

ارزیابی اثر قطره‌ی چشمی لیدوکائین و بوپیواکائین روی فشار داخلی چشم و مدت زمان بی‌حسی قرنیه در سگ

مژده نجفی‌کلانی^۱، علی‌اصغر سرچاهی^{۲*} و امیر افخمی‌گلی^۳

^۱ دانش‌آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۲ استاد، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۳ دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۱۸

دریافت: ۱۳۹۹/۳/۱۱

خلاصه

علت اصلی ایجاد گلوکوم افزایش فشار داخلی چشم می‌باشد. برای اندازه‌گیری فشار داخلی چشم در حیوانات نیاز به استفاده از داروهای بی‌حسی موضعی می‌باشد. این داروها ممکن است باعث تغییر فشار داخلی چشم شده و در تشخیص این بیماران تداخل ایجاد کنند. لذا هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تولید و استفاده از داروهای بی‌حسی موضعی که کم‌ترین اثر را روی فشار داخلی چشم ایجاد کنند، می‌باشد. در این مطالعه فرم قطره‌ی چشمی دو داروی لیدوکائین ۱ درصد و بوپیواکائین ۰/۴ درصد تولید شده و اثر آن‌ها روی فشار داخلی چشم در ۲۰ قلاده سگ بالغ نژاد بومی مورد بررسی قرار گرفت. بدین صورت که قطره‌ی لیدوکائین در چشم راست نیمی از سگ‌ها و چشم چپ نیمی دیگر و در چشم مقابل نرمالین سالین به عنوان کنترل چکانده شد. فشار داخلی چشم قبل از چکاندن دارو و در دقایق ۰، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۰ بعد از چکاندن دارو به وسیله‌ی دو دستگاه تونومتر iCare و تونوپنوت اخذ شد. یک هفته بعد، اثر قطره بوپیواکائین تولید شده به روش مشابه بررسی گردید. قطره‌ی لیدوکائین تغییری در فشار داخلی چشم با هیچ‌کدام از دستگاه‌های تونومتر نشان نداد. قطره‌ی بوپیواکائین باعث افزایش موقتی فشار چشم به محض چکاندن دارو شد که با دستگاه iCare این افزایش معنی‌دار بود ($P=0/014$) ولی بلافاصله بعد از آن به حد نرمال برگشت؛ با این حال نتایج به دست آمده با دستگاه تونوپنوت تغییر معنی‌داری نشان نداد. مدت زمان بی‌حسی قرنیه در اثر لیدوکائین ۱۴/۷ دقیقه و بوپیواکائین ۱۷/۵ دقیقه به دست آمد. نتیجه‌گیری می‌شود با توجه به این که قطره‌ی چشمی تولید شده لیدوکائین و بوپیواکائین تغییر چندانی در فشار داخلی چشم ایجاد نکردند، به راحتی می‌توانند جهت اندازه‌گیری فشار داخلی چشم استفاده شوند ولی چون مدت زمان بی‌حسی ایجاد شده نسبتاً کم می‌باشد، لازم است فشار داخلی چشم هر چه زودتر اندازه‌گیری شود.

کلمات کلیدی: فشار داخلی چشم، بی‌حسی موضعی، لیدوکائین، بوپیواکائین، سگ

مقدمه

داروهای بی‌حسی موضعی داروهای هستند که به صورت موضعی در بافت‌های عصبی (فیبر یا انتها) استفاده شده و باعث جلوگیری از هدایت ایمپالس عصبی به صورت موضعی در بافت‌های عصبی (فیبر یا انتها) استفاده صورت برگشت‌پذیر می‌شوند. این داروها در غلظت مؤثره

* نویسنده مسئول: علی‌اصغر سرچاهی، استاد، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

E-mail: sarchahi@um.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/>).

(Gelatt et al. 2012). فشار داخلی چشم به وسیله‌ی دستگاهی به نام تونومتر اندازه‌گیری می‌شود که انواع مختلفی داشته و استاندارد طلایی برای اندازه‌گیری آن تونومتر گلدمن است (Gelatt et al. 2012, Acott et al. 2014, Boey and Mansberger 2014, Twa 2018). ولی به علت گرانی و دشواری استفاده از آن تونومترهای سبک با روش استفاده راحت‌تر تولید شده‌اند. یکی از این تونومترها، تونومتر iCare می‌باشد که به روش ریباند (Rebound) کار می‌کند و برای اندازه‌گیری فشار داخلی چشم در انسان و دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از مزیت‌های این نوع تونومتر این است که به علت داشتن پروب (Probe) خیلی کوچک و اندازه‌گیری سریع فشار داخلی چشم، برای استفاده از آن نیازی به بی‌حس کردن سطح چشم نمی‌باشد. بنابراین در مواردی که اثر داروهای بی‌حسی موضعی روی فشار داخلی چشم بررسی می‌شود بهترین دستگاه می‌باشد زیرا هرگونه تغییری که این داروها روی فشار داخلی چشم ایجاد کنند به طور خالص توسط این دستگاه مشخص خواهد شد. تونوپنوت (Tono-Pen Vet) نیز تونومتر دیگری است که برای اندازه‌گیری فشار داخلی چشم به سهولت قابل استفاده است و برای استفاده آن در حیوانات تنظیم شده است (Leiva et al. 2006).

برای اندازه‌گیری فشار داخلی چشم در حیوان نیاز به استفاده از داروهای بی‌حسی موضعی می‌باشد. این داروها ممکن است باعث کاهش فشار داخلی چشم شده و در نتیجه در تشخیص بیماران مبتلا به گلوکوم تداخل ایجاد کنند. لذا دانشمندان به دنبال داروهای بی‌حسی موضعی هستند که تغییری در فشار داخلی چشم ایجاد نکند یا کمترین اثر را روی آن داشته باشد؛ در عین حال بی‌حسی موضعی طولانی‌تری ایجاد کند. Sarchahi و Eskandari در سال ۲۰۱۹ در سگ نشان دادند که دو داروی پروپاراکائین و تتراکائین که در حال حاضر به طور رایج در بی‌حسی چشم استفاده می‌شوند، بیش‌ترین اثر را روی کاهش فشار داخلی چشم دارند، در حالی که دو داروی

باعث جلوگیری از انتقال ایمپالس‌های اتونومیک و سوماتیک (حسی و حرکتی) می‌شوند. بنابراین بر اساس عصب و ناحیه عصب‌رسانی شده ممکن است عملکرد اعصاب اتونومیک از بین رفته، بی‌حسی و یا فلجی عضلات اسکلتی رخ دهد. عملکرد این داروها برگشت‌پذیر بوده و برگشت هدایت عصبی خود به خود اتفاق می‌افتد و هیچ‌گونه مدرکی دال بر آسیب ساختاری به سلول عصب یا فیبر وجود ندارد (Riviere and Papich 2018).

