

## تعیین دوز غیر سمی داخل چشمی پروپرانولول با استفاده از

### الکترورتینوگرافی در چشم خرگوش

سیدایمان تقوی‌دینانی<sup>۱</sup>، سیامک مشهدی‌رفیعی<sup>۱\*</sup>، سیدجاوید آل‌داود<sup>۲</sup>، رامین نوری‌نیا<sup>۳</sup>

#### چکیده

پروپرانولول از داروهای مسدود کننده غیر انتخابی گیرنده‌های بتا آدرنژیک است. با توجه به نقش گیرنده‌های آدرنژیک در عروق‌زایی، این دارو بعنوان مسدود کننده این گیرنده‌ها مورد توجه قرار گرفته است. نقش این دارو در کاهش عوارض عروقی شبکیه در مصرف سیستمیک، خوراکی و حتی موضعی تایید شده و طی این تحقیق اقدام به تزریق داخل زجاجیه این دارو شده تا با تعیین دوز بی خطر داخل چشمی پروپرانولول، بتوان در در ضایعات عروقی شبکیه استفاده کرد. در این بررسی از ۲۸ خرگوش همسن و همجنس که به چهار گروه ۷ تایی تقسیم شده بودند استفاده شد. در سه گروه اقدام به تزریق داخل زجاجیه سه دوز متفاوت از پروپرانولول به ترتیب ۰.۱۵، ۳۰ و ۶۰ میکروگرم در چشم راست شد. یک گروه نیز بعنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد و مقدار ۶۰ میکرولیتر سرم نرمال سالین در چشم راست دریافت نمود. بررسی اثرات ناشی از این تزریقات با معاینات کامل چشم و الکترورتینوگرافی به مدت ۴ هفته انجام گردید. نتایج حاصل از معاینات شبکیه حاکی از سلامت این بافت بود و هیچ مورد غیر طبیعی مشاهده نگردید. نتایج الکترورتینوگرافی حاکی از کاهش دامنه موج b بخصوص در گروه سوم (دریافت کننده ۶۰ میکروگرم پروپرانولول) بود که در بررسی‌های آماری در مقایسه با سایر گروه‌ها معنی‌دار بود ( $P=0/036$ ). در نتیجه طی این بررسی مشخص گردید دوز ۶۰ میکروگرم پروپرانولول داخل چشمی اثرات سمی را بدنبال دارد و تا دوز حداکثر ۳۰ میکروگرم بصورت پروپرانولول داخل زجاجیه‌ای بی خطر می‌باشد.

واژگان کلیدی: پروپرانولول، دوز داخل چشمی، چشم خرگوش

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۱۹

#### مقدمه

پروپرانولول از داروهای مسدود کننده غیر انتخابی گیرنده‌های بتا آدرنژیک است و بطور معمول در بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر تاکی آریتمی‌های بطنی و افزایش فشار خون استفاده می‌شود. طی برخی تحقیقات انجام شده، پروپرانولول با مهار فاکتورهای عروق‌زای، همچون (Vascular endothelial growth factor) VEGF و (Fibroblastic growth factor)

bFGF دارای اثرات ضد عروق‌زایی (Anti-vascularization) و

انقباض عروقی (Vasoconstriction) است که باعث شده این دارو برای درمان و کنترل بیماری‌های نورگ‌زای شبکیه مورد توجه قرار گیرد (۱۲و۴).

