویسنده مسئول: ملیحه روزبخش

پست الکترونیک: maliheroozbakhsh@gmail.com

بهداشت آمریکا برای نگهداری و استفاده از حیوان‌های آزمایشگاهی به انجام رسید. قابل اشاره است که نکات اخلاقی درخصوص کار با حیوان‌های آزمایشگاهی در تمام مدت انجام تحقیق رعایت شد.

### قسمت اول:

۹۰. موش به طور تصادفی براساس روش ایجاد دلیریوم در دو گروه توزیع شدند که جهت القاء دلیریوم براساس مطالعه‌ی انجام شده و براساس آزمایش پایلوتویی که انجام دادیم، داروی بی‌پریدین  $4\text{ mg/kg}$  به  $۴۲$  موش ساله  $LPS 4\text{ mg/kg}$  به  $۴۲$  موش دیگر از طریق داخلی صفاقی تزریق شد. یک گروه کنترل شامل  $6$  موش که تزریق نرمال سالین از طریق داخلی صفاقی انجام می‌شد نیز وجود داشت (داروی Biperiden از شرکت Biphane دارو و LPS از شرکت سیگمای آلمان تهیه شد).

پس از تزریق داروها، براساس مطالعه‌ی رفتاری موش‌ها القاء دلیریوم بررسی شد که براساس آزمایش پایلوتویی که انجام داده بودیم حدود  $۳۰$  دقیقه بعد دلیریوم در هر دو گروه موش‌ها ایجاد می‌شد (که البته در گروه دلیریوم متعاقب تزریق Biperiden کمی زودتر ایجاد می‌شد). در این مطالعه از نظر هیپراکتیو و هیپرآکتیو بودن براساس معیارهای رفتاری موشها بررسی شدند که شامل موارد ذیل بود که به مدت  $60$  دقیقه انجام شد.

هیپراکتیو: motor arrest (توقف حرکت) / gazing (خیره شدن) / Drowsy (خواب‌آورگی) هیپرآکتیو: snuffed excessive (زیاد بو کشیدن) / easily startle (به سرعت راه رفتن) / walked rapidly (به آسانی از جا پریدن)

### قسمت دوم:

پس از تایید القاء دلیریوم، جهت بررسی اثر درمانی هالوپریدول و میدازولام موش‌ها به  $۱۲$  گروه براساس دوز این داروها تقسیم شدند. جهت تعیین دامنه دوز داروهای هالوپریدول و میدازولام مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفت (مواد غیر از درمان دلیریوم بودند چرا که مطالعه‌ی مشابهی انجام نشده بود) که از این دو دارو استفاده کرده بودند، از جمله استفاده از میدازولام در درمان اضطراب و ترس ( $7-10$ ) و بررسی اثرات هالوپریدول بر رفتار موش‌ها ( $11, 12$ ).

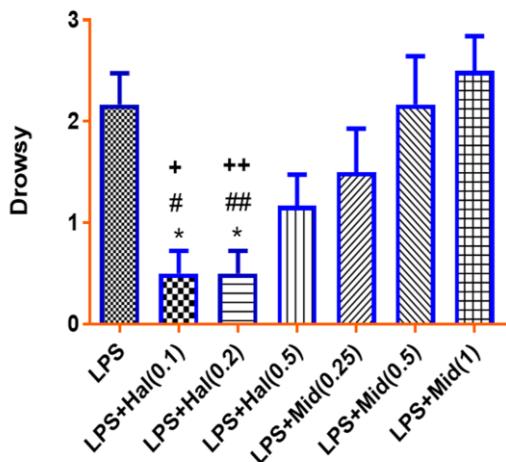
### آنالیز آماری:

نتایج به صورت میانگین ( $\pm$  انحراف معیار SEM) بیان شد. جهت مقایسه‌ی داده‌های رفتاری در هر یک از گروه‌ها توسط آزمون کروسکال والیس با پس‌آموخته من  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