داروهای بی‌حسی موضعی در بسیاری از اعمال تشخیصی و درمانی در چشم از جمله تونومتري، آزمون تخریش قرنیه و ملتحمه، بخیه قرنیه، خارج کردن جسم خارجی، دستکاری مجاری اشکی بینی و تزریق داخل چشمی استفاده می‌شوند. این داروها برای افزایش بی‌دردی قرنیه حین عمل و نگهداری بیهوشی عمومی در سطح پایین استفاده می‌شوند. با این حال استفاده مداوم از برخی از آن‌ها اثرات توکسیک روی اپی‌تلیوم قرنیه دارد (Gelatt et al. 2012).

به طور کلی داروهای بی‌حسی موضعی از یک گروه آمینویدروفیلک تشکیل شده‌اند که به وسیله‌ی یک گروه آمیدی یا استری به حلقه‌ی آروماتیک حلال در چربی متصل شده است و بر اساس همین گروه آمیدی یا استری تقسیم‌بندی می‌شوند. از میان داروهای گروه استری پروپاراکائین و تتراکائین و از گروه آمیدی لیدوکائین و بوپروکائین را می‌توان نام برد. هر چه تعداد کربن در انتهای آمینی بیش‌تر باشد اثر دارو طولانی‌تر است. در حال حاضر دو داروی پروپاراکائین و تتراکائین به طور رایج در بی‌حسی موضعی چشم در انسان و حیوان استفاده می‌شوند (Riviere and Papich 2018).

فشار بافتی محتویات داخل چشم، فشار داخلی چشم نامیده می‌شود. کنترل فشار داخلی کره‌ی چشم در یک دامنه‌ی صحیح فیزیولوژیک جهت حفظ شرایط آناتومیکی لازم برای شکست نور و بینایی ضروری است. مقدار طبیعی فشار داخلی چشم در بیشتر گونه‌ها بین ۱۵-۲۵ و اختصاصاً در سگ‌ها بین ۱۵-۱۸ میلی‌متر جیوه می‌باشد

بدین ترتیب قطره‌ی چشمی لیدوکائین ۱ درصد با pH ۷/۲ و قطره‌ی چشمی بوپروکائین ۰/۴ درصد با pH ۷ حاصل شده و در قطره‌چکان استریل ریخته شده و مورد استفاده قرار گرفت.

سپس جهت بررسی اثر این داروها روی فشار داخلی چشم، بررسی میزان اثر بی‌حس‌کنندگی و همچنین اثرات جانبی آن‌ها تعداد ۲۰ قلابه سگ نژاد بومی موجود در پناهگاه حیوانات مهر شهر مشهد که از لحاظ بالینی و چشمی سالم بودند، انتخاب شدند. ۱۰ قلابه از سگ‌ها ماده و ۱۰ قلابه نر بودند. میانگین وزنی سگ‌ها ۲۵ کیلوگرم با انحراف معیار ۴/۷ (بیش‌ترین ۳۵ و کم‌ترین ۱۸ کیلوگرم) و میانگین سنی آن‌ها ۲۳ ماه با انحراف معیار ۱۲/۴ (بیش‌ترین ۶۶ و کم‌ترین ۸ ماه) بود.

سلامت چشمی سگ‌ها با معاینه‌ی کامل و دقیق چشم‌ها شامل تاباندن نور از جانب به قرنیه، نوار فلورسئین، افتالموسکوپ‌ی مستقیم و پان‌اپتیک (Panoptic) مورد بررسی قرار گرفت. قبل از شروع کار چندین نوبت فشار داخلی چشم اندازه‌گیری شد تا سگ‌ها به روال اندازه‌گیری عادت کنند. در این مطالعه از دو دستگاه تونومتر، تونومتر آی‌کر ساخت فنلاند (TA01i Tonometer, iCare) و تونومتر تونوپن‌وت ساخت شرکت ریچرت آمریکا (Tono-Pen Vet, Reichert, New York, USA) برای اندازه‌گیری فشار داخلی چشم استفاده شد (Figure 1).

لیدوکائین و بوپروکائین تأثیر کم‌تری روی آن دارند. داروهای لیدوکائین و بوپروکائین فرم قطره‌ی چشمی ندارند و در حال حاضر به شکل غیرموضعی (تزریقی) استفاده می‌شوند.

با توجه به جستجوهای انجام شده، مطالعاتی روی اثر بی‌حسی داروهای لیدوکائین و بوپروکائین روی چشم و مدت زمان ایجاد بی‌حسی انجام شده است ولی تا کنون اثر فرم چشمی این دو دارو روی فشار داخلی چشم بررسی نشده است، لذا در این مطالعه ما بر آن شدیم که فرم چشمی این دو دارو با توجه به این که اثر سوء کمتری دارند تولید شده و اثر آن‌ها روی فشار داخلی چشم و مدت زمان ایجاد بی‌حسی قرینه مورد ارزیابی قرار گیرد و در صورت به دست آوردن نتایج مثبت، توصیه شود قطره‌ی چشمی این دو دارو تولید و مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش کار

به منظور تهیه‌ی قطره‌ی چشمی لیدوکائین و بوپروکائین از فرم تزریقی (فاقد نگهدارنده) این دو دارو به عنوان منبع ماده‌ی مؤثره استفاده شد. سپس از محلول‌های تجاری هیالورونیک اسید، بوریک اسید و سدیم کلراید با نسبت مشخص به ماده‌ی مؤثره افزوده شد. تنظیم pH قطره‌ی چشمی در محدوده‌ی ۷-۷/۸ با اضافه کردن سدیم هیدروکسید صورت گرفت و سپس داروی به دست آمده زیر هود و با فیلتر ۰/۲ میکرون سرسرنگی استریل شد.



Figure 1: Restraint of dogs and tonometry with iCare (A) and Tono-Pen Vet (B) tonometers.