بافت شبکیه بعلت داشتن متابولیسم بالا، به کمبود اکسیژن و کاهش خونرسانی بسیار حساس است، در نتیجه در بسیاری از بیماری‌ها که این بافت دچار ایسکمی (Ischemia) میشود، در نتیجه آزاد شدن فاکتورهای عروق‌زای، در عروق شبکیه به سرعت عروق‌زایی رخ می‌دهد که برگشت ناپذیر بوده و عوارض شدیدی بر بینایی برجا می‌گذارد. عروق‌زایی (Neovascularization) از عوارض غیر قابل برگشت در برخی بیماری‌های شبکیه نظیر رتینوپاتی زودرس، رتینوپاتی دیابتی و التهاب ماکولار وابسته به سن می‌باشد که بینایی را بشدت به مخاطره می‌اندازد. تاکنون راه‌های درمانی متعددی از قبیل لیزر درمانی (Laser therapy)، سرم‌درمانی (Cryotherapy) و تزریقات داخل زجاجیه داروهای نظیر بواسیزومب (Bevacizumab) که دارای اثرات مهار کنندگی فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال (VEGF) هستند برای از بین بردن عروق نوپدید و یا پیشگیری از گسترش آنهاست، استفاده می‌گردد. اما هرکدام از روش‌های ذکر شده هزینه، امکانات و عوارض مختص به خود را همراه دارند. این مسئله باعث شده همچنان تحقیقات برای دستیابی به درمان‌های موثرتر و با عوارض کمتر ادامه داشته باشد. اثرات جدید بررسی شده پروپرانولول، نظیر قبض عروقی و کاهش فاکتورهای عروق‌زای، همچنین ارزان و در

۱- گروه علوم درمانگاهی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

srlvet@yahoo.com

گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳- گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تا بالاترین نقطه موج b محاسبه می‌شود (۹). اگرچه این روش، بندرت در بررسی‌های بالینی اختلالات شبکیه بکار می‌رود، اما حساسیت بالای این روش اطلاعات زیادی از وضعیت الکتروفیزیولوژیک شبکیه در اختیار می‌گذارد. الکترورتینوگرافی در ارزیابی عملکرد و سلامت شبکیه در مواردی که معاینات شبکیه با افتالموسکوپ یا اسلیت لامپ حاکی از مشاهده مورد غیر عادی نباشد، کاربرد دارد (۷). لذا طی این تحقیق علاوه بر معاینات بالینی، از این روش نیز استفاده شد تا با دقت بالاتر اثرات دوزهای مختلف تزریقی داخل زجاجیه پروپرانولول بر روی شبکیه بررسی شود.

### مواد و روش کار

طی این بررسی از ۲۸ سر خرگوش نژاد سفید نیوزلندی همسن و همجنس (ماده) استفاده گردید. خرگوش‌ها به چهار گروه تقسیم شدند و تحت شرایط و امکانات نگهداری برابر قرار داده شدند. هر گروه از ۷ سر خرگوش تشکیل شده، سه گروه بعنوان گروه‌های پروپرانولول در نظر گرفته شده و یک گروه بعنوان شاهد انتخاب شد. سه گروه پروپرانولول، سه دوز متفاوت از این دارو را بصورت تزریق داخل زجاجیه (Intravitreal) در چشم راست به ترتیب، گروه یک دوز ۱۵ میکروگرم، گروه دوم دوز ۳۰ میکروگرم و گروه سوم ۶۰ میکروگرم پروپرانولول را دریافت کردند. چشم راست خرگوش‌های گروه شاهد نیز ۶۰ میکرولیتر نرمال سالین دریافت کردند. پروپرانولول هیدروکلراید بصورت آمپول یک میلی‌لیتری با یک میلی‌گرم ماده موثره موجود می‌باشد که طی این بررسی مورد استفاده قرار گرفت. برای تهیه دوزهای ۳۰ و ۱۵ میکروگرم با استفاده از سرم نرمال سالین رقت لازم تهیه گردید. تمامی تزریقات در چشم راست و تحت بیهوشی عمومی با استفاده از کتامین هیدروکلراید (دوز ۲۰ میلیگرم/کیلوگرم) و زایلازین (دوز ۲

