



Latvijas Lauksaimniecības universitāte
Veterinārmedicīnas fakultāte
Preklīniskais institūts

Latvia University of Agriculture
Faculty of Veterinary Medicine
Preclinical institute

Līga Kovaļčuka

**ACS FUNKCIONĀLĀ STĀVOKĻA IZMAIŅAS SUŅIEM
MIDRIĀTISKO, PREMEDIKĀCIJAS UN VISPĀRĒJĀS
ANESTĒZIJAS LĪDZEKĻU IETEKMĒ**

***EFFECTS OF THE MYDRIATIC, PREMEDICATION AND GENERAL
ANESTHESIA DRUGS ON THE FUNCTIONAL PARAMETERS OF
THE DOGS EYES***



Promocijas darba

KOPSAVILKUMS

Dr.med.vet. zinātniskā grāda iegūšanai
Veterinārmedicīnas nozarē

SUMMARY

of doctoral thesis

for scientific degree Dr.med.vet.

**Pētījums veikts ESF Nacionālās programmas “Atbalsts LLU doktora
studiju īstenošanai” ietvaros, līgums NR 04.4-08/EF2. D3.16**

Jelgava 2011

Promocijas darbs izstrādāts:

- LLU Veterinārmedicīnas fakultātes Preklīniskajā institūtā
- Kembridžas universitātes Veterinārmedicīnas fakultātē Lielbritānijā.

Research has been carried out at the:

- Preclinical Institute of the Faculty of Veterinary Medicine the Latvia University of Agriculture
- Faculty of Veterinary Medicine the University of Cambridge, United Kingdom.

Promocijas darba zinātniskā vadītāja:

Scientific supervisor:

Dr.habil.biol., profesore, LZA korespondētājlocekle

Edīte Birģele

Oficiālie recenzenti:

Official reviewers:

Dr. habil.agr., Dr.med.vet., profesors, LZA īstena loceklis

Aleksandrs Jemeljanovs

Dr. med., RSU docente

Tamāra Petrova

Dr.med.vet., asoc.profesors

Arvils Jakovskis

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2011. gada 21. jūnijā plkst. 10.00

LLU Veterinārmedicīnas fakultātē, Jelgavā, K. Helmaņa ielā 8, pirmajā auditorijā

The defence of theses will take place at the LUA Faculty of Veterinary Medicine, first auditorium, on the June 21, 2011 at 10.00 o'clock

Ar promocijas darbu var iepazīties Latvijas Lauksaimniecības universitātes

Fundamentālajā bibliotēkā, Jelgavā, Lielajā ielā 2 un <http://llufb.llu.lv/llu-theses.htm>

The thesis is available at the Fundamental Library of the Latvia University of Agriculture, Lielā iela 2, Jelgava and <http://llufb.llu.lv/llu-theses.htm>

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS	4
Darba aktualitāte	5
Darba uzdevumi	5
Darba zinātniskā novitāte.....	6
Pētījumu rezultātu aprobācija	6
MATERIĀLS UN METODEDES	7
Pētījumu shēma	7
Pētījumā izmantotās metodes	8
Rezultātu statistiskā apstrāde	9
PĒTĪJUMU REZULTĀTI UN DISKUSIJA	9
Midriātisko līdzekļu ietekme uz atsevišķiem acs funkcionālā stāvokļa parametriem suņiem.....	10
Premedikācijas līdzekļu ietekme uz atsevišķiem acs funkcionālā stāvokļa parametriem suņiem.....	16
Vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma ietekme uz IOS un HZD suņiem	19
Premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta kopā ar 1% acepromazīna maleāta un vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma summārā ietekme uz acs iekšējo spiedienu un acs horizontālo zīlītes diametru suņiem.....	22
SECINĀJUMI	25
IETEIKUMI PRAKSEI	25
ZINĀTNISKĀS PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES	26

CONTENTS

INTRODUCTION.....	27
Topicality of the research	27
Objectives of the research.....	27
Scientific novelty of the research	28
Approbation of the study results.....	28
MATERIALS AND METHODS	29
Scheme of the research	29
Methods used in the research.....	31
Statistical processing of data.....	31
RESULTS AND DISCUSSION	31
The effects of mydriatic agents on some parameters of the eye functional state in dogs.....	32
The effects of premedication agents on some parameters of the eye functional state in dogs	34
The effects of general anesthetic agents of 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on IOP and HPD	36
The total effects of premedication agents of 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate and general anesthetics 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on the intraocular pressure and horizontal pupil diameter in dogs	38
CONCLUSIONS.....	40
RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE.....	40
SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND THESIS	41

IEVADS

Darba aktualitāte

Attīstoties veterinārmedicīnas oftalmoloģijai, pasaulē aktuāli kļūst pētījumi arī t.s. mazo dzīvnieku oftalmoloģijā. Literatūrā akcentēti pētījumi par dažādu medikamentu ietekmi uz tādiem acs funkcionālajiem parametriem dzīvniekiem kā acs iekšējais spiediens (IOS) un acs horizontālais zīlītes diametrs (HZD) (Rengstorff, Doughty, 1982; Wolfs et al., 1997; Stadtbaumer, 2006).

Lai veiktu pilnīgu acs izmeklēšanu dzīvniekiem, tāpat kā cilvēkiem, izmanto acs zīlīti paplašinošus - midriātiskus līdzekļus. Veterinārmedicīnā visbiežāk izmanto atropīna sulfātu, tropikamīdu vai fenilefrīnu (Rubin, Wolfes, 1962; Gelatt et al., 1973; Adams, 1977; Gelatt, 1978). Izrādījās, ka veterinārmedicīnā pētījumu par midriātisko līdzekļu ietekmi uz IOS un HZD ir maz, turklāt tie ir visai pretrunīgi (Rengstorff, Doughty, 1982; Wolfs et al., 1997; Stadtbaumer, 2006).

Attīstoties veterinārajai ķirurģijai, nozīmīgi kļūst arī pētījumi par dažādu anestēzijas līdzekļu ietekmi uz acs funkcionālajiem parametriem dzīvniekiem. Literatūrā atzīmēts, ka, izstrādājot kvalitatīvu vispārējās anestēzijas modeli dzīvniekiem oftalmoloģiskajām ķirurģiskajām manipulācijām, ir jāņem vērā vairāki faktori, tostarp akcentēta kardiopulmonālo funkciju stabilitāte un nemainīga IOS nodrošināšana vispārējās anestēzijas laikā (Brunson, 1980; Collins et al., 1995).

Zinot, ka atsevišķi narkozes līdzekļi cilvēkiem (t.sk. bērniem) var ietekmēt acs funkcionālo stāvokli, visbiežāk tieši IOS un acs zīlītes diametru (Ausinsch et al., 1976; Cunningham et al., 1981; Thurmon et al., 1996; Verbruggen et al., 2000), tāda pat ietekme varētu būt arī dzīvniekiem. Tomēr dzīvniekiem šādi pētījumi ir ļoti maz.

Uzskatām, ka pētījumi par midriātisko, premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu ietekmi uz acs funkcionālajiem parametriem ir nepieciešami, jo IOS ir nozīmīgs faktors gan veicot diagnostiskas, gan ķirurģiskas manipulācijas dzīvniekiem. IOS paaugstināšanās var būt kritiska tiem dzīvniekiem, kuriem ir radzenes vai cīpslenes trauma, vai arī radzenes čūla, tādēļ, ka iespējama radzenes plīšana un varavīksnenes vai stiklaveida ķermeņa izkritums. IOS paaugstināšanās var būt kritiska arī intraokulāro ķirurģisko operāciju (kataraktas, lēcas ekstrakcijas) laikā, kā arī dzīvniekiem ar glaukomu (Brunson, 1980; McGolrick, Gayer, 2009).

Mūsu **darba mērķis** bija izpētīt suņiem acs funkcionālā stāvokļa raksturojošo divu galveno rādītāju: acs iekšējā spiediena un acs horizontālā zīlītes diametra izmaiņas midriātisko, premedikācijas un vispārējās anestēzijas (narkozes) līdzekļu ietekmē.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt lokālo diagnostisko līdzekļu 0.5% tropikamīda, 1% atropīna sulfāta un 10% fenilefrīna šķīduma ietekmi uz IOS un HZD.
2. Izpētīt augšminēto acs funkcionālo parametru izmaiņas suņiem pēc katra no premedikācijas un vispārējās anestēzijas modelī lietotu līdzekļu – atropīna sulfāta, acepromazīna maleāta, kā arī ketamīna hidrohlorīda un diazepāma izmantošanas.

3. Izpētīt IOS un HZD izmaiņas suņiem premedikācijas līdzekļu atropīna sulfāta kopā ar acepromazīna maleāta ietekmē, kā arī izpētīt intravenozo narkozes līdzekļu ketamīna hidrohlorīda un diazepāma summāro efektu uz IOS un HZD.

Darba zinātniskā novitāte

1. Latvijā veterinārmedicīnā pirmo reizi suņiem veikti pētījumi jaunā virzienā – oftalmoloģijā, turklāt, zināmā mērā, saistībā ar veterināro anestezioloģiju.
2. Iegūti jauni dati par lokāli lietotu midriātisko līdzekļu ietekmi uz IOS un HZD.
3. Iegūti oriģināli dati par atsevišķi un kombinācijā lietotu premedikācijas līdzekļu (atropīna sulfāta, acepromazīna maleāta) un narkozes līdzekļu (ketamīna hidrohlorīda un diazepāma) ietekmi uz suņu IOS un HZD.

Pētījumu rezultātu aprobācija

Pētījuma rezultāti aprobēti šādās zinātniskās konferencēs:

1. 35th Annual World Small Animal Veterinary Association congress. Geneva, Switzerland, 2-5 June 2010. *Effects of topical and systemic atropine sulfate on the functional state of the dog's eye;*
2. Annual Meeting of the European Society of Veterinary Ophthalmologists. Dublin, Ireland, 13-16 May 2010. *Effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye;*
3. 15th International Scientific conference “Research for Rural Development”. Latvia, Jelgava, 20-22 May 2009. *Effects of acepromazine maleate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye;*
4. 14th International Scientific conference “Research for Rural Development”. Latvia, Jelgava, 21-23 May 2008. *Effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye;*
5. LLU VMF Starptautiskā zinātniskā konference “Dzīvnieki. Veselība. Pārtikas higiēna”. Latvia, Jelgava, 2008. gada 14. novembris. *Effects of ketamine hydrochloride on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye.*

Darba apjoms: promocijas darbs noformēts 109 lappusēs un sastāv no anotācijas, ievada, literatūras apskata, darba metodikas, pētījumu rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, ieteikumiem praksei un izmantotās literatūras saraksta.

MATERIĀLS UN METODES

Laika periodā no 2006. līdz 2009. gadam eksperimentālie pētījumi tika veikti Latvijas Lauksaimniecības universitātes Veterinārmedicīnas fakultātes Preklīniskajā un Klīniskajā institūtā sadarbībā ar Kembridžas universitātes Veterinārmedicīnas fakultāti Lielbritānijā. Atbilstoši Latvijas Republikas likumdošanai pētījumu veikšanai saņemta LR Pārtikas un Veterinārā dienesta Dzīvnieku aizsardzības un ētikas komisijas atļauja.

Pētījumu shēma

Pētījumā iekļauti 160 klīniski un oftalmoloģiski veseli dažādu šķirņu suņi vecumā no diviem līdz sešiem gadiem. Dzīvniekus to īpašnieki atveduši uz VMF klīniku uz profilaktisku pārbaudi uz iespējamām iedzimtām acu slimībām, vai arī uz plānveida ovariohisteroektomijas vai kastrācijas operāciju. Darbā izmantoti arī Kembridžas universitātes VMF eksperimentālās nodaļas dzīvnieki, kuriem tika veikta acs tīklenes izmeklēšana. Jāuzsver, ka pētījumos, kuros analizēta dažādu medikamentu ietekme uz dzīvnieku acs iekšējo spiedienu un zīlītes diametru, konstatēts, ka dzīvnieka šķirne vai dzimums nav faktori, kas būtiski ietekmētu šos acs funkcionālos parametrus (Hacker, Farver, 1988; Gelatt, MacKay, 1998). Pētījumos arī parādīts, ka dzīvniekiem, kas ir jaunāki par diviem un vecāki par sešiem gadiem, acs iekšējais spiediens var mainīties 2 - 4 mmHg robežās (Gelatt, MacKay, 1998).