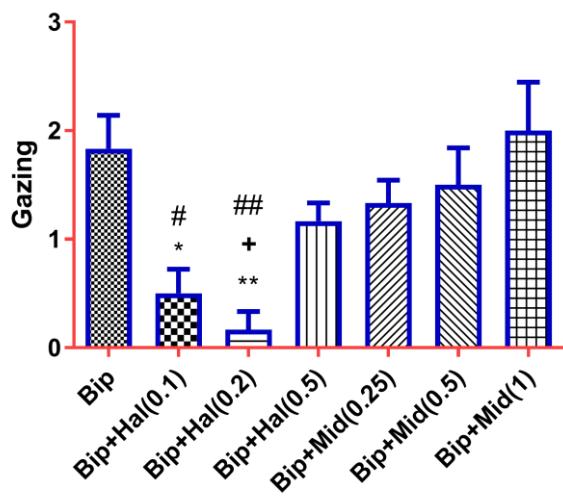
طی مدت کوتاهی ایجاد می‌شود (معمولًا طی چند ساعت تا چند روز) و در طی روز تمايل به نوسان دارد. د: براساس مدارک موجود در حال، معینه فیزیکی، یا یافته‌های آزمایشگاهی، اختلال ناشی از پیامدهای مستقیم و فیزیولوژیک یک بیماری طی است (۱، ۲). ظاهرات رفتاری دلیریوم ممکن است در پذیرش درمان از سوی بیمار مداخله کند و اغلب مشاوره با روانپزشک در همین رابطه صورت می‌گیرد (۳). میزان مرگ و میر یک ساله همراه با دلیریوم  $35-40\%$  است (۱، ۲). در مورد پاتوفیزیولوژی دلیریوم، یافته‌های کمی وجود دارد. فرضیه‌های هدایت‌کننده برای پاتوفیزیولوژی دلیریوم به نقش نوروترسمیترها، التهاب و استرس مزمن توجه کرده است (۴). براساس سطح فعالیت سایکوموتور دلیریوم به دسته تقسیم می‌گردد: هیپراکتیو (افزایش سایکوموتور): به صورت آژیتاسیون یا سایکوز و ناپایداری خلق و رفتارهای مخرب. هیپوآکتیو (کاهش فعالیت سایکوموتور): در افراد مسن شایع‌تر است ولی کمتر تشخیص داده می‌شود و اغلب با افسردگی اشتباه می‌شود. هدف اولیه در درمان دلیریوم، درمان علت زمینه‌ای است. هدف مهم دیگر، تدارک حمایت فیزیکی، حسی و محیطی است (۵). دیده شده در بخش‌های جنرال خصوصاً ICU و CCU و ارتوبدی و اورژانس جهت آرامسازی و درمان دلیریوم از میدازولام استفاده می‌شود در صورتی که در منابع روانپزشکی فقط جهت درمان و کنترل علائم دلیریوم ترک‌الکل و بنزوپارپین استفاده از این دارو را مجاز دانسته است (۱). در مقایسه با اختلالاتی همچون اسکیزوفرنیا و افسردگی، دلیریوم کمتر مورد علاقه روانپزشکان جهت تحقیق و بررسی بوده و متساقنده در بخش اورژانس و جراحی و سایر بخش‌های پزشکی نیز مورد غفلت واقع شده است (۳). نظر به این که مبتلایان به دلیریوم عمدتاً بدحال هستند به آسانی نمی‌توان آنها را وارد تحقیقات بالینی توان با مداخلات دارویی نمود. لذا این مطالعه با کار روی حیوانات طراحی گردید.

### مواد و روشها:

مطالعه‌ی حاضر یک تحقیق مداخله‌ای تجربی می‌باشد. در این پژوهش  $90$  موش صحرایی (Rat) نر نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی  $200-230$  گرم و سن بالای  $2$  ماه بودند، مورد استفاده قرار گرفتند که از حیوان‌خانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهییه شده بودند و در همان محل و از خردداد ماه لغایت آبان ماه سال  $۱۳۹۵$  انجام شد. این حیوانات در قفسه‌های  $4-5$  تایی تحت شرایط کنترل شده دمایی  $24 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند و محل نگهداری حیوانات دارای دوره‌ی روشنایی- تاریکی  $12$  ساعته بود. به جز در زمان آزمایش، آب و غذای کافی در دسترس حیوان قرار داشت. هر حیوان تنها یکبار استفاده شد و پس از انجام آزمایش از مطالعه حذف شد. در ضمن بررسی براساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های تولیدشده ایستیتو ملی

**یافته‌ها:**

نمودار ۲ تأثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری ایجاد شده (n=6). گروه هالوپریدول p≤۰/۰۵\* و ۰/۱ mg/kg در مقایسه با گروه (LPS) # و ۰/۰۵+ p≤۰/۰۵# در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و هالوپریدول ۰/۱ mg/kg در مقایسه با گروه هالوپریدول p≤۰/۰۱++ و ۰/۰۲## p≤۰/۰۱++ در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۵ mg/kg و ۰/۰۵ mg/kg.