می‌گردید. زمان ایجاد بی‌حسی بعد از چکاندن دارو و زمان برگشت حس قرنیه با این روش مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده برای هر سگ در زمان‌های مختلف و برای هر دارو و دستگاه در جدول‌های مشخص ثبت گردید. یک هفته به سگ‌ها استراحت داده شد و سپس همین روند برای قطره چشمی بویوآکاین تکرار شد. با توجه به این که فشار داخلی چشم در ساعات اولیه روز مقادیر بیشتری نسبت به ساعات پایانی روز دارد (Gelatt et al. 2012)، لذا در این مطالعه فشار چشم هر روز در ساعات ۲-۵ بعد از ظهر اخذ شد تا تغییرات شبانه‌روز روی آن اثر نداشته باشد. اثرات جانبی داروها (لیدوکائین و بویوآکاین) نیز در طول مطالعه بررسی و طبق Table 1 درجه‌بندی گردید.

ابتدا اثر قطره‌ی چشمی لیدوکائین بررسی شد. بدین گونه که در چشم راست نیمی از سگ‌ها و در چشم چپ نیمی دیگر دو قطره لیدوکائین چکانده شد. در چشم مقابل، دو قطره نرمال سالین به عنوان کنترل چکانده شد. فشار چشم در هر دو چشم دارو و کنترل قبل از چکاندن دارو، بلافاصله بعد از چکاندن دارو (در لحظه صفر) و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۰ به وسیله‌ی هر دو دستگاه iCare و تونوپنوت اخذ شد. کنترل بی‌حسی قرنیه نیز از طریق رفلکس قرنیه‌ای هر ۵ دقیقه (در زمان‌های اندازه‌گیری فشار چشم) بررسی شد به این صورت که بعد از چکاندن دارو و اندازه‌گیری فشار چشم، بلافاصله یک تکه پنبه تمیز با سطح قرنیه تماس داده می‌شد و پلک زدن حیوان مشاهده

Table 1: Classification of side effects of ophthalmic drugs (Sarchahi et al. 2012; Lee et al. 2013)

Signs	Score	Criterion
Eyelid spasm	0	The eyelids are completely open and in a natural position
	1	The opening of the eyelids is reduced by 1/3 (one third)
	2	The opening of the eyelids is reduced by 2/3 (two thirds)
	3	The eyelids are completely closed
Conjunctival hyperemia	0	The conjunctiva is normal
	1	Mild hyperemia; Redness of the eyelid conjunctiva and some around the eyeball
	2	Moderate hyperemia; Clear redness of the eyelid conjunctiva and 3/4 (three-quarters) of the area around the eyeball
	3	Severe hyperemia; Both the global and the eyelids conjunctivae are dark red with hyperemia around the globe. Petechial bleeding in the conjunctiva and third eyelid may be seen

داخلی چشم و وزن و سن سگ‌ها با آزمون «ضریب هم-بستگی پیرسون» (Pearson correlation coefficient) و ارتباط بین فشار داخلی چشم و جنس سگ‌ها با آزمون «ضریب هم‌بستگی اسپیرمن» (Spearman correlation coefficient) بررسی شد. مقایسه‌ی اثرات جانبی داروهای لیدوکائین و بویوآکاین به طور جداگانه در مورد هر دارو در چشم‌های دارو با زمان قبل از چکاندن دارو با آزمون ویلکاکسان مورد بررسی آماری قرار گرفت. داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار برای ۲۰ قلابه سگ ارائه شده‌اند و سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

داده‌های جمع‌آوری شده توسط نرم‌افزار SPSS 24 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. از آن جایی که برخی از داده‌ها توزیع غیرنرمال داشتند، برای بررسی آماری از روش‌های غیرپارامتریک استفاده گردید؛ بنابراین با توجه به وابستگی داده‌ها به یکدیگر، اثر هر دارو در طول زمان با روش «فریدمن» (Friedman test) مورد بررسی قرار گرفت و در صورت معنی‌دار بودن برای مقایسه دوگانه از روش «ویلکاکسان» (Wilcoxon test) استفاده شد. مقایسه‌ی فشار چشم دارو با چشم کنترل در مورد هر دو دارو، هم‌چنین مقایسه‌ی فشار داخلی چشم بین دو گروه دارویی با آزمون «ویلکاکسان» مورد بررسی قرار گرفت. ارتباط بین فشار

نتایج

بررسی آماری نشان داد که سن و جنس حیوان با میزان فشار داخلی چشم با هر کدام از داروها و با هر کدام از دستگاه‌های اندازه‌گیری ارتباط معنی‌دار ندارد ($P > 0.05$).

نتایج داروی لیدوکائین

نتایج اندازه‌گیری فشار داخلی چشم با تونومتر iCare و تونوپنوت در زمان‌های مختلف به ترتیب در Figures 2

3 & آورده شده است. بررسی آماری فریدمن نشان داد که فشار داخلی چشم در اثر چکاندن لیدوکائین تغییری نکرده است ($P = 0.054$ برای تونومتر iCare و $P = 0.392$ برای تونوپنوت). بررسی دوگانه با تست ویلکاکسان نیز نشان داد که فشار داخلی چشم در چشم‌های دارو نسبت به چشم‌های کنترل در هیچ کدام از زمان‌های اندازه‌گیری با هر کدام از تونومترها اختلاف معنی‌داری ندارد ($P > 0.05$).

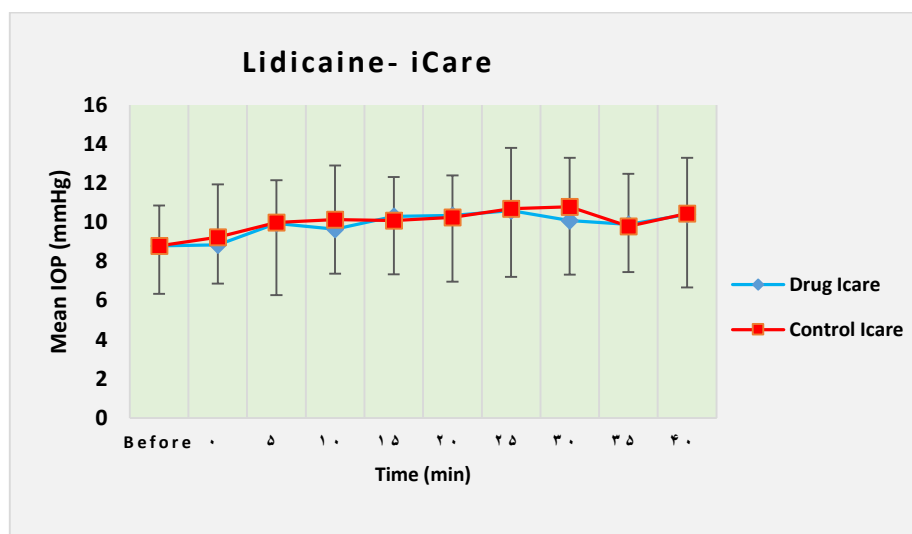


Figure 2: Mean (\pm SD) values of intraocular pressure in the eyes treated with lidocaine and control eyes measured by iCare tonometer. There was no significant change in intraocular pressure at any time after drug instillation compared to pre-treated and control eyes ($P > 0.05$).