Pētījumu uzsākot, visi suņi tika klīniski izmeklēti, izmantojot vispārpieņemto klīniskās izmeklēšanas shēmu (Jemeljanovs et al., 2007). Katram dzīvniekam veikta oftalmoloģiska izmeklēšana ar biomikroskopu - spraugas lampu (*Kowa SL 15, Tokyo, Japan*) ar 10 un 16 reizes lielu palielinājumu, kā arī ar tiešo oftalmoskopu (*Welch Allyn, USA*) un jaunākās paaudzes monookulāru oftalmoskopu *Pan Optic® (Welch Allyn, USA)*, neizmantojot acs zīlīti paplašinošus līdzekļus. Pētījumos izmantojām tikai tos suņus, kuriem netika konstatētas oftalmoloģiskas izmaiņas, kas varētu ietekmēt acs iekšējo spiedienu un horizontālo acs zīlītes diametru.

Promocijas darba izstrāde notika trīs etapos. **Pirmajā darba etapā** pētījām midriātisko līdzekļu 0.5% tropikamīda, 1% atropīna sulfāta un 10% fenilefrīna šķīduma ietekmi uz intraokulāro spiedienu un acs zīlītes diametru. Šajā darbā etapā iekļauti 30 suņi un attiecīgi 30 līdzīga svara un vecuma suņi bija kontroles dzīvnieki: katra midriātiskā līdzekļa ietekmes izpētei izmantojām 10 suņus un 10 bija kontroles dzīvnieki, kuriem noteicām lokāli lietota izotoniska 0.9% nātrija hlorīda šķīduma ietekmi uz IOS un HZD.

Visiem pirmajā pētījuma etapā iekļautajiem suņiem pirms katra midriātiskā līdzekļa un kontroles dzīvniekiem pirms 0.9% NaCl šķīduma iepilināšanas acī veicām IOS un HZD mērījumus abām acīm. Pēc attiecīgā medikamenta iepilināšanas suņiem labajā acī, mērījumus atkārtojām ik pēc piecām minūtēm, kopumā 60 minūtes (suņiem, kuriem lietots tropikamīds, IOS un HZD sākotnēji tika mērīts 65 minūtes – ar nolūku noteikt tropikamīda pēcdarbības ilgumu, t.i. laiku, kurā IOS lielums atgriezās līdz sākotnējam jeb t.s. izejas līmenim, kāds attiecīgajā acī fiksēts pirms tropikamīda iepilināšanas). Tā kā konstatējām, ka IOS līdz sākotnējam līmenim atgriezās vidēji 60 minūtēs, turpmākajos pētījumos medikamentu ietekmi noteicām 60 minūtes.

Otrajā pētījuma etapā pārbaudījām atsevišķi lietota premedikācijas līdzekļa 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta, kā arī 10% ketamīna hidrohlorīda un

0.5% diazepāma ietekmi uz IOS un HZD. Šajā darba etapā izmantoti 80 suņi. Desmit dzīvniekiem intramuskulāri ievadījām 0.1% atropīna sulfāta šķīdumu devā 0.06 mg kg^{-1} (Jones et al., 1977). Atropīna sulfāta devu izvēlējāmies, pamatojoties uz literatūras datiem, kuros atzīmēts, ka suņiem premedikācijā lietojamā atropīna sulfāta deva var variēt no $0.02\text{--}0.06 \text{ mg kg}^{-1}$ (Adams, 1977; Dodman et al., 1984). Desmit suņiem intramuskulāri ievadījām 1% acepromazīna maleāta šķīdumu, devā 0.1 mg kg^{-1} . Jāatzīmē, ka šādu acepromazīna maleāta devu izvēlējāmies, pamatojoties uz literatūras datiem, kuros uzsvērts, ka šāda acepromazīna maleāta deva 0.1 mg kg^{-1} ir piemērota premedikācijas nodrošināšanai suņiem (Adams, 1977; Dodman et al., 1984). Desmit suņiem intravenozi ievadījām 10% ketamīna hidrohlorīda šķīdumu, devā līdz 20 mg kg^{-1} . Literatūrā minēts, ka ketamīna hidrohlorīda deva suņiem variē no 5 līdz 30 mg kg^{-1} . Uzsvērts, ka, izmantojot 22 mg kg^{-1} ketamīna hidrohlorīda devu suņiem, tiek nodrošināta teicama anestēzija ķirurģisko manipulāciju veikšanai (Brunson, 1980; Thurmon et al., 1996). Desmit dzīvniekiem intravenozi ievadījām 0.5% diazepāma šķīdumu, devā 0.5 mg kg^{-1} . Uzskata, ka diazepāma deva suņiem variē no $0.25\text{--}0.5 \text{ mg kg}^{-1}$ (Brunson, 1980; Thurmon et al., 1996). Līdzīgi kā darba pirmajā etapā, paralēli (pa desmit suņiem) tika veikti pētījumi kontroles dzīvniekiem. Šiem suņiem atbilstoši tika ievadīts sterils izotonisks 0.9% NaCl šķīdums, devā 0.1 ml kg^{-1} .

Visiem suņiem pirms premedikācijas līdzekļu intramuskulāras un vispārējās anestēzijas līdzekļu intravenozas ievadīšanas veicām IOS un HZD mērījumus abās acīs, lai noteiktu „izejas stāvoli”. Pēc konkrētā medikamenta ievadīšanas mērījumus atkārtojām ik pēc piecām minūtēm, kopumā 60 minūtes. Pētījuma grupā, kur izmantots ketamīna hidrohlorīds, IOS un HZD mērījumus, ētisku apsvērumu dēļ, kas saistīti ar pastiprinātām muskuļu kontrakcijām suņiem un dzīvnieku visumā trauksmainu atmošanos, kopējais pētījumu ilgums tika saīsināts līdz 35 minūtēm.

Pētījuma trešajā etapā izmantojām tos LLU VMF klīnikā atvestos klīniski veselus suņus, kuriem tika veikta plānveida operācija – kastrācija vai ovariohisteroektomija. Desmit suņiem pētījām Latvijā biežāk lietoto premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu kombinācijas summāro efektu uz IOS un HZD. Premedikācijai izmantojām 0.1% atropīna sulfātu (0.04 mg kg^{-1}) kopā ar 1% acepromazīna maleātu (0.1 mg kg^{-1}), ko ievadījām intramuskulāri, bet vispārējai anestēzijai (narkozei) – 10% ketamīna hidrohlorīdu (5.5 mg kg^{-1}) kopā ar 0.5% diazepāmu (0.25 mg kg^{-1}), kas suņiem tika ievadīts intravenozi. Desmit klīniski veselus līdzīga svara un vecuma suņus izmantojām kontrolei. Tiem, premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu vietā attiecīgi ievadījām 0.9% NaCl šķīdumu (0.1 ml kg^{-1}).

Visiem trešajā etapā iekļautajiem dzīvniekiem, pirms medikamentu ievadīšanas, veicām IOS un HZD mērījumus abās acīs un turpinājām tos katru minūti pēc premedikācijas līdzekļu ievadīšanas (kopumā deviņas minūtes) līdz anestēzijas līdzekļu ievadīšanai un trīs minūtes pēc vispārējās anestēzijas līdzekļu ievadīšanas (tālāk, turpmākajās ķirurģiskās manipulācijas prasīja ievadīt dzīvniekiem inhalācijas narkozi).

Pētījumā izmantotās metodes

Kā pamatmetode IOS izmaiņu mērījumiem suņiem bija tonometrijas metode ar kontakta tonometru *TonoVet®* (*Tiolat Ltd. Finland*), kura mērījumu standartklūda ir mazāka par 5%. Jāuzsver, ka minētā tonometrijas metode pašreiz ir viena no precīzākajām un efektīvākajām IOS noteikšanai dzīvniekiem, īpaši suņiem un zirgiem, ko apliecina arī

vairāku autoru publikācijas (Williams, 2006, Jeong et al., 2007). Svarīgi, ka pirms šāda veida tonometra lietošanas, iepriekšēja acs lokāla anestēzija dzīvniekiem nav nepieciešama, kas ir būtiski, jo parādīts, ka, pēc biežas lokālo anestēzijas līdzekļu lietošanas, dzīvniekiem var novērot zināmas radzenes endotēlija izmaiņas (Judge et al., 1997; McGee, Fraunfelder, 2007). Lai suņiem noteiktu acs iekšējo spiedienu, tonometra zondi novietojām aptuveni 5 mm attālumā no radzenes virsmas, acs centra sektorā. Vienā izmeklējuma reizē dzīvniekiem veicām sešus mērījumus. Acs iekšējo spiedienu mērījām dzīvniekiem atrodoties sēdus stāvoklī, vai arī krūšu guļā - ar precīzi taisni pozicionētu galvu, neizdarot sunim spiedienu uz kakla rajonu. Pētījumā lietojām standarta vienreizlietojamu 40 mm garu tonometra zondi ar 2 mm lielu plastikāta zondes galviņu. Acs iekšējā spiediena rezultāta noteikšanai katram dzīvniekam izmantojām tonometra automātiski aprēķināto sešu mērījumu vidējo aritmētisko vērtību. Jāatzīmē, ka pirms katra pētījuma veikšanas kontakta tonometrs tika kalibrēts.

Acs horizontālā zīlītes diametra noteikšanai suņiem izmantojām *Jameson (ASV)* milimetra mērītāju. Lai precīzi veiktu HZD mērījumus, suņiem tika noteikts t.s. horizontālais zīlītes diametrs (Almeida et al., 2008; Ong-Tone, Bell, 2009). Lai novērstu iespējamo apgaismojuma izmaiņu ietekmi uz HZD, visus mērījumus veicām vienādā mākslīgā (dienasgaismas) apgaismojumā, laika periodā no plkst. 8:00 līdz 12:00 (Komaromy et al., 1998; Nickla et al., 2002; Del Sole et al., 2007; Giannetto et al., 2009).

Rezultātu statistiskā apstrāde

Vispirms jāatzīmē, ka kopējais izmeklēto suņu skaits bija lielāks par to dzīvnieku skaitu, kuru pētījumu rezultātus iekļāvām promocijas darbā. Vēlreiz akcentējam, ka pētījumos izmantojām tikai rezultātus, kas iegūti no klīniski un oftalmoloģiski veselīgiem suņiem.