نمودار ۳ تأثیر درمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری gazing ایجاد شده در موش صحرایی نر بالغ (n=6). گروه هالوپریدول ۰/۰۵ mg/kg در مقایسه با گروه Bip (Biperiden) ۰/۰۱\*\*\* p≤۰/۰۱\*\*\* گروه هالوپریدول ۰/۰۲ mg/kg در مقایسه با گروه هالوپریدول ۰/۰۵# (Biperiden) p≤۰/۰۵# در مقایسه با گروه هالوپریدول ۰/۰۲ mg/kg p≤۰/۰۱## گروه هالوپریدول ۰/۰۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۰۵+ (۰/۰۵+) گروه هالوپریدول ۰/۰۲ mg/kg در مقایسه با گروه میدازولام ۰/۰۵ mg/kg.

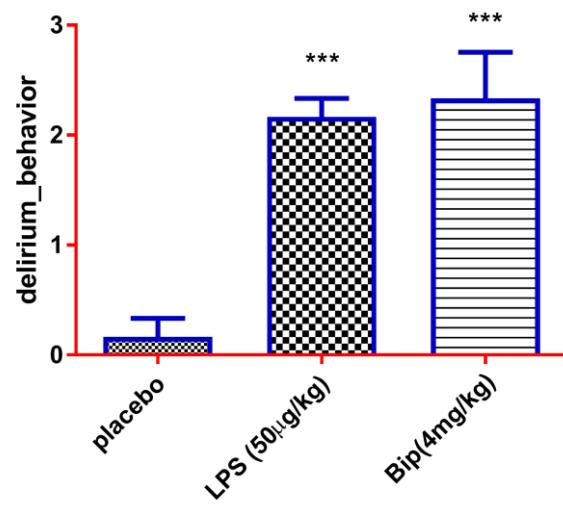
تایید کردند (۱۴، ۱۵). Tamura و همکاران از طریق تجویز بیپریدین ۴۰ mg/kg در موشهای صحرایی ایجاد دلیریوم را با بررسی تغییرات

از تعداد ۹۰ موش دلیریوم در ۱۵ مورد (۱۶٪) hyperactive و ۵۷ موش (۶۴٪) hypoactive mixed بودند که در حال تغییر از یک حالت به حالت دیگر بود. همان طور که در نمودارهای ۲، ۳ و ۴ مشاهده می‌گردد هالوپریدول در تغییرات رفتاری هیپراکتیو موثر بود ولی میدازولام تغییرات معنی‌داری ایجاد نمی‌کرد و در دوز ۱ mg/kg وضعيت را بدتر می‌کرد.

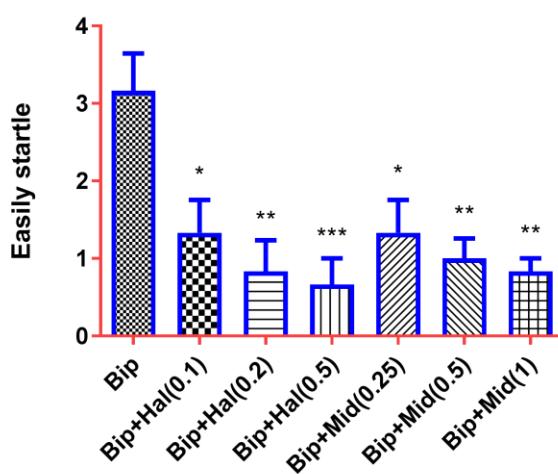
همانطور که در نمودارهای ۵ و ۶ دیده می‌شود هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در معیارهای رفتاری هیپراکتیو تغییرات معنی‌دار ایجاد می‌کردند و بین دو دارو این لحاظ تفاوت معنی‌داری نبود.