دسترس بودن این دارو، محققین را به استفاده از این دارو در درمان و کنترل عوارض عروقی شبکیه مشتاق کرده است (۱۳ و ۱۰، ۸، ۳، ۱). اما تاکنون از این دارو تنها در مصرف خوراکی، سیستمیک و موضعی (قطره چشمی) استفاده شده است. لذا طی بررسی حاضر برای اولین بار اقدام به تزریق داخل زجاجیه‌ای این دارو شد تا با بررسی عوارض چشمی داروی پروپرانولول، به دوز غیر سمی داخل زجاجیه‌ای این دارو نیز دست یابیم تا با تعیین آن، بتوان در آینده از این دارو با این روش مصرف، جهت دستیابی به حداکثر اثرات مفید دارویی پروپرانولول بر روی بافت شبکیه بهره‌مند شد. برای بررسی دقیق بافت شبکیه بدنبال تجویز داروها علاوه بر بررسی‌های بالینی و معاینات فاندوسکوپی شبکیه، نیاز به تجهیزات دقیق‌تر و حساس‌تری است که بدین منظور از الکترورتینوگرافی (Electroretinography) استفاده می‌گردد. الکترورتینوگرافی (ERG) از تکنیک‌های دقیق و حساس بررسی شبکیه بوده و امروزه با توجه به حساسیت بالای آن در تحقیقات برای تعیین دوز سمی داروهای مورد استفاده برای شبکیه بطور گسترده بکار می‌رود (۱۱ و ۹، ۶، ۵، ۲). الکترورتینوگرافی شامل ثبت واکنش الکتریکی سلول‌های شبکیه در برابر نور ناگهانی است. امواج الکتریکی ثبت شده در این روش در بررسی لایه‌های مختلف شبکیه کاربرد دارد. بطوری که موج a مربوط به سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی، موج b مربوط به سلول‌های دو هسته‌ای و مولر (Müller cells) و موج C مربوط به لایه سلول‌های اپیتلیوم پیگمانته شبکیه (RPE) است. آنالیز داده‌های الکترورتینوگرافی بر اساس اندازه‌گیری دامنه و زمان امواج و در دو مرحله پاسخ به تاریکی (scotopic) و پاسخ به روشنایی (photopic) می‌باشد. برای ثبت موج a و b که در ERG دارای اهمیت هستند، دامنه موج a از خط پایه تا پایین‌ترین نقطه این موج و دامنه موج b از پایین‌ترین نقطه موج a

انجام الکترورتینوگرافی، تحت آزمون‌های آماری قرار گیرند. برای این منظور از نرم‌افزار SPSS (ver18) و آزمون‌های آماری فریدمن و کروسکال والیس استفاده گردید تا معنی‌دار بودن تغییرات بین گروه‌ها ( $P \geq 0.05$ ) و دوزهای مختلف مصرفی پروپرانولول مشخص شود.

### نتایج

طی معاینات بالینی، هیچ تغییرات التهابی، پرخونی، خونریزی در صلیبه و ملتحمه، اتافک قدامی و خلفی در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نگردید. تنها التهاب خفیف ملتحمه (Mild conjunctivitis) در اکثر موارد طی دو روز پس از تزریق مشاهده شد که بدون دخالت دارویی رفع گردید. کدورت خفیف عدسی (Trace cataract) در چهار چشم از گروه کنترل، سه چشم از گروه ۱ و سه چشم از گروه ۲ و چهار چشم از گروه ۳ مشاهده شد. در معاینات شبکیه با استفاده از اسلیت لامپ و افتالموسکوپ، مواردی مثل خونریزی در زجاجیه، جداشدگی شبکیه، آتروفی دیسک اپتیک، تغییرات التهابی یا عروقی در شبکیه مشاهده نشد. فشار کره چشم بطور خفیف در روزهای ابتدایی پس از تزریق در تعدادی از خرگوشها افزایش یافت (سه مورد از گروه ۳، یک مورد گروه ۲، یک مورد گروه ۱ و دو مورد در گروه شاهد).

در نهایت تحلیل آماری نتایج ثبت شده از الکترورتینوگرافی انجام گردید که نتایج حاصله حاکی از معنی‌دار بودن کاهش دامنه موج b در گروه سوم (دریافت کننده پروپرانولول ۶۰ میکروگرم) طی هفته‌های دوم و چهارم پس از تزریق، نسبت به سایر گروه‌ها در الکترورتینوگرافی فوتوپیک و اسکوتوپیک بود ( $P=0.036$  و  $P=0.024$ ) (جدول ۱، نگاره ۱، نمودار ۱ تا ۳).