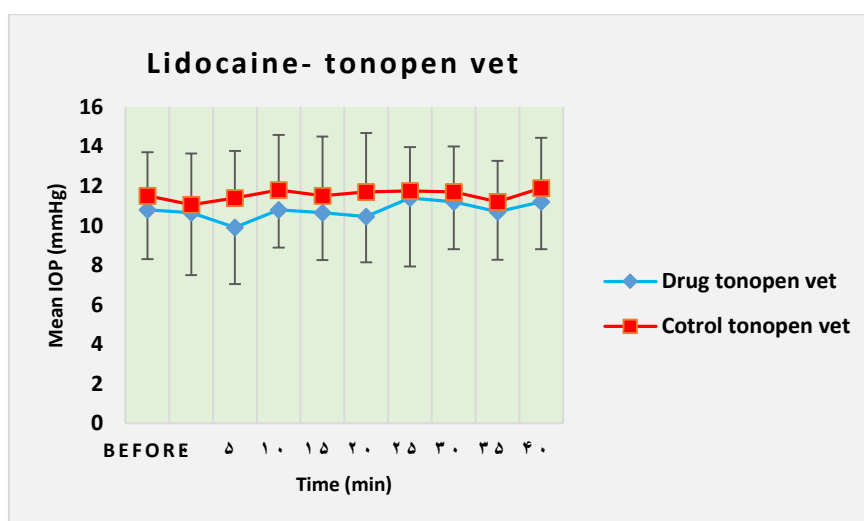


Figure 3: Mean (\pm SD) values of intraocular pressure in eyes treated with lidocaine and control eyes measured by Tono-Pen Vet. The values of intraocular pressure in the treated eyes did not show any significant changes compared to pre-treated and control eyes ($P > 0.05$).

نتایج داروی بوپیواکاین

دارو شده است ($P=0/014$). سپس فشار داخلی چشم شروع به کاهش نموده است ولی در هیچ کدام از زمان‌های بعد از آن نسبت به زمان قبل از چکاندن دارو اختلاف معنی دار نداشته است ($P>0/05$) با این حال، در ۱۰، ۱۵ و ۳۵ کاهش معنی داری نسبت به چشم‌های کنترل نشان می‌دهد (به ترتیب $P=0/003$ ، $P=0/006$ و $P=0/036$).

نتایج اندازه‌گیری فشار داخلی چشم با تونومتر iCare در زمان‌های قبل و بعد از چکاندن دارو در Figure 4 آورده شده است. بررسی آماری فریدمن نشان داد که فشار داخلی چشم در چشم‌های دارو به طور معنی داری تغییر کرده است ($P=0/012$). بررسی دوگانه با آزمون ویلکاکسان نشان داد که داروی بوپیواکاین به محض چکاندن دارو (لحظه صفر) باعث افزایش معنی دار فشار چشم نسبت به قبل از چکاندن

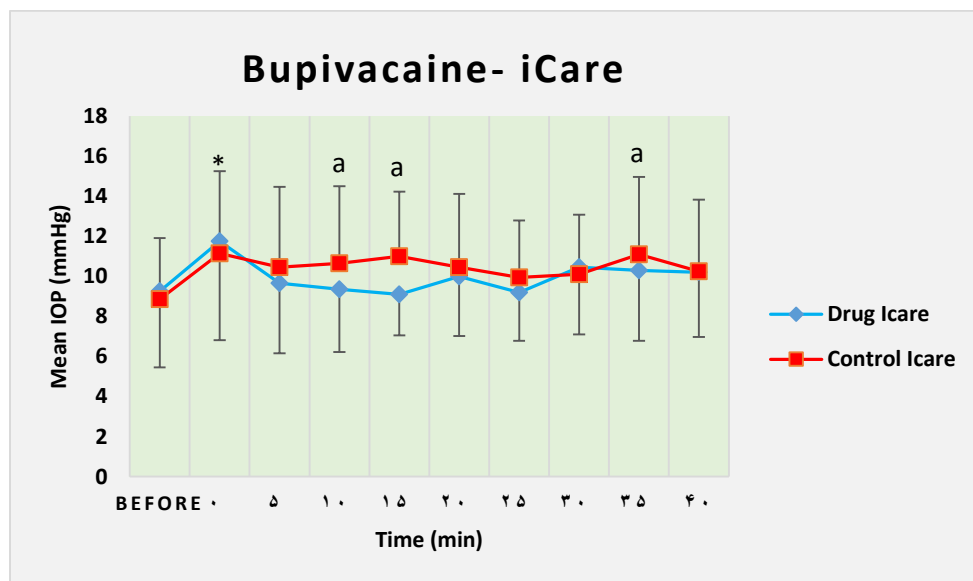


Figure 4: Mean (\pm SD) values of intraocular pressure in eyes treated with bupivacaine and control eyes measured by iCare tonometer.

* Bupivacaine caused a significant increase in intraocular pressure compared to pre-treated values ($P=0.014$).

a: Intraocular pressure significantly decreased in treated eyes compared to control eyes ($P=0.003$, $P=0.006$ and $P=0.036$, respectively).

بررسی دوگانه با آزمون ویلکاکسان نشان داد که فشار داخلی چشم در چشم‌های درمان با بوپیواکاین در ۱۰، ۱۵ و ۳۵ کاهش معنی داری نسبت به چشم‌های کنترل نشان می‌دهد (به ترتیب $P=0/003$ ، $P=0/006$ و $P=0/036$).