**بحث:**

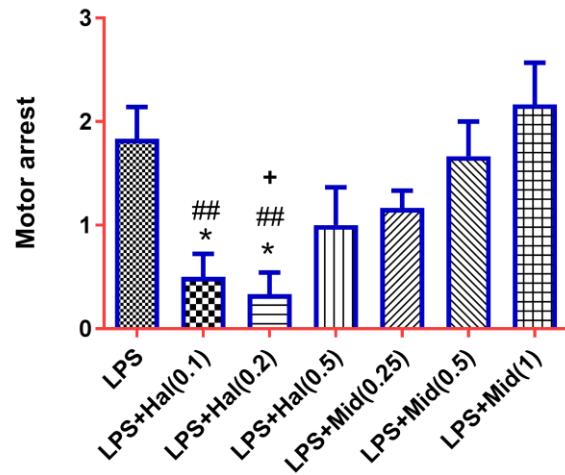
در مطالعه ما هر دو مکانیسم احتمالی شوری هیپوكولینژیک و تئوری التهاب سیستماتیک مورد تحقیق قرار گرفتند در صورتی که در مطالعاتی که قبلاً انجام شده بود یکی از این مکانیسم‌ها را مورد بررسی قرار داده بودند و از این لحاظ یک برتری محاسب محسوب می‌شود چرا که می‌شود مقایسه‌ای هم در مورد علل احتمالی ایجاد دلیریوم انجام گیرد. در این مطالعه اثر تجویز هالوپریدول و میدازولام و دوزهای موثر آن‌ها بر درمان دلیریوم بررسی شد. با استفاده از مکانیسم آنتی کولینژیک در این تحقیق با تجویز بیپریدین ۴ mg/kg از طریق داخلی صفاقی دلیریوم در موشهای صحرایی ایجاد شد همان‌طور که در مطالعه‌ی O'Hare و همکاران در سال ۱۹۹۷ با تجویز آتروپین و بررسی تغییرات رفتاری و ماز در Rat بررسی شده بود (۱۳). با استفاده از این مکانیسم Leavitt و همکاران نیز در سال ۱۹۹۴ از آتروپین و Pattij و همکاران اولین مطالعات دلیریوم در سال ۲۰۰۷ با استفاده از اسکوپولامین ۰/۳ mg/kg در موشهای صحرایی دلیریوم القاء کردند و با مطالعه تغییرات رفتاری آن را



نمودار ۱ میزان تغییرات رفتاری پس از تزریق Biperiden و LPS در موش صحرایی نر بالغ (n=6) (۰/۱) \*\*\* p≤۰/۰۱).

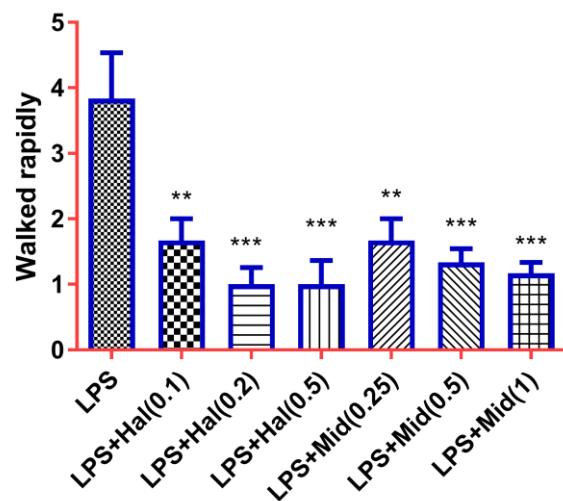


نمودار ۶ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری ایجاد شده در موس های نر بالغ (n=6) (p≤۰.۰۵\*). (p≤۰.۰۱\*\*). (p≤۰.۰۰۱\*\*\*). (p≤۰.۰۵ mg/kg و میدازولام ۰/۲۵ mg/kg و میدازولام ۰/۰۲ mg/kg و میدازولام ۰/۰۵ mg/kg) در مقایسه با گروه LPS. بین گروه های درمانی با هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد.



نمودار ۴ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری ایجاد شده در موس های نر بالغ (n=6) (p≤۰.۰۵\*). (p≤۰.۰۱\*\*). (p≤۰.۰۰۱\*\*\*). (p≤۰.۰۵ mg/kg و میدازولام ۰/۰۲ mg/kg و میدازولام ۰/۰۵ mg/kg) در مقایسه با گروه LPS (p≤۰.۰۱###) گروه هالوپریدول (p≤۰.۰۵+) گروه هالوپریدول (p≤۰.۰۵+) در مقایسه با گروه میدازولام (p≤۰.۰۵ mg/kg).