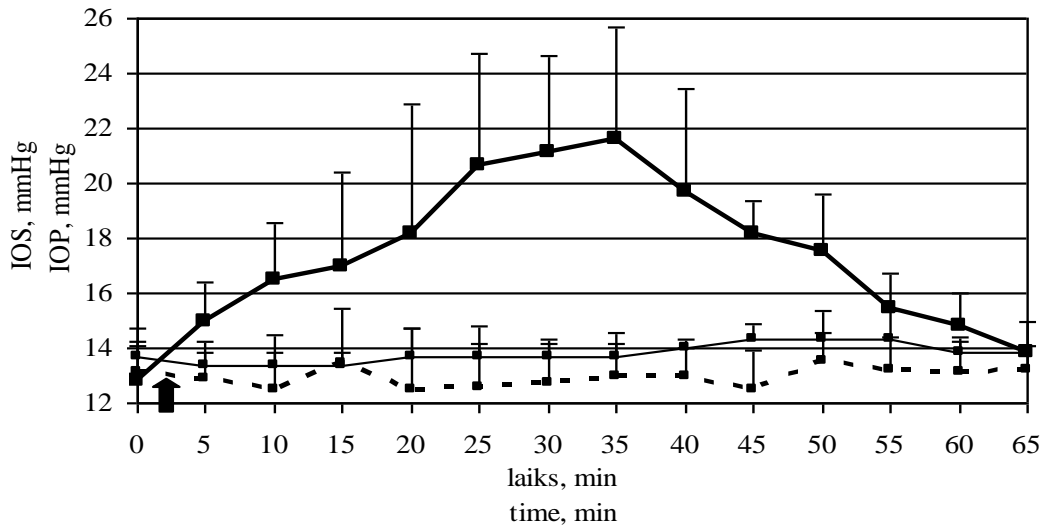
Iegūtos datus apstrādājām, izmantojot statistisko datu apstrādes programmu SPSS 11.5 un MS *Excel (Microsoft® Office Excel 2003)* ar varbūtību 95%, jeb ar būtiskuma līmeni $P < 0.05$. Rezultātos atspoguļotas IOS un HZD izmaiņu vidējās aritmētiskās vērtības (X) un vidējās vērtības ticamības intervāla robežas (SD). IOS un HZD izmaiņu atšķirība labajā un kreisajā acī un dinamiku pirms un pēc medikamenta ievadīšanas novērtējām, izmantojot divu neatkarīgu paraugkopu T – testu (Arhipova, Bāliņa, 2006).

PĒTĪJUMU REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Šajā darbā vispirms bija svarīgi noteikt, kāds mūsu pētījumā iekļautajiem klīniski un oftalmoloģiski veselīgiem suņiem ir acs iekšējais spiediens normā. Analizējot IOS izejas stāvoklī visu grupu dzīvniekiem (kopā 160, ieskaitot kontroles grupas dzīvniekus), izrādījās, ka tas individuāli suņiem svārstās visai plašā amplitūdā - vidēji no 12.8 ± 1.3 mmHg līdz 18.3 ± 1.8 mmHg līmenim. Principā šie mūsu dati ir līdzīgi citu autoru iegūtajiem datiem, kuros arī akcentētas visai plašas IOS svārstības suņiem - no 10.8 ± 3.1 mmHg līdz 18.7 ± 5.5 mmHg - uzskatot to šiem dzīvniekiem par normu (Miller et al., 1991; Gellat, MacKay, 1998; Knollinger et al., 2005). Līdz ar to varam secināt, ka suņiem fizioloģiski IOS var svārstīties salīdzinoši plašās robežās, tādēļ ir svarīgi katram dzīvniekam, pirms konkrētas medicīniskas manipulācijas, individuāli noskaidrot tam raksturīgo IOS.

Midriātisko līdzekļu ietekme uz atsevišķiem acs funkcionālā stāvokļa parametriem suņiem

Pirmajā darba etapā vispirms noteicām lokāli lietota 0.5% tropikamīda šķīduma ietekmi uz acs iekšējo spiedienu (1. attēls).



1.att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas suņiem lokāli lietota 0.5% tropikamīda šķīduma ietekmē salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvnieku IOS (vidējie rādītāji)

Fig. 1. The effects of topical 0.5% tropicamide on the intraocular pressure in dogs comparing with IOP in control group animals (mean values)

— labā acs/ right eye; ... kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;
↑ – tropikamīda iepilināšanas brīdis/ application of tropicamide.

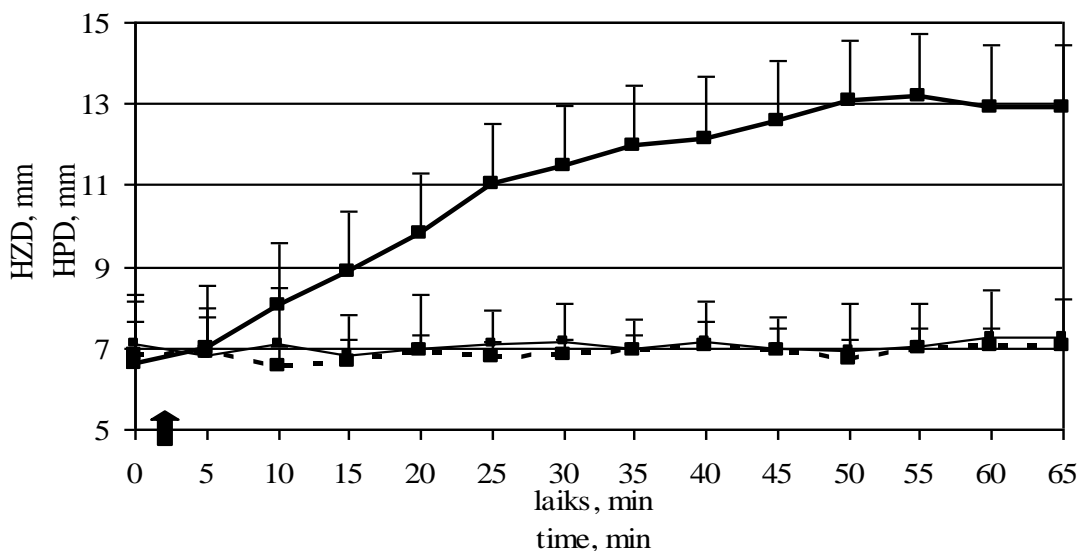
Konstatējām, ka pēc tropikamīda iepilināšanas labajā acī, IOS tajā būtiski paaugstinājās jau sākot no piektās minūtes. Strauja IOS paaugstināšanās labajā acī turpinājās vēl līdz pat 35. izmeklēšanas minūtei, kad tas sasniedza maksimāli augtāko līmeni - 21.6 ± 4.1 mmHg. Tātad, IOS sunim salīdzinājumā ar izejas stāvokli bija palielinājies vidēji par 9.8 ± 4.0 mmHg ($P < 0.01$). Šī IOS paaugstināšanās suņiem 0.5% tropikamīda ietekmē būtiski pārsniedza mūsu pētījumā iekļauto suņu IOS fizioloģiskās normas rādītājus, kas norāda, ka, izvēloties midriātisko līdzekli suņiem, noteikti ir jāņem vērā šo iespējamo blakus parādību konkrētajā acī, kurā 0.5% tropikamīds tiks iepilināts.

Sākot ar 35. minūti IOS sāka strauji pazemināties, izejas stāvokļa līmeni sasniedzot 65 minūtes pēc tropikamīda iepilināšanas. Kreisajā acī, kur tropikamīds netika iepilināts, tāpat kā kontroles dzīvniekiem, IOS visu pētījuma laiku būtiski nemainījās (sk. 1. attēls).

Izrādās, ka arī kaķiem uz midriātisko līdzekli 0.5% tropikamīdu novērota līdzīga IOS reakcija kā suņiem (Stadtbaumer et al., 2002; Stadtbaumer et al., 2006). Jāatzīmē, ka mūsu rezultāti atšķirās no to autoru datiem, kuros parādīts, ka suņiem 30 minūtes pēc tropikamīda lietošanas, būtiskas izmaiņas IOS dinamikā nenovēro (Haker, Farver 1988; Taylor et al., 2007). Šādam uzskatam nevaram piekrist, jo mūsu pētījumā IOS visiem suņiem tropikamīda ietekmē paaugstinājās būtiski. Iespējams, ka šīs rezultātu atšķirības

suņiem radušās IOS rādītāju fizioloģiskās normas lielo individuālo svārstību dēļ, un IOS paaugstināšanos pēc tropikamīda iepilināšanas minētie autori nav uzskatījuši par būtisku.

Attiecībā uz acs zīlītes diametra izmaiņām (2. attēls) 0.5% tropikamīda šķīduma ietekmē, izrādījās, ka jau pirmajās piecās minūtes pēc medikamenta iepilināšanas HZD labajā acī palielinājās, bet būtisku labās acs HZD palielināšanos novērojām 10 minūtes pēc tropikamīda iepilināšanas ($P < 0.01$).



2. att. Acs horizontālā zīlītes diametra izmaiņas suņiem lokāli lietota 0.5% tropikamīda šķīduma ietekmē salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvnieku HZD (vidējie rādītāji)

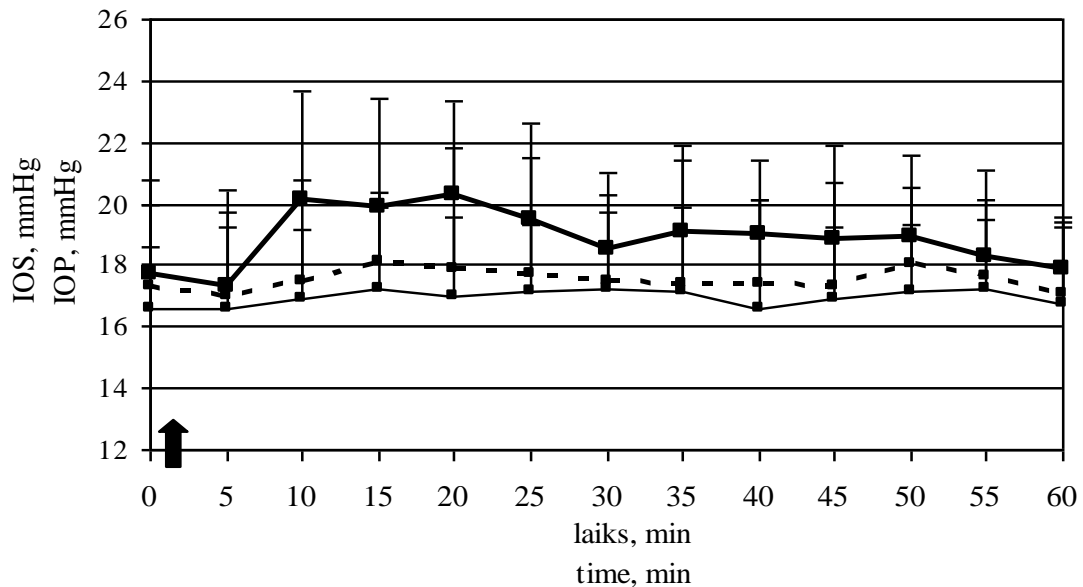
Fig. 2. The effects of topical 0.5% tropicamide on the horizontal pupil diameter in dogs comparing with HPD in control group animals (mean values)

— labā acs/ right eye; ... kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;
 ↑ – tropikamīda iepilināšanas brīdis/ application of tropicamide.

Visu pētījuma laiku HZD labajā acī turpināja būtiski palielināties, zīlītes maksimālo paplašināšanos sasniedzot 55.-tajā izmeklēšanas minūtē, kad HZD labajā acī vidēji bija 13.2 ± 1.7 mm ($P < 0.01$). Pēdējās piecās izmeklēšanas minūtēs HZD nedaudz samazinājās, tomēr tas palika būtiski lielāks nekā pirms tropikamīda iepilināšanas. HZD suņiem kreisajā acī un kontroles grupas dzīvniekiem visu pētījuma laiku būtiski nemainījās (sk. 2. attēls).

Jāatzīmē, ka 0.5% tropikamīda šķīdums abus mūsu pētītos acs funkcionālos parametrus suņiem ietekmēja vienlaicīgi. Jādomā, ka šie efekti saistīti ar parasimpatolītisko līdzekļu (pie kuriem pieder tropikamīds) ietekmi uz starenes muskuļiem, kas atslābst, tā, iespējams, kavējot acs iekšējā šķidruma atceci caur varavīksnenes–cīpslenes ceļu (Jones et al., 1977; Thurmon et al., 1996; Isaacson, 2004). Tāpat iespējams, ka IOS paaugstināšanos vienlaicīgi ar HZD palielināšanos suņiem veicina mehāniska varavīksnenes–radzenes atces kakta nosprostošanās acīs midriāzes laikā (Christensen, Pearce, 1963; Harris, 1968; McGregor, 1994; Stadbaumer et al., 2006).

Tālāk darba pirmajā etapā pētījām midriātiskā līdzekļa **1% atropīna sulfāta** ietekmi uz IOS (3. attēls).



3. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas suņiem lokāli lietota 1% atropīna sulfāta šķīduma ietekmē salīdzinājumā ar kontroles dzīvnieku IOS (vidējie rādītāji)
Fig. 3. The effects of topical 1% atropine sulphate on the intraocular pressure in dogs comparing with IOP in control group animals (mean values)

— labā acs/ right eye; --- kreisā acs/ left eye; — kontrole/ control;
 ↑ – atropīna sulfāta iepilināšanas brīdis/ application of atropine sulphate.

Pēc atropīna sulfāta iepilināšanas labajā acī, tajā tika novērota strauja IOS paaugstināšanās no piektās līdz desmitajai izmeklēšanas minūtei ($P < 0.05$). Divdesmitajā izmeklēšanas minūtē IOS paaugstināšanās sasniedza maksimumu - 20.3 ± 3.1 mmHg ($P < 0.01$), kas nedaudz pārsniedza mūsu pētījumā konstatētās IOS fizioloģiskās normas augstākās robežas. Turpmāk IOS pazeminājās un nevienmērīgi kritās, līdz izmeklēšanas 60.-tajā minūtē tas labajā acī atgriezās izejas stāvokļa līmenī.

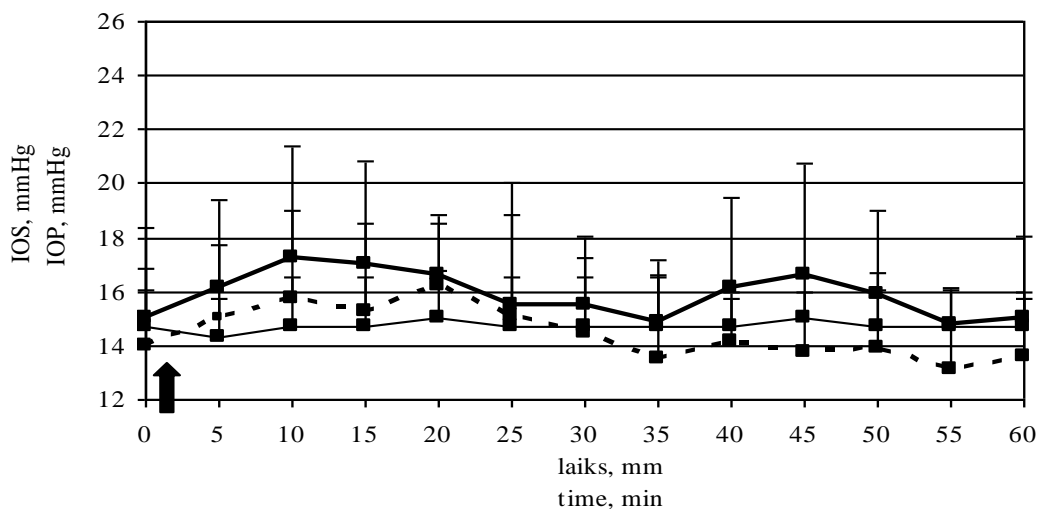
Arī 1% atropīna sulfāta šķīdums, iepilināts vienā acī, IOS izmaiņas otrajā acī neizsauca (sk. 3. attēlu).

Izrādās, ka arī kaķiem tiek novērota IOS paaugstināšanās 1% atropīna sulfāta ietekmē (Stadtbaumer et al., 2006), toties zirgiem parādīts, ka lokāli lietots atropīna sulfāts IOS nedaudz pat samazina vai arī būtiski to nemaina (Mughannam et al., 1999; Herring et al., 2000). Jādomā, ka acs stāres muskuļi, dažādu sugu dzīvniekiem, atšķirīgi reaģē uz vienu un to pašu medikamentu, šajā gadījumā uz atropīna sulfātu, tādēļ arī iegūts šāds atšķirīgs efekts.

Kas attiecas uz HZD, konstatējām, ka sākot no piektās pētījuma minūtes pēc 1% atropīna sulfāta šķīduma iepilināšanas labajā acī, HZD palielinājās. Būtisku zīlītes palielināšanos labajā acī novērojām pētījuma desmitajā minūtē, tā turpinājās līdz pat 55.-tajai minūtei, kad tika sasniegtas maksimālās HZD vērtības - 12.1 ± 1.6 mm ($P < 0.01$). Šādā maksimālā paplašinājuma līmenī HZD suņiem palika visu pētījuma laiku – līdz pat 60.-tajai minūtei ($P < 0.01$). Kreisajā acī, kur atropīna sulfāts netika iepilināts, kā arī kontroles grupas dzīvniekiem, HZD praktiski nemainījās visu pētījuma laiku.

Līdzīgi kā pētījumā par tropikamīda ietekmi uz IOS un HZD, arī pēc atropīna sulfāta iepilināšanas vienā acī, abu šo parametru rādītāji dzīvniekiem palielinājās vienlaicīgi.

Kas attiecas uz lokāli lietota **10% fenilefrīna** šķīduma ietekmi uz IOS, tad, pēc tā iepilināšanas labajā acī, IOS paaugstināšanās bija novērojama jau pētījuma piektajā minūtē, turklāt ne tikai suņiem labajā acī, kurā medikaments tika iepilināts, bet arī dzīvniekiem kreisajā acī (4. attēls).



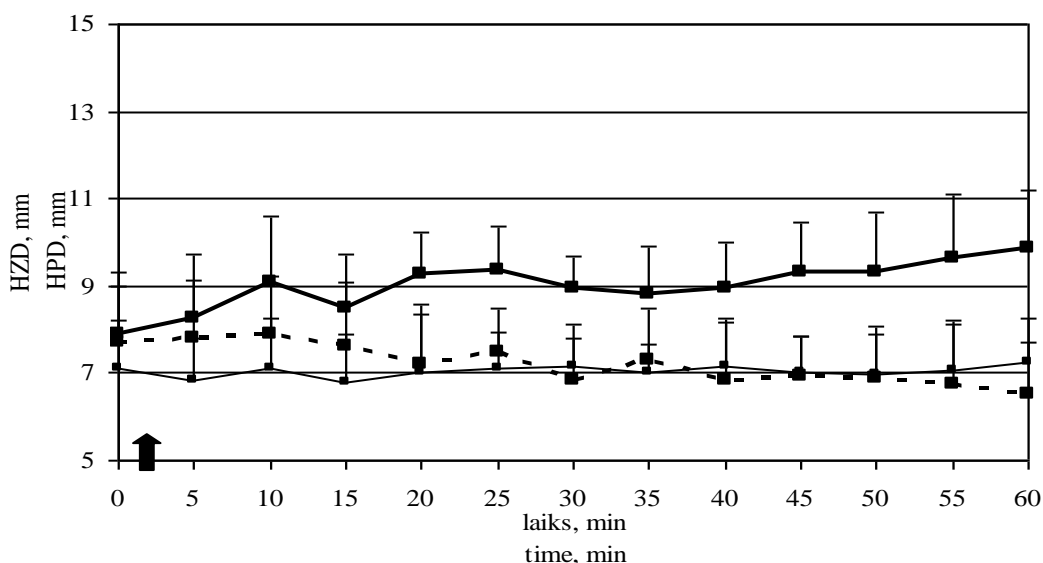
4. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas suņiem lokāli lietota 10% fenilefrīna šķīduma ietekmē salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvnieku IOS (vidējie rādītāji)

Fig.4. The effects of topical 10% phenylephrine on the intraocular pressure in dogs comparing with IOP in control group animals (mean values)

— labā acs/ right eye; ... kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;
 ↑ - fenilefrīna iepilināšanas brīdis/ application of phenylephrine.

Pirmo paaugstinājuma vilni labajā acī reģistrējām no piektās līdz 15. minūtei, kad IOS būtiski paaugstinājās līdz 17.3 ± 4.1 mmHg un 17.0 ± 3.9 mmHg ($P < 0.05$), bet otro, mazāk krasi – 45.-tajā izmeklēšanas minūtē, sasniedzot 16.6 ± 4.1 mmHg līmeni, tomēr šī otrreizējā IOS paaugstināšanās labajā acī nebija statistiski būtiska ($P > 0.05$). Abi IOS paaugstinājuma viļņi fenilefrīna lokālajā ietekmē labajā acī ilga apmēram 10 - 15 minūtes. Pētījuma beigās IOS labajā acī sasniedza izejas stāvokļa līmeni. Kreisajā acī, kurā fenilefrīns nebija iepilināts, IOS paaugstināšanos novērojām jau no piektās pētījuma minūtes. Visaugstākais IOS pieauguma vilnis kreisajā acī tika fiksēts pētījuma 20.-tajā minūtē, kad tas sasniedza 16.3 ± 2.3 mmHg ($P < 0.05$). Turpmāk IOS kreisajā acī strauji pazeminājās, noslīdot pat zem izejas stāvokļa līmeņa (sk. 4. attēls). Tomēr, jāatzīmē, ka IOS paaugstināšanās abās acīs suņiem bija fizioloģiskās normas robežās. Tas, ka uz 10% fenilefrīna šķīduma iepilināšanu suņiem vienā acī reaģēja arī otra acs ar IOS īslaicīgu paaugstināšanos, liecina, ka fenilefrīns suņiem izraisa zināmu plašāku ietekmi uz acs funkcionālo sistēmu.

Analizējot 10% fenilefrīna šķīduma ietekmi uz HZD suņiem, izrādījās, ka šis medikaments izraisīja pretēju efektu labajā un kreisajā acī (5. attēls).



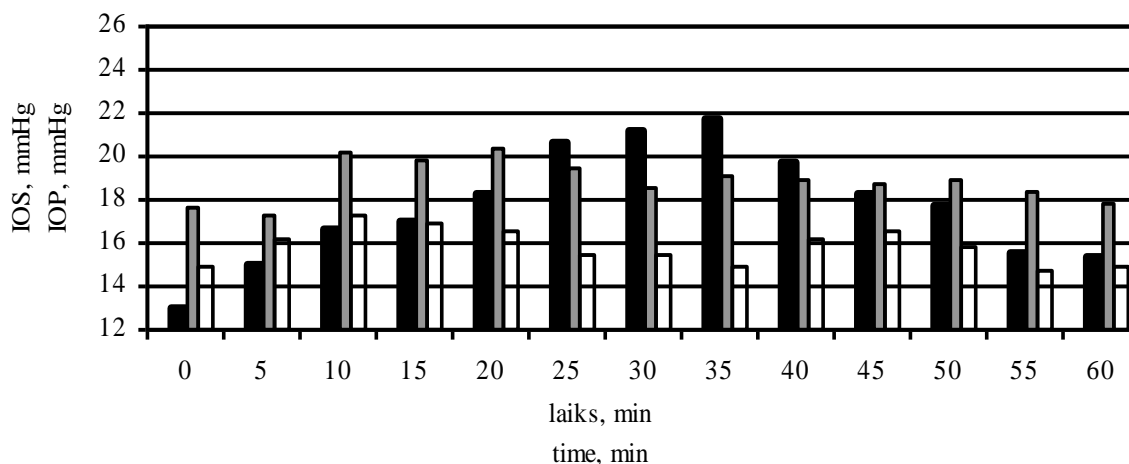
5. att. Acs horizontālā zīlītes diametra izmaiņas suņiem lokāli lietota 10% fenilefrīna šķīduma ietekmē salīdzinājumā ar kontroles grupas dzīvnieku HZD (vidējie radītāji)

Fig. 5. The effects of topical 10% phenylephrine on the horizontal pupil diameter in dogs comparing with HPD in control group animals (mean values)

— labā acs/ right eye; ... kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;
 ↑- fenilefrīna iepilināšanas brīdis/ application of phenylephrine.

Pētījuma 60.-tajā minūtē labā acs uz fenilefrīna iepilināšanu reaģēja ar maksimālo zīlītes paplašinājumu, bet kreisā acs, kurā medikaments netika iepilināts, tieši pretēji – ar stipru zīlītes sašaurināšanos ($P < 0.01$), pat zem izejas stāvokļa līmeņa. Acīmredzot, šajā gadījumā, fenilefrīns suņu acs funkcionālo sistēmu ietekmējis ne tikai lokāli. To apliecina arī Herringa un līdzautoru pētījums par acī iepilināta fenilefrīna zināmu sistēmisku iedarbību suņiem (Herring et al., 2004).