نتایج اندازه‌گیری فشار داخلی چشم با تونومتر تونوپنوت در زمان‌های قبل و بعد از چکاندن داروی بوپیواکاین در Figure 5 آورده شده است. بررسی آماری فریدمن نشان داد که فشار داخلی چشم در اثر چکاندن بوپیواکاین تغییر معنی داری نداشته است ($P=0/073$) ولی

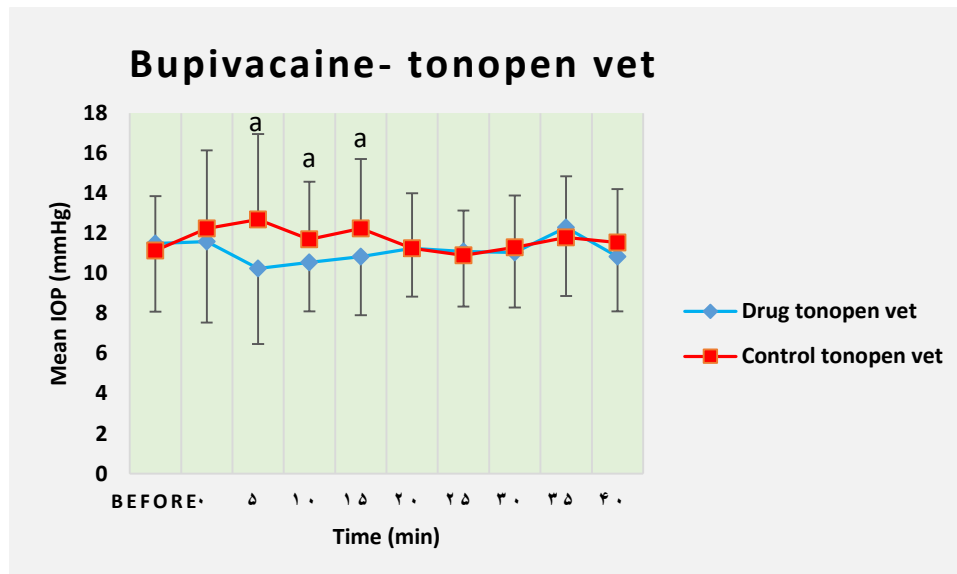


Figure 5: Mean (\pm SD) values of intraocular pressure in eyes treated with bupivacaine and control eyes measured by Tono-Pen Vet. The intraocular pressure values in the treated eyes did not show significant changes compared to pre-treated values.

a: The intraocular pressure significantly decreased at times 5, 10 and 15 in the treated eyes compared to the control eyes ($P=0.027$, $P=0.047$ and $P=0.046$ respectively).

($P>0/05$)؛ همچنین پرخونی خفیف ملتحمه بلافاصله بعد از چکاندن دارو مشاهده گردید (میانگین و انحراف معیار $(0/0 \pm 5/89)$ ($P=0/016$)، این پرخونی حدود یک دقیقه ادامه پیدا کرد و سپس برطرف شد به طوری که اختلاف معنی‌داری نسبت به قبل از چکاندن دارو وجود نداشت ($P>0/05$).

بحث

جهت اخذ فشار داخلی چشم در حیوانات به دلیل عدم همکاری آن‌ها با کلینیسین، نیاز به استفاده از داروهای بی-حسی موضعی می‌باشد. در حال حاضر دو داروی تتراکائین و پروپاراکائین به طور رایج در بی‌حسی چشم در انسان و حیوان استفاده می‌شوند. پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهند که این دو دارو باعث کاهش فشار داخلی چشم شده و در نتیجه ممکن است در تشخیص بیماران مبتلا به گلوکوم تداخل ایجاد نمایند؛ از طرف دیگر نشان داده شده که داروهای لیدوکائین و بوپیواکائین کمترین اثر را روی

مدت زمان اثر بی‌حسی و اثرات جانبی داروها

هر دو دارو بلافاصله بعد از چکاندن باعث بی‌حسی قرنیه شدند. میانگین بی‌حسی قرنیه توسط داروی لیدوکائین ۱۴/۷ دقیقه با انحراف معیار ۸ و داروی بوپیواکائین ۱۷/۵ دقیقه با انحراف معیار ۱۰/۲ به دست آمد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو دارو مشاهده نگردید ($P>0/05$).

آزمون ویلکااسان نشان داد که داروی لیدوکائین اثرات جانبی معنی‌داری روی چشم‌ها نداشت (پرخونی $P=0/317$ و اسپاسم پلک $P=0/180$) و فقط در یک قلابه سگ در لحظه صفر پرخونی خفیف ملتحمه و در یک سگ دیگر اسپاسم پلک ۲ دقیقه بعد از چکاندن دارو مشاهده شد. از طرف دیگر، داروی بوپیواکائین در چشم‌های دارو باعث اسپاسم شدید پلک بلافاصله بعد از چکاندن دارو گردید (میانگین و انحراف معیار $(2/7 \pm 0/47)$ ($P<0/001$). این اسپاسم تا حدود یک دقیقه بعد ادامه داشت و سپس از بین رفت به طوری که در دقیقه ۵ بعد از چکاندن دارو با زمان قبل از چکاندن دارو اختلاف معنی‌داری وجود نداشت

تزریقی داروی لیدوکائین ۲۰ دقیقه باعث بی حسی قرنیه در سگ شد. در مطالعه‌ی Emrarian و Sarchahi در ۲۰۲۰ شکل تزریقی لیدوکائین ۷/۵ دقیقه باعث بی حسی سطح قرنیه در خرگوش گردید. علت کاهش مدت بی حسی در مطالعه‌ی حاضر نسبت به مطالعه‌ی قبلی در سگ می‌تواند به دلیل کاهش غلظت دارو باشد زیرا در مطالعه‌ی حاضر از غلظت ۱ درصد دارو استفاده گردید در حالی که در مطالعه‌ی قبلی از غلظت ۲ درصد استفاده شده بود. پژوهشی توسط Kallio و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان داد که اضافه کردن هیالورونیداز به ترکیب دو داروی لیدوکائین و بویپواکائین بی حسی مؤثری در چشم انسان ایجاد کرده و توزیع داروی بی حسی به خوبی صورت می‌گیرد. در مطالعه‌ی آن‌ها از روش تزریق اطراف چشمی (Peribulbar) و تزریق پشت چشمی (Retrobulbar) استفاده شده بود. Sun و همکاران در سال ۱۹۹۹ در مطالعه‌ی روی خرگوش، زمان شروع اثر دارو، مدت زمان بی حسی، سمیت و اثر ترمیمی برای قرینه را روی محلول‌های مختلفی از لیدوکائین در غلظت‌ها و pHهای مختلف بررسی کرده و نشان دادند که محلول لیدوکائین در غلظت مشابه اما pH بالاتر (۶/۸) بی حسی طولانی‌تری ایجاد می‌کند. آن‌ها نشان دادند که محلول بافری لیدوکائین ۴ درصد به طور متوسط ۵۶/۲۵ دقیقه اما محلول غیر بافری لیدوکائین ۴ درصد به طور متوسط ۳۶/۲۵ دقیقه باعث بی حسی قرنیه می‌شود. تفاوتی از لحاظ سمیت برای قرنیه و اثر ترمیمی در محلول بافر با محلول غیر بافری لیدوکائین و همچنین غلظت‌های مختلف آن مشاهده نشد. در مطالعه‌ی آن‌ها لیدوکائین یک دقیقه بعد از چکانده شدن در چشم باعث بی حسی سطح قرنیه شد. بنابراین یکی از عوامل مؤثر در طولانی شدن مدت زمان بی حسی غلظت داروی استفاده شده می‌باشد و در صورت نیاز به بی حسی طولانی لازم است از غلظت‌های بیشتر استفاده شود.