ایجاد شد برخلاف آن مطالعه که با دوزهای ۴ mg/kg و ۰.۴ mg/kg دلیریوم در موشهای القا نشده بود. از معیارهای رفتاری مطالعه Tamura و همکاران در مطالعه خود استفاده کردیم (۱۶) و بر همین اساس دلیریوم به دو دسته هیپراکتیو و هیپوакتیو تقسیم شد که در مطالعه ایشان حدود ۲۱٪ دو دسته هیپراکتیو و هیپوакتیو ۲۹٪ موارد هیپراکتیو و بقیه (۶۰٪) ترکیبی از این دو بود. در مطالعه ما نیز از ۹۰ موس صحرایی نر بالغ ۱۵ مورد (۱۶٪) هیپراکتیو، ۱۸ مورد هیپراکتیو (۲۰٪) هیپوакتیو و بقیه (۵۴٪) ترکیبی بودند که نسبت به تحقیق Tamura و همکاران تغییر اندکی دارد. مثل تحقیق Tamura و همکاران در مطالعه ما نیز این رفتار موشهای مرتبا در حال تغییر به یکدیگر بود (۱۶). مکانیسم دیگری که ما در مطالعه استفاده کردیم با استفاده از تئوری ایجاد التهاب بود با استفاده از LPS همانطور که Cunningham و همکاران در سال ۲۰۰۸ از ۱۰۰ LPS mg/kg ایجاد تغییرات شناختی و بیماریهای نورودژنراتیو در حیوانات استفاده کردند (۱۷). در مطالعه ما تغییرات رفتاری دلیریوم هیپراکتیو و هیپوакتیو با تزریق LPS مشاهده شد و نیازی به استفاده دوز بالاتر نشد همانطور که در مطالعه Culley و همکاران دیده شده بود (۱۸). در مطالعه Cunningham و همکاران تغییرات رفتاری در سه مقطع زمانی مختلف بررسی شد ۲ ساعت پس از تزریق، ۲۴ ساعت پس از تزریق، ۴۸ ساعت پس از تزریق که دیده شده تغییرات در مقطع زمانی ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از تزریق معنا دار نبوده و حتی ۴۸ ساعت پس از تزریق رفتارها به حالت نرمال برگشته بودند. در مطالعه ما از ۶۰ دقیقه تا ۲۴ ساعت پس از تزریق LPS تغییرات رفتاری در صورت عدم درمان ادامه داشته و پس از این



نمودار ۵ تاثیردرمانی توسط هالوپریدول و میدازولام بر روی تغییرات رفتاری walked rapidly ایجاد شده در موس صحرایی نر بالغ (n=6) (p≤۰.۰۰۵\*\*\*). (p≤۰.۰۱\*\*\*). (p≤۰.۰۰۱\*\*\*). (p≤۰.۰۵ mg/kg و میدازولام ۰/۰۵ mg/kg و میدازولام ۰/۰۲ mg/kg و میدازولام ۰/۰۵ mg/kg) در مقایسه با گروه LPS. بین گروه های درمانی با هم اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

رفتاری ثابت کردند (۱۶) که مطالعه ما از نظر دوز ایجاد دلیریوم با آزمایش پایلوتی که انجام داده بودیم با تجویز ۴ mg/kg همان تغییرات درموشهای