Noslēdzot šo pētījumu rezultātu sadaļu, salīdzinājumam sestajā attēlā atspoguļojam mūsu pētīto triju midriātisko līdzekļu – 0.5% tropikamīda, 1% atropīna sulfāta un 10% fenilefrīna ietekmi suņiem uz acs iekšējo spiedienu (6. attēls).

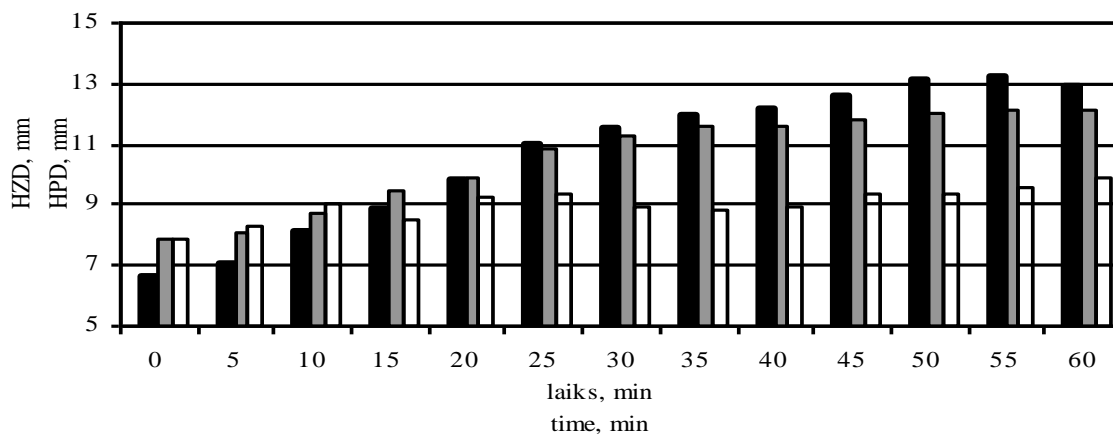


6. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņu salīdzinājums lokāli lietotu midriātisko līdzekļu 0.5% tropikamīda, 1% atropīna sulfāta un 10% fenilefrīna šķīduma ietekmē
Fig. 6. A comparison of the effects of topical mydriatic agents of 0.5% tropicamide, 1% atropine sulphate and 10% phenylephrine on the intraocular pressure

■ **Tropikamīds** **Atropīna sulfāts** □ **Fenilefrīns**
Tropicamide **Atropine sulphate** **Phenylephrine**

Salīdzinot mūsu pētīto midriātisko līdzekļu ietekmi suņiem uz IOS, vispirms jāatzīmē, ka visaugstākais IOS labajā acī tika konstatēts pēc 0.5% tropikamīda šķīduma iepilināšanas tajā. Midriātiskais līdzeklis 1% atropīna sulfāta šķīdums, iepilināts labajā acī, izsauca strauju IOS palielināšanos labajā acī no pētījuma desmitās līdz 20.-tajai minūtei. Kopumā, salīdzinoši vismazāko, IOS paaugstināšanos suņiem izraisīja midriātiskais līdzeklis 10% fenilefrīna šķīdums.

Acs zīlītes diametra izmaiņu salīdzinājums midriātisko līdzekļu ietekmē atspoguļots 7. attēlā.



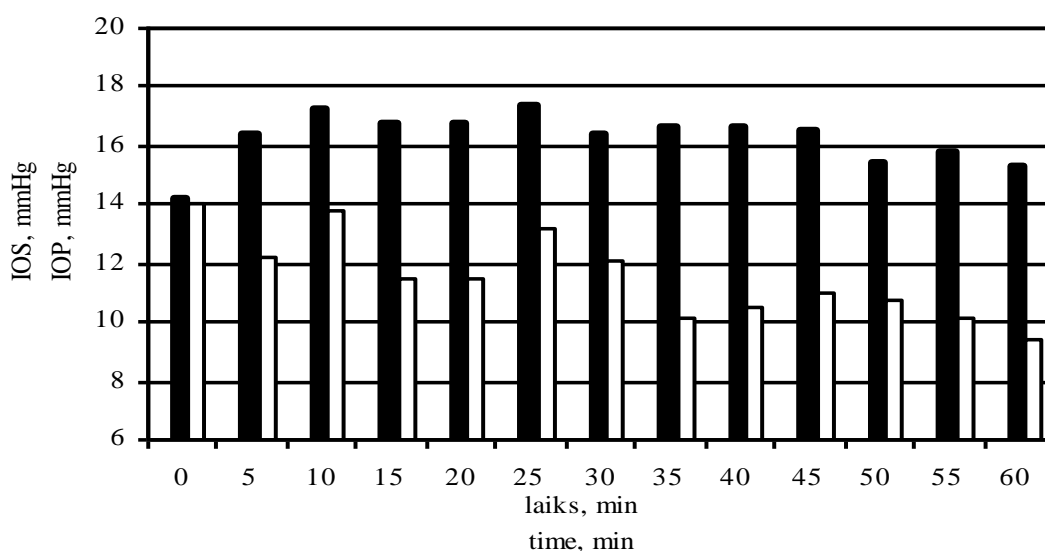
7. att. Acs horizontālā zīlītes diametra izmaiņu salīdzinājums lokāli lietotu midriātisko līdzekļu 0.5 % tropikamīda, 1% atropīna sulfāta un 10% fenilefrīna šķīduma ietekmē
Fig. 7. A comparison of the effects of topical mydriatic agents of 0.5% tropicamide, 1% atropine sulphate and 10% phenylephrine on the horizontal pupil diameter

■ **Tropikamīds** **Atropīna sulfāts** □ **Fenilefrīns**
Tropicamide **Atropine sulphate** **Phenylephrine**

Tāpat konstatējām, ka gan 0.5% tropikamīda, gan 1% atropīna sulfāta šķīduma iepilināšana suņiem izraisīja vienmērīgu labās acs HZD paplašināšanos, maksimālo midriāzi sasniedzot vidēji 50 - 60 minūtes pēc attiecīgā medikamenta iepilināšanas labajā acī. Fenilefrīna iepilināšana labajā acī izraisīja suņiem viļņveidīgu acs zīlītes paplašināšanos, turklāt HZD vidējās vērtības bija salīdzinoši zemākas nekā attiecīgi pēc 0.5% tropikamīda un 1% atropīna sulfāta šķīduma lietošanas.

Premedikācijas līdzekļu ietekme uz atsevišķiem acs funkcionālā stāvokļa parametriem suņiem

Vispirms apskatīsim intramuskulāri ievadītu 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta ietekmi suņiem uz acs iekšējo spiedienu (8. attēls).



8. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta šķīduma intramuskulāras injekcijas ietekmē
Fig. 8. The effects of the intramuscular injection of the premedication drugs – 0.1% atropine sulphate and 1% acepromazine maleate on the intraocular pressure

■ Atropīna sulfāts
Atropine sulphate □ Acepromazīna maleāts
Acepromazine maleate

Pēc 0.1% atropīna sulfāta intramuskulāras injekcijas suņiem strauja IOS paaugstināšanās tika novērota abās acīs sākot jau no pirmajām pētījuma minūtēm, kas turpinājās līdz pat desmitajai izmeklēšanas minūtei. Tālāk IOS viļņveidīgi mainījās, nosacīti augstāko IOS līmeni abās acīs sasniedzot 25 minūtes pēc atropīna sulfāta injekcijas: labajā acī 17.3 ± 4.6 mmHg un kreisajā - 17.1 ± 5.2 mmHg ($P < 0.01$), kas vēl bija mūsu konstatētās un literatūrā minētās suņiem raksturīgās fizioloģiskās normas robežās (Miller et al., 1991; Gellat, MacKay, 1998; Knollinger et al., 2005). Kopumā šādā paaugstinātā līmenī IOS saglabājās līdz pat pētījuma 45.-tajai minūtei, kad tas abās acīs nedaudz sāka samazināties, tomēr visas 60 izmeklēšanas minūtes IOS suņiem palika augstāks salīdzinot ar izejas stāvokļa līmeni - 15.3 ± 4.9 mmHg labajā acī un

15.2 ± 4.9 mmHg kreisajā acī (sk. 8. att.). Kontroles grupas dzīvniekiem IOS visu pētījuma laiku abās acīs bija praktiski vienāds un būtiski nemainījās.

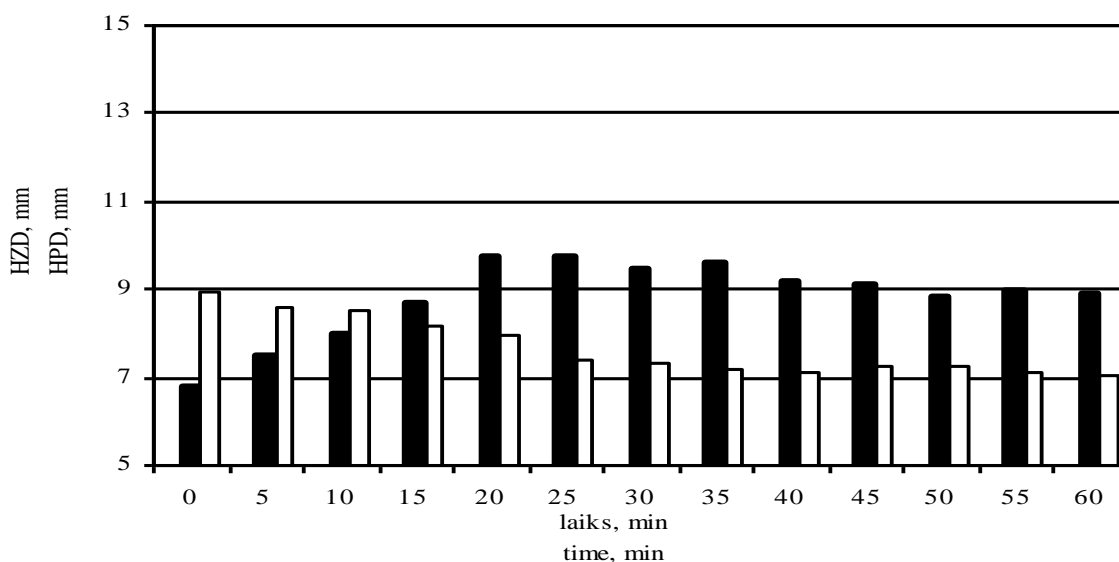
Līdz ar to varēja secināt, ka intramuskulāri ievadīts 0.1% atropīna sulfāts, kā raksturīgs parasimpatolītiskās grupas līdzeklis (Jones et al., 1977; Thurmon et al., 1996), suņiem darbojas līdzīgi kā lokāli lietots atropīna sulfāts, tikai parādot jau zināmu sistēmisku ietekmi uz acs funkcionālajiem parametriem.

Kas attiecas uz **1% acepromazīna maleāta** šķīduma ietekmi uz IOS (sk. 8. att.), jāuzsver, ka, pēc tā intramuskulāras injekcijas, IOS suņiem abās acīs sāka pazemināties jau piektajā izmeklēšanas minūtē. Turpmāk IOS pazemināšanās notika viļņveidīgi. Izmeklēšanas desmitajā, 25.-tajā un nedaudz arī 45.-tajā minūtē novērojām pacēluma viļņus, tomēr, kopumā, IOS vairāk vai mazāk strauji pazeminājās, līdz pētījuma 60.-tajā minūtē tika sasniegts zemākais IOS līmenis, kad abās acīs tas bija noslīdējis līdz 9.4 ± 1.7 mmHg, kas bija zemāks nekā suņiem izejas stāvoklī (P < 0.01). Jāatzīmē, ka dzīvniekiem visu pētījumu laiku būtiskas atšķirības starp IOS labajā un kreisajā acī netika novērotas.