میلیگرم/کیلوگرم) انجام گردید. تزریقات داخل زجاجیه با استفاده از سرنگ همپلتون (Hamilton syringe) به حجم ۱۰۰ لاند و دارای سوزن به درجه ۳۱، زیر لوپ و در ناحیه پارس پلانا (pars plana) که در سطح کره چشم در حدود فاصله یک الی دو میلیمتری از لیمبوس تخمین زده می‌شود، با زاویه ۴۵ درجه انجام گردید.

معاینات بالینی: معاینات چشمی شامل بررسی شفافیت قرنیه و عدسی، بررسی وجود و عدم وجود التهاب، پرخونی صلیبه و ملتحمه بود. اندازه‌گیری فشار کره چشم و بررسی فاندوسکوپیکی شبکیه جهت بررسی هرگونه تغییرات شبکیه نظیر جداشدگی شبکیه (Retinal detachment)، خونریزی (Hemorrhage)، التهاب شبکیه (Retinitis) و پرخونی عروق شبکیه بصورت هفتگی و با استفاده از اسلیت لامپ (Slit lamp) انجام گردید.

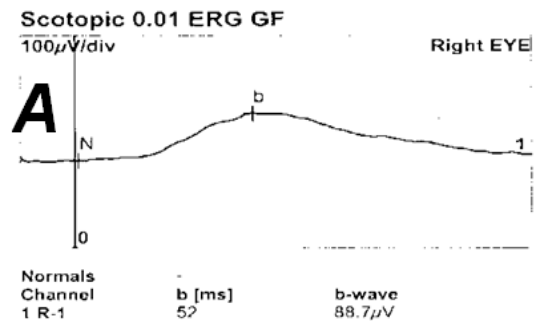
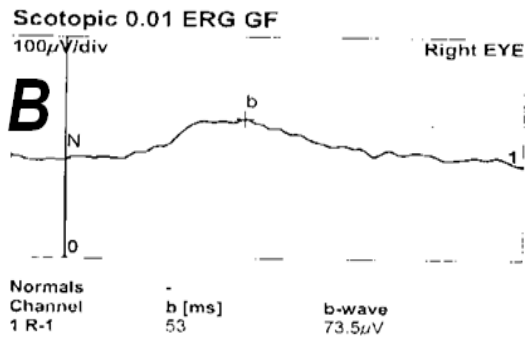
الکترورتینوگرافی (ERG) نیز در دو حالت ثبت حساسیت در تاریکی یا اسکوتوپیک و حساسیت در روشنایی یا فوتوپیک، در سه نوبت و با فاصله هر دو هفته انجام گردید. برای این منظور از دستگاه مدل حیوانی RETI استفاده و مطابق با استانداردهای تعیین شده توسط انجمن بین المللی الکتروفیزیولوژی بالینی بینایی (ISCEV) انجام گردید. طی این بررسی پاسخ‌های الکتریکی به سه شدت نوری (۳، ۰/۰۱ و ۱۰ دسی بل) ثبت گردیدند. اولین نوبت ثبت الکترورتینوگراف قبل از انجام تزریق داخل زجاجیه ای در هر گروه انجام گردید تا تغییرات بوجود آمده در اثر دارو در نوبت‌های بعدی الکترورتینوگرافی (هر دو هفته) ثبت و ارزیابی گردد. آخرین مرحله ثبت نوار الکترورتینوگرافی در هفته چهارم انجام گردید تا داده‌های بدست آمده از تغییرات طول موجهای ثبت شده گروه‌های مختلف طی این سه نوبت