موشها را خواب آلوده می‌کرد (۲۴). وضعیت دلیریوم هیپوواکتیو را در بیشتر گروه‌ها بدتر می‌کرد و این مساله دقت در تنظیم دوز دارویی موثر میدازولام خصوصاً در بیمار مبتلا به دلیریوم هیپوواکتیو که شیوع بیشتری دارد را نشان می‌دهد چرا در صورت عدم رعایت این موضوع باعث بدتر شدن وضعیت بیمار و در نتیجه بدتر شدن پرتوگنوز و عوارض ناشی از دلیریوم می‌شود همانطور که در مطالعه Breitbart و همکاران در سال ۱۹۹۶ در بیماران مبتلا به ایدز که دلیریوم با دوز پایین هالوپریدول و کلرپرومازنین بهمودی می‌یافتد ولی لورازپام تاثیری بر درمان آن نداشت (۲۵). در سال ۲۰۱۰ نیز Pandharipande اثر لورازپام و دکسموتومتیدین را در دلیریوم بیماران مبتلا به سپسیس بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که دکسموتومتیدین نسبت به لورازپام اثرات درمانی معنادار تری را ایجاد می‌کند و لورازپام تاثیر چنانی بر درمان دلیریوم ندارد (۲۶). مطالعات مختلفی در مورد اثرات بنزوپیازینهای خصوصاً لورازپام و میدازولام بر روی اضطراب و ترس موهش‌های صحرایی انجام شده که به این دلیل است که بنزوپیازینهای به عنوان داروهای اضطراب زدا و آرامبخش شناخته و طبقه بندی می‌شوند و در انسان گاه‌ها در بخش‌های غیر روانپردازی و جهت آرامسازی مبتلایان به دلیریوم استفاده می‌شود در صورتی که ممکن است دلیریوم از نوع هیپرآکتیو به نوع هیپوواکتیو تبدیل گردد و با تجویز این داروها وضعیت پرتوگنوز بیمار بدتر گردد.

#### محدودیت‌ها و پیشنهادات:

در این مطالعه به دلیل وسعت تحقیق و کار بر روی دو مکانیسم احتمالی ایجاد دلیریوم امکان بررسی مارکرهای التهابی پس از تزریق LPS و همچنین ثبت و بررسی EEG پس از القاء دلیریوم وجود نداشت. پیشنهاد می‌گردد با توجه به وسعت شیوع سندرم دلیریوم و عوارض ناشی از آن مطالعات بیشتری در خصوص علل ایجاد آن صورت گیرد که در مطالعه ما دومکانیسم احتمالی ایجاد آن مورد بررسی قرار گرفت و در مطالعات آینده می‌توان سایر علل ایجاد کننده این سندرم مانند بیهوشی، ترومما به سر، جراحی و ... را مورد پژوهش قرار داد و همچنین مقایسه اثرات درمانی داروهای متفاوتی که در کنترل و درمان این سندرم استفاده می‌شود، به طور مثال اثر داروهای آنتی سایکوتیک دیگر خصوصاً نسل دوم و همچنین داروهایی مثل دکسموتومتیدین، پروپوپوفول و ... که تاثیرشان بر روی دلیریوم با مکانیسم‌های مختلف ایجاد آن چگونه است.

#### نتیجه‌گیری:

براساس نتایج این تحقیق میدازولام وضعیت دلیریوم هیپوواکتیو را بدتر می‌کند و در درمان دلیریوم هیپرآکتیو به دلیل کنترل آریتاسیون موثر می‌باشد که به دلیل تبدیل دلیریوم هیپرآکتیو و هیپوواکتیو به یکدیگر توصیه می‌گردد که این دارو در هرگونه دلیریوم استفاده نشود. کد اخلاقی IR.SBMU.SM.REC.1394.121 در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است.