Tātad varam uzskatīt, ka 1% acepromazīna maleāta šķīdums suņiem, ievadīts intramuskulāri, izraisa būtisku IOS pazemināšanos abās acīs, kas, protams, būtiski atšķirās arī no kontroles dzīvnieku attiecīgajiem rādītājiem.

Kopumā secinājām, ka katrs mūsu pētītais premedikācijas līdzeklis, lietots atsevišķi, uz acs iekšējo spiedienu suņiem iedarbojās ar pretēju efektu.

Tālāk analizēsīm mūsu pētīto premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta intramuskulāras injekcijas ietekmi suņiem uz otro acs funkcionālo parametru – uz horizontālo zīlītes diametru (9. attēls).



9. att. Acs horizontālās zīlītes diametra izmaiņas suņiem 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta šķīduma intramuskulāras injekcijas ietekmē
Fig. 9. The effects of the intramuscular injection of the premedication drugs – 0.1% atropine sulphate and 1% acepromazine maleate on the horizontal pupil diameter

■ Atropīna sulfāts
Atropine sulphate

□ Acepromazīna maleāts
Acepromazine maleate

Izrādījās, ka HZD **atropīna sulfāta** intramuskulāras injekcijas ietekmē vienlaicīgi abās acīs strauji palielinājās līdz 25. pētījuma minūtei, kad tas sasniedza maksimālās vērtības - 9.8 ± 2.6 mm labajā acī un - 9.9 ± 2.6 mm kreisajā ($P < 0.01$). Sākot ar pētījuma 30.-35. minūti, HZD sāka samazināties, tomēr tas abās acīs joprojām bija būtiski lielāks nekā izejas stāvoklī ($P < 0.01$). HZD turpināja vienmērīgi samazināties līdz pētījuma 60. minūtē sasniedza 8.9 ± 2.9 mm labajā un 9.3 ± 3.0 mm kreisajā acī, kas tomēr bija būtiski lielāks nekā izejas stāvoklī. Tātad, intramuskulāri ievadīts, 0.1% atropīna sulfāta šķīdums suņiem izraisa būtisku HZD palielināšanos abās acīs (sk. 9. att.). Kas attiecas uz kontroles grupas dzīvnieku HZD, tas visu pētījuma laiku šiem dzīvniekiem praktiski nemainījās.

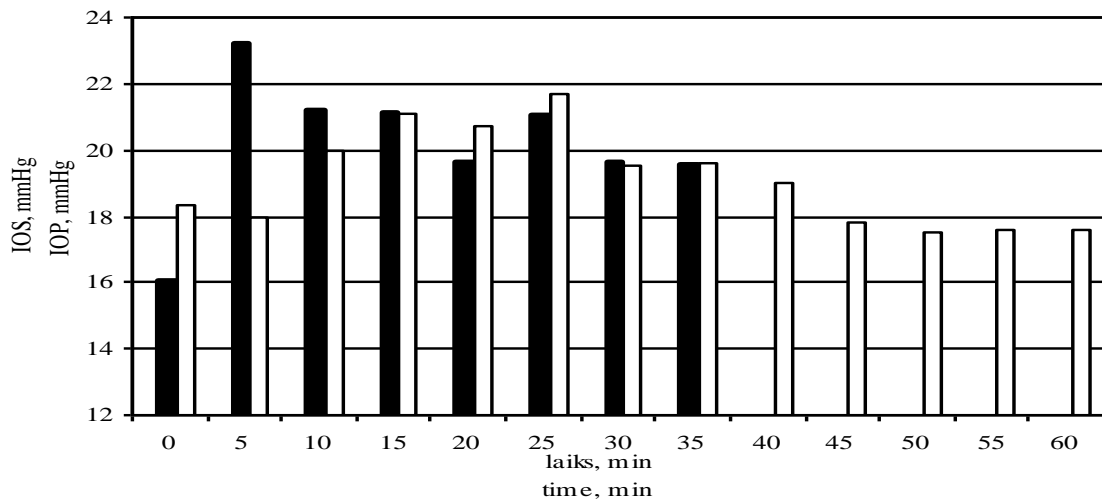
Pēc **acepromazīna maleāta** injekcijas dzīvniekiem acs HZD vienlaicīgi abās acīs sāka vienmērīgi samazināties un pētījuma 15.-tajā minūtē šis samazinājums bija jau būtisks ($P < 0.05$), salīdzinot ar HZD lielumu izejas stāvoklī. Acs zīlītes sašaurināšanās turpinājās līdz pat pētījuma 25. minūtei (sk. 9. att.). Tālāk, līdz izmeklēšanas laika beigām, zīlītes diametrs abās acīs palika 7.4 ± 1.3 mm - 7.1 ± 1.1 mm līmenī, kas bija zemāks nekā suņiem izejas stāvoklī ($P < 0.01$). Visu pētījuma laiku HZD labajā un kreisajā acī bija praktiski vienādi.

Apkopojot rezultātus par divu premedikācijas līdzekļu ietekmi uz abiem mūsu pētījumiem acs funkcionālajiem parametriem - IOS un HZD - konstatējām, ka 0.1% atropīna sulfāta šķīduma intramuskulāra injekcija suņiem IOS un HZD paaugstināšanos izraisīja jau pirmajās piecās minūtēs un visu pētījuma laiku tie palika paaugstinātā līmenī. Otrs mūsu pētījumā iekļautais premedikācijas līdzeklis - 1% acepromazīna maleāta šķīdums izraisīja tieši pretēju efektu - vairāk vai mazāk būtisku IOS un HZD samazināšanos.

No šī viedokļa raugoties, veterinārmedicīnā plaši izplatītais premedikācijas modelis atropīna sulfāts kopā ar acepromazīna maleātu ir ļoti pamatots.

Vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma ietekme uz IOS un HZD suņiem

Vispirms analizēsim 10% ketamīna hidrohlorīda ietekmi uz IOS (10. attēls).



10. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas suņiem atsevišķi intravenozi ievadīto 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma šķīduma ietekmē.

Fig. 10. The effects of intravenous injection of 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on the intraocular pressure

■ Ketamīna hidrohlorīds
Ketamine hydrochloride

□ Diazepāms
Diazepam

Jau pirmajās piecās minūtēs pēc ketamīna hidrohlorīda intravenozas injekcijas IOS strauji paaugstinājās no 16.0 ± 3.2 mmHg uz 23.2 ± 5.8 mmHg labajā acī un no 16.0 ± 3.2 mmHg uz 22.9 ± 5.9 mmHg – kreisajā. Tātad, piecu minūšu laikā, IOS, salīdzinot ar izejas stāvokļa rādītājiem, palielinājās vidēji par 7.2 ± 6.1 mmHg labajā acī un 7.7 ± 5.6 mmHg kreisajā acī ($P < 0.01$).

Jāatzīmē, ka katram sunim IOS paaugstināšanas līmenis ketamīna hidrohlorīda ietekmē bija stipri individuāls un vienam dzīvniekam tas sasniedza pat 34 mmHg. Turklāt dzīvniekiem, pēc 10% ketamīna hidrohlorīda šķīduma injekcijas, novēroja arī zināmu paaugstinātu skeleta muskuļu tonusu, muskuļu kontrakcijas, kā arī pastiprinātu siekalošanos, kas, pirmkārt, norāda uz ketamīna hidrohlorīda vispārīgo ietekmi uz dzīvnieka organismu un, otrkārt, parāda IOS paaugstināšanās iespējamo saistību ar pastiprinātām kakla un acs ārējo muskuļu kontrakcijām (Pauli et al., 2006; Thomson, 2007).

Pēc maksimālo IOS rādītāju sasniegšanas piektajā minūtē turpmākās pusstundas laikā IOS sāka nevienmērīgi pazemināties (sk. 10. att.). Neliela paaugstināšanās tendence tika novērota 25.-tajā izmeklēšanas minūtē. Pēc tam IOS atkal samazinājās un 30-35 minūtes pēc ketamīna hidrohlorīda injekcijas, IOS suņiem joprojām palika būtiski augstākā līmenī nekā pirms tā injekcijas ($P < 0.01$).

Tātad, varam secināt, ka 10% ketamīna hidrohlorīda šķīdums, intravenozi ievadīts,

izsauc strauju un būtisku IOS paaugstināšanos jau piecas minūtes pēc tā ievadīšanas.

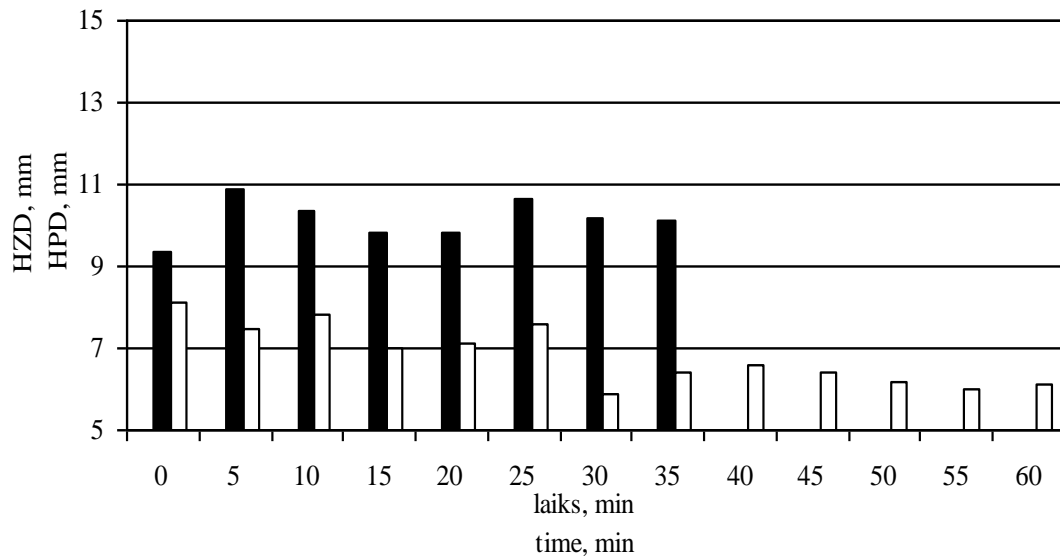
Šie mūsu pētījuma rezultāti saskan ar atbilstošiem novērojumiem cilvēkiem, kuros konstatēts, ka ketamīna hidrohlorīds IOS paaugstina (Varvinski, Elringhan, 1998; Nagdeve et al., 2006). Mūsu dati daļēji atšķiras no Hofmeistera un līdzautoru iegūtajiem datiem, kur būtisku IOS paaugstināšanos novēroja tikai tiem suņiem, kuriem ketamīna hidrohlorīda deva bija 5 mg kg^{-1} , bet dzīvniekiem, kuriem ketamīna devu paaugstināja līdz 10 mg kg^{-1} , IOS paaugstināšanos nenovēroja (Hofmeister et al., 2006). Atgādinām, ka mēs savos pētījumos ketamīna hidrohlorīdu suņiem ievadījām 20 mg kg^{-1} . Tātad, acīmredzot, ketamīna hidrohlorīda ietekme uz acs funkcionālo sistēmu suņiem ir devas atkarīga.

Kas attiecas uz mūsu pētītā otrā vispārējās anestēzijas līdzekļa - **0.5% diazepāma** šķīduma ietekmi uz IOS (sk. 10. att.), tad izrādījās, ka, sākot ar piekto minūti pēc intravenozas tā injekcijas, IOS suņiem abās acīs vienlaicīgi strauji paaugstinājās. IOS turpināja paaugstināties līdz 25.-tajai minūtei, kad tika reģistrēti IOS augstākie rādītāji - $21.7 \pm 3.8 \text{ mmHg}$ labajā un $21.6 \pm 4.0 \text{ mmHg}$ kreisajā acī ($P < 0.01$). Turklāt, IOS augstākie rādītāji pārsniedza fizioloģiskās normas robežas.