اثرات ضد میکروبی لیدوکائین نیز در پژوهشی دیگر مورد بررسی قرار گرفته است. Parr و همکاران در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که لیدوکائین باعث مهار باکتری‌هایی مثل

فشار داخلی چشم دارند (Sarchahi and Bozorgi 2012, Sarchahi and Eskandari 2019, Emrarian and Sarchahi 2020). داروهای لیدوکائین و بویپواکائین فرم قطره چشمی نداشته و در مطالعات ذکر شده از فرم تزریقی این دو دارو در چشم استفاده شده است ولی در مطالعه‌ی حاضر قطره‌ی چشمی این دو دارو تولید و اثر آن‌ها روی فشار داخلی چشم و مدت زمان بی حسی قرنیه در سگ مورد بررسی قرار گرفت.

Sarchahi و Eskandari در سال ۲۰۱۹ و Emrarian و Sarchahi در سال ۲۰۲۰ در سگ و خرگوش نشان دادند که دو داروی پروپاراکائین و تتراکائین که در حال حاضر به طور رایج در بی حسی چشم استفاده می‌شوند، بیشترین اثر را روی کاهش فشار داخلی چشم دارند، در حالی که دو داروی لیدوکائین و بویپواکائین تأثیر معنی‌داری روی آن ندارند. آن‌ها در مطالعه‌ی خود از فرم تزریقی دو داروی لیدوکائین و بویپواکائین استفاده کردند. گزارش‌های دیگری نیز مبنی بر استفاده از فرم تزریقی لیدوکائین و بررسی اثر آن روی فشار داخلی چشم وجود دارد. برای مثال Lerman و Kiskis در سال ۱۹۸۵ و Abdulla و Flaifil در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند که استفاده ویریدی از لیدوکائین تزریقی از افزایش فشار داخلی چشم متعاقب لوله‌گذاری نای جلوگیری می‌کند. Al-Ali و همکاران در سال ۲۰۱۴ و Bayley و Read در سال ۲۰۱۸ گزارش کردند که تزریق چشمی لیدوکائین ۲ درصد به روش ساب تنون باعث افزایش فشار داخلی چشم نمی‌شود. همچنین Hassanein و همکاران در سال ۲۰۱۶ کاهش فشار داخلی چشم را متعاقب چکاندن لیدوکائین در لوله‌ی نایی قبل از خارج کردن آن گزارش کردند. در مطالعه‌ی حاضر نیز قطره‌ی لیدوکائین چشمی تولید شده تغییری در فشار داخلی چشم ایجاد نکرد و با مطالعات قبلی همخوانی دارد. در مطالعه‌ی حاضر میانگین مدت زمان بی حسی قرنیه ایجاد شده توسط لیدوکائین ۱۴/۷ دقیقه بود که برخلاف انتظار افزایش چندانی نسبت به مدت زمان بی حسی که فرم تزریقی این دارو در استفاده موضعی ایجاد می‌کند نداشت. در مطالعه‌ی Sarchahi و Eskandari در سال ۲۰۱۹ فرم

مطالعه‌ای روی خرگوش نشان دادند که داروی بوپیواکائین نسبت به تتراکائین و پروپاراکائین کم‌ترین اثر را روی فشار داخلی چشم دارد. آن‌ها در این مطالعات از فرم تزریقی داروی بوپیواکائین استفاده کردند. مطالعات دیگری نیز جهت بررسی اثر فرم تزریقی بوپیواکائین روی فشار داخلی چشم انجام شده است. برای مثال، Nociti و همکاران در سال ۲۰۰۱ دو داروی بوپیواکائین و روپیواکائین را به صورت پشت چشمی (Retrobulbar) تزریق کردند و نتیجه گرفتند بوپیواکائین اثر کم‌تری روی فشار داخلی چشم نسبت به روپیواکائین دارد. در مطالعه‌ی آن‌ها شل شدن عضلات کره‌ی چشم، علت کاهش فشار در دقیقه ۱۵ پس از تزریق عنوان شده است. Shilo-Benjamini و همکاران در سال ۲۰۱۴ بوپیواکائین را به صورت پشت چشمی (Retrobulbar) و اطراف کره‌ی چشمی به منظور مقایسه‌ی این دو روش در گربه تزریق کردند و نتیجه گرفتند در روش اطراف کره‌ی چشمی متعاقب تزریق بوپیواکائین فشار داخلی چشم افزایش می‌یابد.

در مطالعه‌ی حاضر بوپیواکائین تولید شده ۱۷/۵ دقیقه باعث بی‌حسی سطح قرنیه گردید. در مطالعه‌ی Sarchahi و Eskandari در سال ۲۰۱۹ فرم تزریقی بوپیواکائین ۲۲ دقیقه باعث بی‌حسی سطح قرنیه در سگ شد. در مطالعه‌ی حاضر قطره‌ی چشمی بوپیواکائین ۰/۴ درصد با pH ۷ تولید شده و روی سگ مورد ارزیابی قرار گرفت که نسبت به فرم تزریقی دارو، pH آن افزایش پیدا کرده اما غلظت آن کم‌تر شده است و احتمالاً علت عدم افزایش طول مدت بی‌حسی نسبت به فرم تزریقی، غلظت پایین‌تر قطره‌ی چشمی مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. Liu و همکاران در سال ۱۹۹۳ در مطالعه‌ی روی خرگوش نشان دادند که بوپیواکائین اثرات توکسیک کم‌تری نسبت به پروپاراکائین روی اپی‌تلیوم قرنیه داشته، همچنین اثر ترمیمی بعد از کراتکتومی دارد. این مطالعه بیان می‌کند با افزایش pH محلول بوپیواکائین مدت زمان اثر آن افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ی آن‌ها بوپیواکائین ۰/۷۵ درصد با pH ۶/۵ مورد بررسی قرار گرفت. Sun و همکاران در سال

اشرشیا کلای، استافیلوکوکوس اورئوس و انتروکوکوس‌های مقاوم به ونکومایسین می‌شود.