زمان برطرف می‌شد که از این لحاظ تاحدودی مشابه مطالعه Cunningham و همکاران بود (۱۷). در خصوص اثر درمانی بر سندرم دلیریوم مطالعه Experimental در روی حیوان انجام نشده ولی بر روی درمان دمانس و آزادیمیر مطالعاتی بر روی موش صحرایانجام شده‌همچون مطالعات Nakamura و همکارانش در سال ۱۹۹۸ اثر آنیراستام بر مدل موشی آزادیمیر و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۱ که اثر آتوروسستاتین و مطالعه Javadi-Paydar و همکاران در سال ۲۰۱۲ اثر گرانیزترون بر روی اختلال شناختی ایجاد شده در مدل موشی دمانس را بررسی کرده بودند و مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ Nakamura و همکاران از آنیراستام استفاده کردند (۲۲-۲۳). به نظر میرسد تمایل جهت انجام تحقیق بر روی دمانس بیشتر از دلیریوم بوده است که شاید علت آن مبهم و متعدد بودن علت و اتیولوژی دلیریوم می‌باشد و اینکه درمان اصلی آن درمان پاتولوژی زمینه‌ای می‌باشد. در مطالعه ما اثر درمانی هالوپریدول و میدازولام در دوزهای مختلف بر روی دلیریوم ایجاد شده توسط دو مکانیسم احتمالی ایجاد آن بررسی شد که مشاهده شد در دلیریوم هیپرآکتیو هر دو داروی هالوپریدول و میدازولام موثر بودند. در مورد تاثیر دو داروی هالوپریدول و میدازولام در مکانیسم احتمالی ایجاد دلیریوم تفاوتی معنادار بین این دو دارو در دو دو گروه Biperiden و LPS وجود نداشت و این مساله نشان دهنده این است که هالوپریدول و میدازولام هر دو در دلیریوم هیپرآکتیو ناشی از التهاب سیستمیک و کاهش استیل کولین موثر هستند. در دلیریوم هیپوواکتیو هالوپریدول در دوزهای پاییتتر موثر بود و دوز mg/kg ۰/۵ موثر نبود که این وضعیت خصوصاً در مورد دلیریوم ناشی از تزریق LPS مشهودتر بود و در مورد دلیریوم ناشی از تزریق Biperiden تاثیر کمتر می‌شد ولی این کاهش اثر کاهش در معنی داری بود نه در کل اثر گذاری هالوپریدول. میدازولام در دوزهای پایین تر موثر بود و در دوز ۱ mg/kg وضعیت را بدتر می‌کرد و در گروههای دلیریومی ناشی از تزریق Biperiden و LPS فرقی نداشت. توجیهی که در مورد مساله فوق می‌توان داشت این است که هالوپریدول به دلیل تأثیر مستقیم بر روی اثر کاهش استیل کولین و به تبع آن افزایش دوپامین ناشی از تزریق Biperiden در دلیریوم ناشی از آن موثر است و این مساله در مورد گروه دلیریوم ناشی از تزریق LPSصدق نمی‌کند و هالوپریدول در دوز mg/kg ۰/۵ اثرش کاهش پیدا می‌کند و این میتواند ناشی از شروع عوارض دارویی آنتی دوپامینرژیک و اکستراپiramidal باشد همانطور که در مطالعه Regina Skorzewska در سال ۲۰۱۲ انجام شده در مورود مقایسه اثر دوزهای بالا و همکاران که در سال ۲۰۱۲ در مطالعه اثر دوزهای این مساله به دلیل پایین هالوپریدول بر روی حرکات و جنبش موهش‌های صحرایی که بهوضوح کاهش locomotor activity در دوز ۱ mg/kg در مقایسه با دوز ۰/۰۳ mg/kg دیده شد (۲۳). میدازولام در دوزهای بالاتر احتمالاً به دلیل خاصیت سداتیو-مانند مطالعه Skorzewska و همکاران در سال ۲۰۱۵ که اثر میدازولام را بر روی ترس موهشها بررسی کرددند و دوز ۱ mg/kg