Sākot ar 30. minūti, IOS suņiem sāka strauji pazemināties un tas turpināja pazemināties līdz izmeklējuma 45. minūtei, kad IOS noslīdēja pat nedaudz zem izejas stāvokļa līmeņa. Pētījuma beigās, 60 minūtes pēc medikamenta ievadīšanas, abās acīs attiecīgi IOS sasniedza $17.6 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ līmeni (sk. 10. attēls).

Kopumā secinājām, ka suņiem pirmajās 15 - 25 minūtes pēc 0.5% diazepāma šķīduma intravenozas ievadīšanas, abās acīs notiek būtiska IOS paaugstināšanās. Šajā ziņā mūsu dati atšķiras no Hofmeistera ar līdzautoriem (Hofmeister et al., 2006) iegūtajiem rezultātiem, kuri norāda, ka pēc 0.5% diazepāma injekcijas suņiem IOS nav mainījies. Iespējams, ka autoriem pētījumā IOS rādītāji suņiem mainījušies samērā plašajā fizioloģiskās normas diapazonā, neuzskatot tās par būtiskām izmaiņām.

Attiecībā uz otrā acs funkcionālā parametra – HZD izmaiņām suņiem mūsu pētītā vispārējās anestēzijas līdzekļa ietekmē, konstatējām, ka pēc **ketamīna hidrohlorīda** intravenozas injekcijas acs zīlīšu paplašināšanās abās acīs sākās jau piektajā izmeklēšanas minūtē (11. attēls): HZD paplašinājās no $9.4 \pm 2.1 \text{ mm}$ izejas stāvoklī uz $10.9 \pm 2.2 \text{ mm}$ labajā acī un no $9.3 \pm 2.0 \text{ mm}$ uz $10.8 \pm 2.4 \text{ mm}$ kreisajā acī ($P < 0.01$).



11. att. Horizontālā zīlītes diametra izmaiņas suņiem atsevišķi intravenozi ievadīto 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma šķīduma ietekmē.
Fig. 11. The effects of the intravenous injection of the 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on the horizontal pupil diameter

■ **Ketamīna hidrohlorīds**
Ketamine hydrochloride

□ **Diazepāms**
Diazepam

Pēc tam sekoja pakāpeniska, vienmērīga HZD pazemināšanās. Pētījuma 25.-tajā minūtē sākās otrs HZD palielinājuma vilnis, kas gan bija nedaudz zemāks nekā pirmais un šis, HZD palielinājuma vilnis, nebija statistiski būtisks ($P > 0.05$). Jāuzsver, ka visu pētījuma laiku HZD rādītāji abās acīs bija praktiski vienādi. Izmeklēšanas beigās, t.i. laika periodā no 30. līdz 35. pētījuma minūtei, HZD abās acīs dzīvniekiem samazinājās un būtiski neatšķīrās no izejas stāvokļa HZD līmeņa (sk. 11. att.).

Jāatzīmē, ka kaķiem konstatēta acs zīlītes paplašināšanās pēc ketamīna hidrohlorīda lietošanas (Bischoff, 2007). Iespējams, šī acs HZD paplašināšanās ir saistīta ar acs ārējo muskuļu kontrakcijām un disociējošas anestēzijas iestāšanos (Thurmon et al., 1996; Branson, 2001).

Tālāk apskatīsim **0.5% diazepāma** šķīduma, ievadīta intravenozi, ietekmi uz HZD suņiem (sk. 11. att.). Pēc diazepāma injekcijas sākās nelieli acs zīlīšu sašaurināšanās un paplašināšanās „vilnīši”, kas turpinājās līdz pat izmeklēšanas 25.-tajai minūtei. 30.-tajā minūtē pēc diazepāma intravenozās ievadīšanas, HZD sasniedza zemāko līmeni – acs zīlītes suņiem bija sašaurinājušās līdz 5.9 ± 2.9 mm labajā acī un attiecīgi 6.0 ± 2.8 mm kreisajā ($P < 0.01$). Turpmākajās izmeklēšanas trīsdesmit minūtēs HZD suņiem tā arī palika zemāks par izejas stāvokļa līmeni, zemākos HZD rādītājus sasniedzot pētījuma 30. un 55. - 60. minūtē (sk. 11. att.).

Kopumā secinājām, ka 0.5% diazepāms, ievadīts suņiem intravenozi, sākumā izraisa nevienmērīgu zīlītes diametra samazināšanos abās acīs, bet šis samazinājums kļūst būtisks pēc 30 minūtēm. Jāatzīmē, ka cilvēkiem parādīts, ka diazepāms neietekmē acs zīlītes diametru (Hou et al., 2007), diemžēl līdzīga veida pētījumu par diazepāma vai citu benzodiazepīnu grupas medikamentu ietekmi uz HZD dzīvniekiem mums atrast neizdevās.

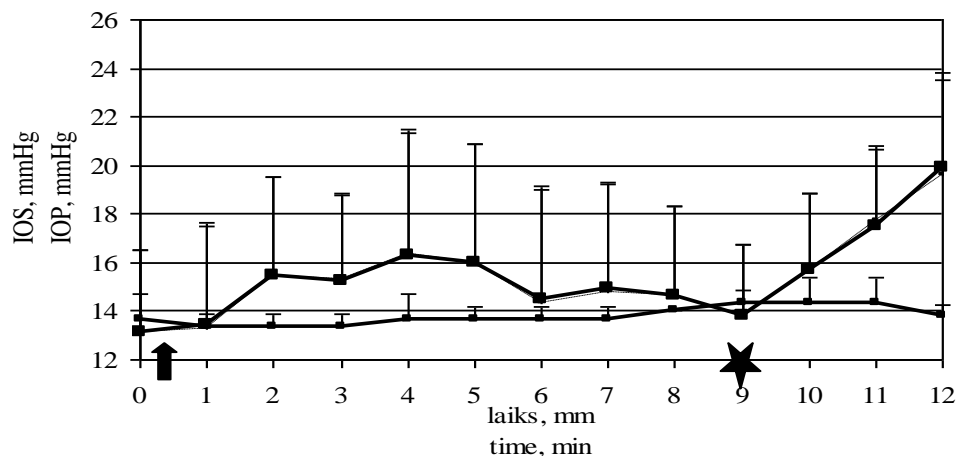
Salīdzinot vispārējās anestēzijas līdzekļu ketamīna hidrohlorīda un diazepāma ietekmi uz IOS un HZD, konstatējām, ka abi šie vispārējās anestēzijas līdzekļi, lietoti

atsevišķi, IOS paaugstina, tomēr ketamīna hidrohlorīds izsauca krasāku IOS paaugstināšanos. Bet šo medikamentu ietekme uz HZD bija pretēja - ja ketamīna hidrohlorīds, ievadot to intravenozi, kopumā izraisīja vairāk vai mazāk izteiktu acs zīlīšu paplašināšanos, tad diazepāms, tieši pretēji, izraisīja nelielu viļņveidīgu HZD samazināšanos.

Jāuzsver, ka, veterinārmedicinā premedikācijas un vispārējās anestēzijas modeļos dzīvniekiem, biežāk tiek lietota atsevišķo mūsu pētīto līdzekļu kombinācijas. Izstrādājot vispārējās anestēzijas modeli dzīvniekiem oftalmoloģiskajām ķirurģiskajām manipulācijām, pētījumos galvenokārt uzmanība akcentēta uz nemainīga acs iekšējā spiediena nodrošināšanu (Brunson, 1980; Collins et al., 1995; McGolrick, Gayer, 2009). Mēs savā darbā centāmies noskaidrot, vai un kā Latvijā suņiem pašlaik plaši izmantotie premedikācijas līdzekļi, atropīna sulfāts kopā ar acepromazīna maleātu un narkozes līdzekļi ketamīna hidrohlorīds kopā ar diazepāmu, ietekmē abus acs funkcionālos parametrus – acs iekšējo spiedienu un acs zīlītes diametru.

Premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta kopā ar 1% acepromazīna maleāta un vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma summārā ietekme uz acs iekšējo spiedienu un acs horizontālo zīlītes diametru suņiem

Vispirms analizēsim augšminēto premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu summāro ietekmi uz IOS suņiem (12. attēls).



12. att. Acs iekšējā spiediena izmaiņas suņiem premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta kopā ar 1% acepromazīna maleātu un vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda kopā ar 0.5% diazepāma ietekmē (vidējie rādītāji)

Fig. 12. The effects of premedication – 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate and general anesthetics – 10% ketamine hydrochloride together with 0.5% diazepam on the intraocular pressure in dogs (mean values)

— labā acs/ right eye; ···- kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;

↑ – premedikācijas līdzekļu intramuskulāra injekcija/ intramuscular injection of premedication drugs;

★ - vispārējās anestēzijas līdzekļu intravenoza ievadīšana/ intravenous injection of general anesthesia drugs.

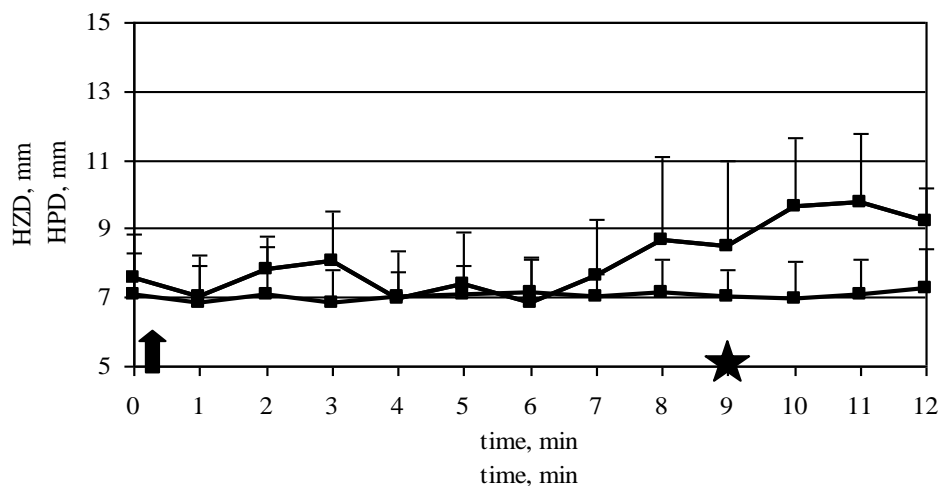
Sākot ar pirmo minūti pēc premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta kopā ar 1% acepromazīna maleāta intramuskulāras ievadīšanas, IOS abās acīs būtiski paaugstinājās ($P < 0.01$). Nākamajās divās – piecās minūtēs IOS nedaudz svārstījās, tomēr, kopumā paliekot būtiski paaugstināts, salīdzinot ar izejas stāvokļa līmeni. Ceturtajā izmeklēšanas minūtē IOS abās acīs sasniedza premedikācijas laikā augstāko līmeni - 16.3 ± 4.9 - 5.0 mmHg. Sākot no piektās līdz devītajai izmeklēšanas minūtei, IOS visai strauji pazeminājās, un devītajā minūtē pirms suņiem intravenozi tika ievadīti vispārējās anestēzijas līdzekļi, IOS bija noslīdējis jau gandrīz līdz izejas stāvokļa līmenim (sk. 12. att.). Tā kā atsevišķi lietots atropīna sulfāts suņiem izraisīja IOS paaugstināšanos sākot ar piekto minūti, bet acepromazīna maleāts, tieši pretēji – to pazemināja, tad secinājām, ka acepromazīna maleāts acīmredzot ir mazinājis atropīna sulfāta ietekmi uz IOS. Tādēļ abu šo premedikācijas līdzekļu summārais efekts suņiem zināmā mērā izpaudās kā „līdzsvarots” IOS dzīvniekiem premedikācijas laikā.