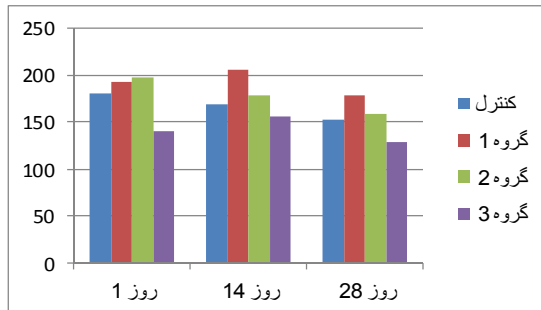
جدول ۱- بررسی آماری داده‌های الکترورتینوگرافی

P value†	گروه ۳ (۶۰ میکروگرم)		گروه ۲ (۳۰ میکروگرم)		گروه ۱ (۱۵ میکروگرم)		گروه کنترل		کل		زمان	ERG
	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین		
۰/۰۰۵	۵۰/۱	۵۴/۵	۹۲/۲	۸۶/۹	۸۴/۶	۹۰/۱	۸۶/۹	۸۸/۲	۷۹/۳	۸۰	روز ۱	
۰/۲۳۸	۷۳/۵	۷۱/۷	۷۷/۸	۷۱/۹	۱۰۱	۹۴/۴	۸۵/۱	۷۴/۴	۸۳/۳	۷۸/۸	روز ۱۴	اسکوئوپیک ۰/۰۱
۰/۰۵۸	۴۳/۳	۴۹/۴	۷۲/۵	۶۵/۶	۱۰۰/۱	۹۹/۴	۷۱/۱	۷۴/۱	۷۵/۳	۷۲	روز ۲۸	
		۰/۰۳۶		۰/۰۵۳		۰/۳۴۵		۰/۲۲۷				P value ‡
۰/۰۰۶	۱۱۹	۱۰۹/۴	۱۶۲/۵	۳۳۲/۵	۱۳۰	۱۳۰/۶	۱۳۶	۱۳۴/۹	۱۳۱/۵	۱۶۰	روز ۱	
۰/۳۸	۱۱۷	۱۱۹/۳	۱۴۷	۱۲۳/۱	۱۴۲/۵	۱۴۷/۳	۱۰۹	۱۱۵/۴	۱۳۰/۵	۱۲۷/۴	روز ۱۴	فوتوپیک ۳/۰
۰/۳۶	۸۷/۴	۸۱/۳	۱۱۴/۵	۱۰۴/۸	۱۳۰	۱۲۷/۱	۱۰۱	۱۰۲/۵	۱۰۱/۵	۱۰۴	روز ۲۸	
		۰/۰۲۴		۰/۰۲۱		۰/۳۴۴		۰/۱				P value ‡
۰/۱۴۶	۱۳۷/۵	۱۴۰/۸	۲۰۲/۵	۱۹۷	۱۸۹/۵	۱۹۲/۴	۱۷۰/۵	۱۸۱	۱۷۰/۵	۱۷۷/۴	روز ۱	
۰/۲۱۶	۱۴۷	۱۵۶/۷	۲۰۱	۱۷۷/۸	۲۰۶	۲۰۵/۶	۱۸۲/۵	۱۶۹/۱	۱۸۴/۵	۱۷۸/۶	روز ۱۴	اسکوئوپیک ۳/۰
۰/۲۱۱	۱۲۷	۱۲۸/۹	۱۷۱/۵	۱۵۸/۹	۱۶۶/۵	۱۷۷/۹	۱۳۸/۵	۱۵۱/۷	۱۶۱	۱۵۴/۵	روز ۲۸	
		۰/۲۷۶		۰/۰۹۴		۰/۰۰۴		۰/۱۶۹				P value ‡