نتایج مطالعات گذشته و مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد داروی لیدوکائین کم‌ترین اثر سوء را روی چشم داشته و علاوه بر آن اثرات مثبت روی بافت پوششی قرنیه دارد (Shah et al. 2010)؛ همچنین اثرات ضدباکتریایی داشته و از عفونت‌های چشمی جلوگیری می‌کند (Parr et al. 1999). از طرف دیگر، لیدوکائین کم‌ترین اثر را روی فشار داخلی چشم به خصوص در دقایق اولیه پس از چکاندن دارو دارد. بنابراین استفاده از قطره‌ی چشمی این دارو در تشخیص بیماران مبتلا به گلوکوم تداخل ایجاد نمی‌کند. لذا اگر بتوان با دستکاری بیش‌تر ترکیبی از لیدوکائین به دست آورد که مدت بی‌حسی آن طولانی‌تر شود، می‌توان توصیه نمود که جایگزین قطره‌ی چشمی تتراکائین و پروپاراکائین شود.

با توجه به Figures 4 & 5، داروی بوپیواکائین به محض چکاندن در چشم باعث افزایش معنی‌دار در فشار داخلی چشم نسبت به قبل از چکاندن دارو شده است؛ این افزایش به وسیله‌ی تونومتر iCare نشان داده شده است ولی به وسیله‌ی تونومتر تونوپن‌وت نشان داده نشده است. این افزایش می‌تواند به علت اسپاسم پلک در لحظه‌ی چکاندن دارو ایجاد شده باشد. مقادیر فشار داخلی چشم در دقیقه ۱۰ به میزان فشار داخلی چشم قبل از چکاندن دارو برگشته است. این میزان تا دقیقه ۱۷/۵ (مدت زمان بی‌حسی دارو) تغییرات ناچیزی دارد. همچنین مقادیر فشار داخلی چشم در چشم‌های درمان با داروی بوپیواکائین در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ کاهش معنی‌دار نسبت به چشم کنترل در همین زمان‌ها دارد که می‌تواند به علت کاهش مختصر فشار در چشم درمان و افزایش مختصر فشار در چشم کنترل باشد. این تغییرات بسیار جزئی بوده و اختلافات کوچکی نیز بین دو دستگاه اندازه‌گیری مشاهده می‌شود که از لحاظ آماری معنی‌دار نیست و قابل چشم‌پوشی می‌باشد.

Sarchahi و Eskandari در سال ۲۰۱۹ در مطالعه‌ی روی سگ و Emrarian و Sarchahi در سال ۲۰۲۰ در

این که اثری روی فشار داخلی چشم ندارد، پیشنهاد می‌شود مطالعات فارماکولوژیکی بیش‌تری روی مدت زمان اثر بی‌حسی این دارو و عوارض جانبی آن انجام شود.

در نهایت نتیجه‌گیری می‌شود که داروهای لیدوکائین و بوپیواکائین کم‌ترین اثرات سوء را برای چشم داشته و در مواردی اثرات مفید نیز دارند و با توجه به این که کم‌ترین تغییر را در فشار داخلی چشم ایجاد می‌کنند، لذا ممکن است در تشخیص بیماران مبتلا به گلوکوم بهتر از سایر داروهای بی‌حسی موضعی عمل نمایند. بنابراین در صورت تولید ترکیبی از لیدوکائین و بوپیواکائین که بتواند بی‌حسی طولانی‌تری ایجاد نمایند می‌توان توصیه نمود که استفاده از قطره‌ی چشمی این داروها جایگزین استفاده از قطره چشمی پروپاراکائین و تتراکائین شود. با این حال جهت انجام این توصیه هنوز نیاز به مطالعات تکمیلی بیش‌تری مبنی بر افزایش طول مدت اثر این دو دارو می‌باشد.

۱۹۹۹ در مطالعه‌ای روی خرگوش نشان دادند که محلول بافر بوپیواکائین بی‌حسی طولانی‌تری نسبت به محلول غیر بافری آن در غلظت مشابه ایجاد می‌کند. آن‌ها همچنین نتیجه گرفتند که با افزایش غلظت دارو طول مدت بی‌حسی افزایش پیدا می‌کند. در مطالعه‌ی آن‌ها مشخص شد بوپیواکائین سمیتی برای قرنیه نداشته و اثر ترمیمی روی آن دارد.

بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، قطره‌ی چشمی بوپیواکائین باعث تغییر معنی‌داری روی فشار داخلی چشم نمی‌شود و تنها در لحظه‌ی چکاندن دارو افزایش معنی‌دار فشار داخلی چشم نسبت به قبل از چکاندن دارو وجود دارد که به دلیل اسپاسم شدید پلک است که تنها در لحظه‌ی صفر رخ داد و کم‌تر از یک دقیقه بعد برطرف شد. لذا با توجه به این که این دارو سمیت بسیار کمی برای قرنیه داشته و حتی در مواردی اثر ترمیمی دارد (بر اساس نتایج مطالعات Liu و همکاران و Sun و همکاران)، و با توجه به

تشکر و قدردانی

این پروژه در قالب پایان‌نامه دانشجویی انجام شده است. لذا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد جهت تأمین هزینه‌ی آن قدردانی می‌شود. همچنین نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از مدیریت و پرسنل پناهگاه حیوانات خانگی مهر مشهد که سگ‌های مورد مطالعه را تأمین نموده و با سعه‌ی صدر و شکیبایی پذیرای ما در طول مطالعه بودند تشکر نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

منابع مالی

منابع مالی این تحقیق در قالب پایان‌نامه دانشجویی دکتری عمومی با کد طرح ۴۸۶۳۷ توسط معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه فردوسی مشهد تأمین گردیده است.

منابع

Abdulla, W. and Flaifil, H. (1992). Intraocular pressure changes in response to endotracheal intubation facilitated by atracurium or succinylcholine with or without lidocaine. *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 43(2): 91-101.

Acott, T.S.; Kelley, M.J.; Keller, K.E.; Vranka, J.A.; Abu-Hassan, D.W.; Li, X., et al. (2014). Intraocular pressure homeostasis: maintaining balance in a high-pressure environment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 30(2-3): 94-101.