## منابع:

1. Sadock Benjamin J, Sadock Virginia A. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders Due to a General Medical Condition. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Edition 2011. p. 1153-1167.
2. Sadock Benjamin J, Sadock Virginia A. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders. In: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 11th Edition 2015. p. 323-329 .
3. Jewel Sh, Jacqueline M. An update on delirium in the postoperative setting: Prevention, diagnosis and management: Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2012; 26: 327-343.
4. Richard S, A. Tahir T, Borthwick M, L. Sampson E. Drug treatment of delirium: Past, present and future: Journal of Psychosomatic Research 2008; 65: 273-282.
5. W. Devlin J, S. Al-Qadhee N, Skrobik Y, Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: A review of data from prospective, randomised studies: Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2012; 26: 289-309.
6. Pratik Pandharipande, Bryan A. Cotton, Ayumi Shintani, Jennifer Thompson, Brenda ruman Pun, John A. Morris Jr et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma ICU patients: J Trauma 2008; 65(1): 34-41.
7. I. Obradovic' D, M. Savic' M, S. Andjelkovic' D, D. Ugres'ic' N, R. Bokonjic' D. The influence of midazolam on active avoidance retrieval and acquisition rate in rats: Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2004; 77: 77-83.
8. Mikulecká A, Šubrt M, Pařízková M, Mareš P, Kubová H. Consequences of early postnatal benzodiazepines exposure in rats. II. Social behavior: Frontiers in Behavioral Neuroscience 2014; 1-11.
9. Pain L, Launoy A, Fouquet N, Oberling P. Mechanisms of action of midazolam on expression of contextual fear in rats: British Journal of Anaesthesia 2002; 89(4): 614±621.
10. A. Dielenberg R, Arnold J, Iain S. Low-Dose Midazolam Attenuates Predatory Odor Avoidance in Rats: PII 2009; 3057(98): 64-71.
11. Regina Cruz Diasa F, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaiob M, J. Careyc R, Pinheiro Carrera M. Opposite effects of low versus high dose haloperidol treatments on spontaneous and apomorphine induced motor behavior: Evidence that at a very low dose haloperidol acts as an indirect dopamine agonist: Behavioural Brain Research 2012; 229: 153-159.
12. Silvânia M, Vasconcelos M, S. Nascimento V, RA Nogueira C, MAG Vieira C, Cléa F, Sousa F, MF Fonteles M, SB Viana G. Effects of aloperidol on rat behavior and density of dopaminergic D2-like receptors: Behavioural Processes 2003; 63: 45-52.
13. O'hare E, T. Weldon D, Bettin K, Cleary J, R. Mach J. Serum Anticholinergic Activity and Behavior Following Atropine Sulfate Administration in the Rat : Pharmacology Biochemistry and Behavior 1997; 56(1): 151-154.
14. Leavitt ML, Trzepacz PT, Ciongoli K. Rat model of delirium: atropine dose-response relationships. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994; 6(3): 279-284.
15. Pattij T, W Janssen MC, Loos M, Smit AB, M. Schoffelmeer AN, M. van Gaalen M. Strain specificity and cholinergic modulation of visuospatial attention in three inbred mouse strains: Genes, Brain and Behavior 2007; 6: 579-587.
16. Tamura Y, Chiba Sh, Takasaki H, Tabata K, Ishimaru Y, Ishimoto T. Biperiden-induced delirium model in rats: A behavioral and electroencephalographic study: Brain research 2006; 5: 194-199.
17. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, L. Murray C, F.C. Woods J, M.J. Deacon R, et al. Systemic Inflammation Induces Acute Behavioral and Cognitive Changes and Accelerates Neurodegenerative Disease: Biol Psychiatry 2009; 65: 304-312.
18. J. Culley D, Snayd M, G. Baxter M, Xie Z, Ho Lee I, Rudolph J. Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: possible implications for delirium: Frontiers in Aging Neuroscience 2014; 1-7.
19. Nakamura K, Kurasawa M, Tanaka Y. Scopolamine model of delirium in rats and reversal of the performance impairment by aniracetam: drug developmental research 1998; 85-97.
20. Javadi-Paydar M, Rayatnia F, Fakhraei N, Zakeri M, Mirazi N, Norouzi A, Dehpour AR. Atorvastatin improved scopolamine-induced impairment in memory acquisition in mice: involvement of nitric oxide. Brain Res 2011; 89-99.
21. Javadi-Paydar M, Zakeria M, Norouzib A, Rastegarc H, Mirazid N, Dehpour AR. Involvement of nitric oxide in granisetron improving effect on scopolamine - induced memory impairment in mice : Brain Research 2012; 14(29): 61-71.
22. Nakamura K, Kurasawa M, Tanaka Y. Apomorphine-induced hypoattention in rats and reversal of the choice performance impairment by aniracetam: European Journal of Pharmacology 1998; 342: 127-138.
23. Cruz Diasa FR, Wermelinger de Matosa L, de Fátima dos Santos ampaiob M, J. Careyc R, Pinheiro Carrera M. Opposite effects of low versus high dose haloperidol treatments on spontaneous and apomorphine induced motor behavior: Evidence that at a very low dose haloperidol acts as an indirect dopamine agonist: Behavioural Brain Research 2012; 229: 153-159.

24. Skórzewska A, Lehner M, Wiśłowska-Stanek A, Turzyńska D, Sobolewska A, Krząćzik P, et al. Midazolam treatment before re-exposure to contextual fear reduces freezing behavior and amygdala activity differentially in high- and low-anxiety rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2015; 129: 34–44.
25. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of

haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients: *Am J Psychiatry*. 1996; 153(2): 231-237.

26. P Pandharipande P, D Sanders R, D Girard T, McGrane S, L Thompson J, K Shintani A. Eefsefaerccht of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial: *Critical Care* 2010; 14: 38.