† (P values) بر اساس تست کروسکال والیس

‡ (P values) بر اساس تست فریدمن

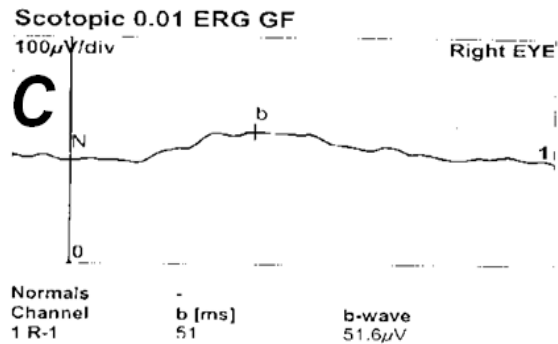




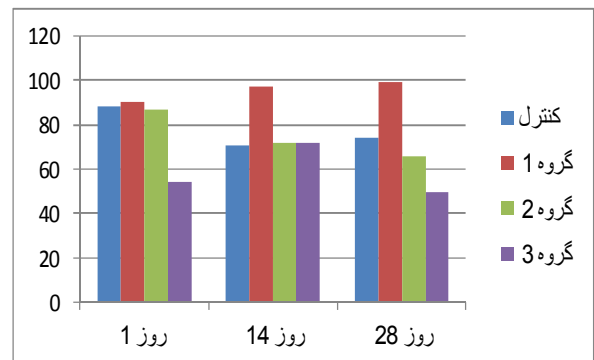
نمودار ۳- میانگین تغییرات دامنه موج b در الکترورتینوگرافی اسکوتوپیک با شدت نور ۳ دسی بل

### بحث

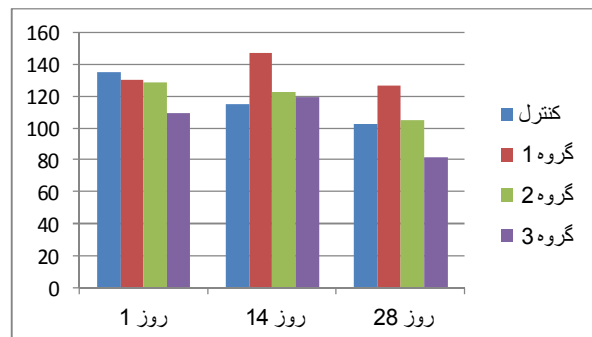
همانطور که اشاره گردید، در بسیاری از بیماری‌های شبکیه نظیر رتینوپاتی زودرس، رتینوپاتی دیابتی (Diabetic retinopathy) و دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (Age-related macular degeneration) عروق‌زایی از عوارض شدید است که آسیب‌های جبران ناپذیری بر شبکیه و بینایی برجا می‌گذارد و علیرغم وجود راه‌های درمانی نظیر لیزردرمانی، سرمادرمانی و تزریقات داخل زجاجیه داروهای مهارکننده فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال (VEGF) که امروزه بکار می‌رود، همچنان تحقیقات و بررسی‌هایی برای پیدا نمودن راه‌های درمانی جدید که درصد موفقیت بالاتر و عوارض و هزینه کمتری را دنبال داشته باشند، انجام می‌گیرد. اثرات مفید پروپرانولول در عوارض عروقی برخی بیماری‌های شبکیه تنها در مصرف سیستمیک، خوراکی و حتی موضعی (قطره چشمی) بررسی شده است، اما تاکنون اقدام به بررسی اثرات مستقیم پروپرانولول دنبال تزریق داخل زجاجیه ای، بر روی شبکیه نشده است. همانطور که ذکر گردید، نتایج حاصل از معاینات بالینی، تنها حاکی از عوارض ناشی از تزریقات داخل زجاجیه ای بود و عوارضی ناشی از بروز اثرات سمی داروی پروپرانولول مشاهده نگردید که با توجه به دوزهای مورد استفاده، انتظار میرفت. در بررسی عوارض ناشی از تزریق، با وجود اندازه بزرگ عدسی در چشم خرگوش (سه برابر حجم عدسی پریمات‌ها)، مشاهده کاتاراکت خفیف و کونژکتیویت (Conjunctivitis) ناشی از تزریق که در برخی



نگاره ۱- مقایسه تغییرات موج b در یک مورد چشم راست از گروه ۳ طی سه نوبت الکترورتینوگرافی انجام شده (اسکوتوپیک ۰/۰۱ دسی بل): کاهش ولتاژ موج b طی هفته‌های دوم (B) و چهارم (C) نسبت به روز ۱ (A) مشخص می‌باشد.