- Al-Ali, N.; Cheema, R.A.; Abdelaziz, M.A. and Khattak, A. (2014). Randomized controlled trial to evaluate intraocular pressure following sub-Tenon's local anesthesia for cataract surgery: With and without hyaluronidase added to anesthetic solution. *Saudi journal of anaesthesia*. 8(Suppl 1): S63-6.
- Bayley, K.D. and Read, R. (2018). Sub-Tenon's anesthesia for canine cataract surgery. *Veterinary Ophthalmology*. 21(6): 601-611.
- Boey, P.Y. and Mansberger, S.L. (2014). Ocular hypertension: an approach to assessment and management. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 49(6): 489-496.
- Emrarian, A. and Sarchahi, A.A. (2020). Effect of four local anesthetics (tetracaine, bupivacaine, lidocaine and proparacaine) on intraocular pressure in rabbits- Comparison of an applanation and a rebound tonometer. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*, 12(1), 1-2. <https://doi.org/10.22067/veterinary.v12i1.82719>.
- Gelatt, K.N.; Gilger, B.C. and Kern, T.J. (2012). *Veterinary ophthalmology*. Ames, Iowa, USA, John Wiley & Sons.
- Hassanein, A.; Zekry, J. and Moharram, H. (2016). Effect of lidocaine instillation into endotracheal tube on intraocular pressure during extubation. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology*. 9(1): 23.
- Kallio, H.; Paloheimo, M. and Maunuksela, E.-L. (2000). Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesthesia and Analgesia*. 91(4): 934-937.
- Lee, C.H.; Lin, S.L.; Chi, T.T.; Chang, S.H. and Wang, H.C. (2013). Effect of Topical Administration of 0.8% Nalbuphine on Cornea in Dogs after Phacoemulsification. *Journal of Veterinary Medical Science*. 75(8): 1041-1047.
- Leiva, M.; Naranjo C. and Peoa, M.T. (2006). Comparison of the rebound tonometer (ICare) to the applanation tonometer (Tonopen XL) in normotensive dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 9 (1): 17-21.
- Lerman, J. and Kiskis, A.A. (1985). Lidocaine attenuates the intraocular pressure response to rapid intubation in children. *Canadian Anaesthetists Society Journal*. 32(4): 339-345.
- Liu, J.C.; Steinemann, T.L.; McDonald, M.B.; Thompson, H.W. and Beurman, R.W. (1993). Topical bupivacaine and proparacaine: a comparison of toxicity, onset of action, and duration of action. *Cornea*. 12(3): 228-232.
- Nociti, J.; Serzedo, P.; Zuccolotto, E.; Nunes, A. and Ferreira, S. (2001). Intraocular pressure and ropivacaine in peribulbar block: a comparative study with bupivacaine. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 45(5): 600-602.
- Parr, A.; Zoutman, D. and Davidson, J. (1999). Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection. *Annals of plastic surgery*. 43(3): 239-245.
- Riviere, J.E. and Papich, M.G. (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Iowa, USA, John Wiley & Sons.
- Sarchahi, A.A.; Abbasi, N. and Gholipour, M.A. (2012). Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on the intraocular pressure and pupil size of normal dogs. *Veterinary ophthalmology*. 15: 64-70.
- Sarchahi, A.A. and Bozorgi, H. (2012). Effect of tetracaine on intraocular pressure in normal and hypertensive rabbit eyes. *Journal of ophthalmic & vision research*. 7(1): 29-33.
- Sarchahi, A.A. and Eskandari, M. (2019). Effect of four local anesthetics (tetracaine, proparacaine, lidocaine, and bupivacaine) on intraocular pressure in dogs. *International ophthalmology*. 39(7): 1467-1474.
- Shah, H.; Reichel, E. and Busbee, B. (2010). A novel lidocaine hydrochloride ophthalmic gel for topical ocular anesthesia. *Local and Regional Anesthesia*. 3:57-63.
- Shilo-Benjamini, Y.; Pascoe, P.J.; Maggs, D.J.; Pypendop, B.H.; Johnson, E.G.; Kass, P.H., et al. (2014). Comparison of peribulbar and retrobulbar regional anesthesia with bupivacaine in cats. *American journal of veterinary research*. 75(12): 1029-1039.
- Sun, R.; Hamilton, R.C. and Gimbel, H.V. (1999). Comparison of 4 topical anesthetic agents for effect and corneal toxicity in rabbits. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 25(9): 1232-1236.
- Twa, M.D. (2018). Intraocular Pressure and Glaucoma. *Optometry and Vision Science*. 95(2): 83-85.

Received: 31.05.2020

Accepted: 08.07.2020

Evaluation of the effects of Lidocaine and bupivacaine ophthalmic drops on intraocular pressure and duration of corneal anesthesia in dogs

Mojde Najafi kalyani¹, Ali Asghar Sarchahi^{2*} and Amir Afkhami Goli³

¹ Graduated from Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

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

³ Associated professor of Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 31.05.2020

Accepted: 08.07.2020

Abstract

The main cause of glaucoma is an increase in intraocular pressure (IOP). In order to measure the intraocular pressure in animals, it is necessary to use topical anesthetics. These drugs may lead to changes in intraocular pressure and, as a result, interfere with the diagnosis of increased IOP. Thus the objective of this study was to production and use topical anesthetic drugs that have minimal effect on intraocular pressure. In this study, the ophthalmic drop forms of lidocaine 1% and bupivacaine 0.4% were formulated and their effects on IOP and duration of corneal anesthesia investigated in 20 mixed breed adult dogs. Two drops of lidocaine were instilled in the right eye of the half of the dogs and the left eye of the other half of the dogs. In the fellow eyes normal saline were instilled as controls. Intraocular pressure was taken before and at the minutes 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 after instilling the drug with two iCare and Tono-Pen Vet tonometers. With one week interval, the effects of bupivacaine drops were investigated in a similar manner. Lidocaine drops showed no change in intraocular pressure with both devices. Bupivacaine drops caused a temporary increase in IOP immediately after instillation, which was significant with iCare ($P=0.014$), then returned to normal values thereafter; However, the results obtained with the Tono-Pen Vet did not show a significant change. The duration of corneal anesthesia was found to be 14.7 minutes for lidocaine and 17.5 minutes for bupivacaine. It is concluded that because lidocaine and bupivacaine eye drops have not significantly changed the IOP, they can easily be used to measure the intraocular pressure and since the duration of corneal anesthesia is relatively short, it is necessary to measure intraocular pressure as soon as possible.

Keywords: Intraocular pressure, Local anesthesia, Lidocaine, Bupivacaine, Dog

* **Corresponding Author:** Ali Asghar Sarchahi, Professor of Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
E-mail: sarchahi@um.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/>).