نمودار ۱- میانگین تغییرات دامنه موج b در الکترورتینوگرافی اسکوتوپیک با شدت نور ۰/۰۱ دسی بل



نمودار ۲- میانگین تغییرات دامنه موج b در الکترورتینوگرافی فوتوپیک با شدت نور ۳ دسی بل

همزمان از داروهای بیهوشی و گشاد کننده مردمک از اصول تحقیق حاضر بود. در تحقیقات مشابه که برای تعیین دوز سمی داخل زجاجیه ای سایر داروها نظیر راپامایسین، تریامسینولون و آواستین، انجام گردید الکترورتینوگرافی به روش مشابه انجام شد و کاهش معنی‌دار امواج ثبت شده، معرف اثرات سمی دوزهای مصرفی بود (۵،۶،۱۱). نتیجه تغییرات امواج ثبت شده این تحقیق بیشتر حاکی از کاهش دامنه موج b بود که در گروه سوم بطور معنی داری مشاهده گردید. همانطور که گفته شد موج b مربوط به وضعیت الکتروفیزیولوژیک سلول‌های مولر (Müller cells) است (۹) و سلول‌های مولر فعالترین سلول‌های شبکه در متابولیسم این بافت بوده بطوری که نسبت به اثرات دارویی، تغییرات میزان اکسیژن رسانی، خونرسانی و همچنین وضعیت های التهابی بسرعت واکنش نشان می‌دهند (۷). در نتیجه طی این بررسی مشخص گردید دوز ۶۰ میکروگرم پروپرانولول اثرات سمی داخل چشمی این دارو را بدنبال دارد و عدم وجود تغییرات معنی دار در گروه های دیگر نیز نشان داد پروپرانولول تا دوز حداکثر ۳۰ میکروگرم در مصرف داخل زجاجیه ای بی خطر بوده و فاقد عوارض سمی دارویی میباشد. لذا در بررسی های بعدی با استفاده از دوز بی خطر داخل چشمی پروپرانولول اقدام به ارزیابی اثرات درمانی آن بر روی اختلالات عروق‌زای شبکه خواهد شد.

### فهرست منابع

1. Dobson, V., Quinn, G.E., Summers, C.G., Hardy, R.J., Tung, B. (2006): Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Visual acuity at 10 years in Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) study eyes: effect of retinal residua of retinopathy of prematurity. Arch. Ophthalmol. 124:199-202.
2. Filippi, L., Cavallaro, G., Fiorini, P., et al. (2010): Study protocol: safety and Efficacy of propranolol in newborns with Retinopathy of Prematurity (PROP-ROP). BMC Pediatrics. ISRCTN18523491. 10:83.

خرگوش‌ها مشاهده گردید بعنوان عوارض تزریقات داخل زجاجیه‌ای خرگوش با تحقیقات مشابهی که برای تعیین دوز داخل زجاجیه‌ای داروهای دیگر انجام شده بود، مطابقت دارد (۱۱ و ۶، ۵). لذا عوارض فوق مربوط به دوز بالا یا سمی داروی پروپرانولول نمی‌باشد. افزایش فشار کره چشم نیز از عوارض دیگر تزریقات داخل زجاجیه ای است (۱۱ و ۶، ۵) که بدنبال وارد شدن حجم دارو به فضای زجاجیه میتواند موجب افزایش فشار کره چشم شود که البته به مقدار حجم وارد شده دارو نیز مربوط می‌شود. مقایسه میزان فشار کره چشم قبل از تزریق و طی روزهای پس از تزریق گویای این نکته می‌باشد. اما فشار کره چشم از ۲۲ میلیمتر جیوه تجاوز نکرد و با توجه حجم تزریق در بررسی حاضر (۶۰ میکرولیتر)، علیرغم افزایش نسبی آن در روزهای نخست پس از تزریق، هیچگونه عوارض ناشی از افزایش فشار کره چشم یا گلوکوما مشاهده نشد. در تحقیقات مشابه، که از حجم های دارویی بالاتر (بیش از ۱۰۰ میکرولیتر) در تزریقات داخل زجاجیه استفاده کردند، برای پیشگیری از بروز این وضعیت قبل از انجام تزریق، تخلیه حجم مشابه حجم تزریق از مایع زلالیه را انجام دادند (۶). اما طی بررسی حاضر با توجه به حجم کم تزریق و احتمال تشدید بروز عوارض تزریق، تخلیه زلالیه انجام نشد.

با توجه به نتایج بدست آمده، اگرچه معاینات دقیق شبکه حاکمی از عدم وجود هرگونه تغییر غیر عادی بود، اما بررسی های الکتروفیزیولوژیک شبکه با دستگاه الکترورتینوگرافی کمک شایانی به شناسایی بروز اثرات سمی داروی پروپرانولول بر بافت شبکه نمود. در الکترورتینوگرافی مواردی مثل کاهش دمای بدن حیوان بدنبال کاهش دمای محیط و استفاده از داروهای بیهوشی میتواند در کاهش دامنه امواج تاثیر گذار بوده و نتایج را مخدوش کند (۹،۱۱). بدین جهت برای به حداقل رساندن عوامل تاثیر گذار جانبی تمام گروه‌ها در شرایط یکسان، در یک ساعت مشخص از شبانه روز الکترورتینوگرافی می‌شدند. حفظ دمای ثابت محیط و استفاده از دوزهای برابر و

3. Kivlin, J.D., Biglan, A.W., Gordon, R.A., Dobson, V., Hardy, R.A., Palmer, E.A., Tung, B., Gilbert, W., Spencer, R., Cheng, K.P., Buckley, E. (1996): early retinal vessel development and iris vessel dilatation as factors in retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) Cooperative Group. Arch. Ophthalmol. 114:150-154.
4. Lamy, S., Lachambre, M.P., Lord-Dufour, S., Beliveau, R. (2010): Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: Inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. Vascul. Pharmacol. 53:200-8.
5. Manzano, R., Peyman, P.A., Gholam, A., Khan, P., Kivcim, M. (2006): testing intravitreal toxicity of bevacizumab (avastin). March; 26 (3) 257-261
6. Manzano, R., Peyman, P.A., Gholam, A., Khan, P., Kivcim, M. (2009): Testing intravitreal toxicity of rapamycin in rabbit eyes. Arq. Bras. Oftalmol. 72(1):18-22
7. Ofri, R., et al. (2008): Retina. In: Slatter's Fundamentals of veterinary Ophthalmology. 4th Edition. W.B. Saunders: Saint Louis. 285-317.
8. Penn, J.S., Madan, A., Caldwell, R.B., Bartoli, M., Caldwell, R.W., Hartnett, M.E. (2008): vascular endothelial growth factor in eye disease. Prog. Retin. Eye. Res. 27:331-371.
9. Perlman, I. (2013): The electroretinogram. Webvision. cited; Available from; <http://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/the-electroretinogram-erg>
10. Robinson, G.S., Ju, M., Shih, S.C., Xu, X., McMahan, G., Caldwell, R.B., Smith, L.E. (2001): Nonvascular role for VEGF: VEGFR-1 and 2 activities is critical for neural retinal development. Faseb. J. 15:1215-1217
11. Ruiz Moreno, J.M., Monterob, J. A., Bayon, A. (2007): Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide at high doses in the rabbit. Experimental. Eye. Research. 84(2)342-348
12. Snir, M., Reich, U., Siegel, R., et al. (2011): Refractive and structural changes in infantile periocular capillary haemangioma treated with propranolol. Eye; 25:1627-1634.
13. Zhao, Z.F., Lu, R.R. Huo, R., et al. (2011): The change of serum vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinases-9 in proliferative hemangioma treated with propranolol. Zhonghua Zheng Xing Wai. Ke. Za. Zhi. 27(5):359-61.