Uz šāda fona intravenozi ievadītie vispārējās anestēzijas līdzekļi 10% ketamīna hidrochlorīds kopā ar 0.5% diazepāmu izraisīja ļoti strauju un krasu IOS paaugstināšanos, kas turpinājās līdz pat izmeklēšanas 12.-tajai minūtei, kad IOS paaugstinājās līdz 19.9 ± 3.9 mmHg līmenim. Jāuzsver, ka visu pētījuma laiku IOS rādītāji labajā un kreisajā acī bija praktiski vienādi (sk. 12. attēls).

Tātad, ievadot suņiem vispārējās anestēzijas (narkozes) līdzekļus ketamīna hidrochlorīdu kopā ar diazepāmu, noteikti jāņem vērā, ka dzīvniekiem notiks būtiska IOS paaugstināšanās. Šie mūsu rezultāti zināmā mērā saskan ar citu autoru datiem, kur suņiem būtiska IOS paaugstināšanās tika novērota piecas minūtes pēc ketamīna un diazepāma kombinācijas ievadīšanas (Hofmeister et al., 2006). Izrādās, ka arī trušiem tāpat novērota būtiska IOS paaugstināšanās piecas, 15 un 20 minūtes pēc ketamīna hidrochlorīda un diazepāma injekcijas (Ghaffari, Moghaddasi, 2010).

Ir vairāki faktori, kas, mūsaprāt, izskaidro ketamīna hidrochlorīda un diazepāma summāro efektu uz IOS. Pirmkārt, jau tūlīt pēc šo anestēzijas līdzekļu ievadīšanas dzīvniekiem vēl vispārējā anestēzija neiestājās, bija saglabātas nelielas muskuļu kontrakcijas, kas zināmā mērā varēja paaugstināt IOS (Thurmon et al., 1996; Pauli et al., 2006). Otrkārt, jāatzīmē, ka ketamīna hidrochlorīds suņiem paaugstina arteriālo asinsspiedienu, līdz ar to tiek pastiprināta asiņu piegāde smadzenēm, paaugstinās intrakraniālais un cerebrospinālais spiediens, vienlaicīgi, iespējams, paaugstinot arī IOS (Thurmon et al., 1996). Uzskatām, ka šāda strauja un būtiska IOS paaugstināšanās nav vēlama dzīvniekiem, kuriem tiek veikta acs ķirurģiskā operācija dažādu acs patoloģiju ārstēšanai. To uzsvēruši arī daži citi autori (Brunson, 1980; McGoldrick, Gayer, 2009).

Kas attiecas uz otru mūsu pētīto acs funkcionālā stāvokļa parametru – HZD, konstatējām, ka sākot no pirmās pētījuma minūtes pēc premedikācijas līdzekļu ievadīšanas, HZD abās acīs viļņveidīgi, statistiski nebūtiski paplašinājās un sašaurinājās (13. attēls).



13. att. Acs horizontālā zīlītes diametra izmaiņas suņiem premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta un 1% acepromazīna maleāta un vispārējās anestēzijas līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma ietekmē (vidējie rādītāji)
Fig. 13. The effects of premedication – 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate and general anesthetics – 10% ketamine hydrochloride together with 0.5% diazepam on the horizontal pupil diameter in dogs (mean values)

— labā acs/ right eye; ··- kreisā acs/ left eye; - kontrole/ control;

↑ - premedikācijas līdzekļu intramuskulāra injekcija/ intramuscular injection of premedication drugs;

★ - vispārējās anestēzijas līdzekļu intravenoza ievadīšana/ intravenous injection of general anesthesia drugs.

Uz šāda HZD fona suņiem ievadītie vispārējās anestēzijas līdzekļi izraisīja jau krasu statistiski būtisku HZD paplašināšanos pirmajā minūtē pēc to ievadīšanas, kad HZD abās acīs sasniedza 9.6 ± 2.0 mm līmeni ($P < 0.01$). Jāatzīmē, ka HZD suņiem vēl minūti turpināja palielināties, bet tad, sākot ar 11. minūti, tas atkārtoti samazinājās (13. attēls).

Jāatzīmē, ka literatūrā datus par dažādu premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu kombinācijas ietekmi uz HZD atrast mums neizdevās, uzskatām, ka mūsu iegūtie rezultāti ir visai oriģināli.

Noslēgumā jāatzīmē, ka šajā darbā iegūtie dati papildina mūsu zināšanas par suņiem plašāk lietoto midriātisko, premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu ietekmi uz diviem acs funkcionālajiem parametriem – IOS un HZD.

SECINĀJUMI

1. Midriātiskie līdzekļi 1% atropīna sulfāts, 10% fenilefrīns un īpaši 0.5% tropikamīds suņiem, iepilināti acī, vienlaicīgi izraisa arī IOS paaugstināšanos.
2. Acs horizontālais zīlītes diametrs suņiem strauji un būtiski palielinās tūlīt pēc 0.5% tropikamīda un 1% atropīna sulfāta šķīduma iepilināšanas acī, maksimālo zīlītes paplašināšanos sasniedzot 50. - 60. minūtē. 10% fenilefrīna šķīdums, iepilināts suņiem labajā acī, HZD tajā palielina, bet kreisajā – tieši pretēji, samazina.
3. Premedikācijas līdzeklis 0.1% atropīna sulfāts, ievadīts suņiem intramuskulāri, būtiski, vismaz 45 minūtes, paaugstina IOS, vienlaicīgi paplašinot acu zīlītes - īpaši 25.-tajā minūtē pēc atropīna sulfāta injekcijas. Bet premedikācijas līdzeklis 1% acepromazīna maleāts intramuskulāri suņiem būtiski pazemina IOS, pat zem fizioloģiskās normas robežām, vienlaicīgi arī samazinot acs HZD.
4. Narkozes līdzeklis 10% ketamīna hidrohlorīds, ievadīts intravenozi, suņiem izraisa izteiktu, būtisku un ilgstošu IOS paaugstināšanos, bet HZD palielināšanos novēro tikai salīdzinoši īslaicīgi.
5. Narkozes līdzekļa 0.5% diazepāma šķīduma intravenoza injekcija suņiem būtiski paaugstina IOS, kas paaugstinātā līmenī saglabājas līdz 25.-tajai pētījuma minūtei. Acs HZD, tieši pretēji, šajā laika periodā samazinās.
6. Premedikācijas līdzekļu 0.1% atropīna sulfāta, kopā ar 1% acepromazīna maleātu intramuskulāra injekcija suņiem abās acīs izraisa IOS paaugstināšanos un svārstīgas, nepastāvīgas HZD izmaiņas. Uz šāda fona intravenozi ievadīto narkozes līdzekļu 10% ketamīna hidrohlorīda un 0.5% diazepāma summārais efekts izpaužas kā krasa un būtiska IOS paaugstināšanās un HZD palielināšanās.

IETEIKUMI PRAKSEI

1. Veterinārmedicīnas praksē pirms midriātisko, premedikācijas un vispārējās anestēzijas līdzekļu lietošanas dzīvniekiem ar dažādām acs patoloģijām, ieteicams izmērīt IOS, lai izslēgtu iespējamās acs slimību komplikācijas.
2. Suņiem, izvēloties midriātisko līdzekli, jāņem vērā, ka 0.5% tropikamīda šķīdums būtiski paaugstina IOS, tāpēc to nav ieteicams lietot dzīvniekiem ar dažādām acs patoloģijām. Tā vietā ieteicams izvēlēties 1% atropīna sulfāta šķīdumu vai 10% fenilefrīna šķīdumu, kas IOS tik izteikti nepaaugstina.
3. Veicot acs ķirurģiskās operācijas suņiem, ieteicams izvairīties no tāda vispārējās anestēzijas modeļa kā 10% ketamīna hidrohlorīds kopā ar 0.5% diazepāmu.

ZINĀTNISKĀS PUBLIKĀCIJAS UN TĒZES

Par promocijas darba tēmu:

1. Kovaļčuka L., Birģele E. (2011) The effects of some premedication and general anesthesia drugs on the intraocular pressure and pupil diameter in dog's eyes. *LLU raksti, (Pieņemts publicēšanai)*.
2. Kovaļčuka L., Birģele E., Bandere D., Williams D.L. (2011) The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye". *Veterinary Ophthalmology, (Pieņemts publicēšanai. Pašreiz veicam redakcionāla rakstura labojumus)*.
3. Kovaļčuka L., Birģele E., Ilgažs A., Bandere D., Williams D.L. (2010) The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. *Book of abstracts of the European Society of Veterinary Ophthalmologists, Dublin, Ireland, 13-16 May, pp 148-149.*
4. Kovaļčuka L., Birģele E., Bandere D., Williams D.L. (2010) The effects of topical and systemic atropine sulfate on the functional state of the dog's eye. *Book of abstracts of the Annual 35th World Small Animal Veterinary Association congress, Geneva, Switzerland, 2-5 June, p. 26.*
5. Kovaļčuka L., Birģele E. (2009) Effects of acepromazine maleate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *Proceedings of 15th International scientific conference "Research for Rural Development 2009", Jelgava, 20-22 May, pp. 170 – 173.*
6. Kovaļčuka L., Birģele E. (2008) Effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *Proceedings of 14th International Scientific conference "Research for Rural Development 2008", Jelgava, 21-23 May, pp. 271 – 277.*
7. Kovaļčuka L., Birģele E. (2008) Effects of ketamine hydrochloride on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *LLU VMF Starptautiskās Zinātniskās konferences "Dzīvnieki. Veselība. Pārtikas higiēna." raksti, Jelgava, 14. novembris, 94.-98.lpp.*

Citas:

1. Kovaļčuka L., Bečs A., Strode L. (2010) Asaru produkcijas kvalitatīvo un kvantitatīvo rādītāju izmaiņas suņiem vispārējās narkozes laikā. *LLU VMF Starptautiskās Zinātniskās konferences "Dzīvnieki. Veselība. Pārtikas higiēna" raksti, Jelgava, 29. oktobris, 166. lpp.*

INTRODUCTION

Topicality of the research

With the development of veterinary ophthalmology, investigations in the so called small animal ophthalmology have also become topical in the world. The literature data emphasize studies of the effect of various drugs on such functional parameters of the eye in animals as intraocular pressure (IOP) and horizontal pupil diameter (HPD) (Rengstorff, Doughty, 1982; Wolfs et al., 1997; Stadtbaumer, 2006).

To perform a complete eye examination in animals, as in humans, pupil dilating agents – mydriatics are used. In veterinary medicine, most often atropine sulphate, tropicamide or phenylephrine is used (Rubin, Wolfes, 1962; Gelatt et al., 1973; Adams, 1977; Gelatt, 1978). It has turned out that there are few investigations on the effects of mydriatic drugs on IOP and HPD in veterinary medicine, moreover the findings are contradictory (Rengstorff, Doughty, 1982; Wolfs et al., 1997; Stadtbaumer, 2006).

With the development of veterinary surgery, studies on the effects of various anesthetics on the eye functional parameters in animals have also become very important. The literature sources show that for the development of the safe model of general anesthesia in animals for ophthalmologic surgical manipulations, several factors should be considered, including provision of the cardiopulmonary function stability and constant intraocular pressure during the general anesthesia (Brunson, 1980; Collins et al., 1995).

In humans (including children), some anesthetic agents may affect the functional state of the eye, mostly IOP and pupil diameter (Ausinsch et al., 1976; Cunningham et al., 1981; Thurmon et al., 1996; Verbruggen et al., 2000), there is a possibility of the same effects in animals. However, a few studies have been conducted to investigate this matter in animals.

IOP is an important factor both in making diagnosis and surgical manipulations in animals therefore studies on the effects of mydriatic, premedication and general anesthetic drugs on the eye functional parameters are necessary. The elevation of IOP may be critical in animals with corneal or scleral laceration or corneal ulcer, due to the possibility of corneal rupture and iris or vitreous prolaps. The increase in IOP may be also critical during the intraocular surgery (cataract, lens extractions) as well as in glaucomatous animals (Brunson, 1980; McGolric, Gayer, 2009).

The aim the research was to investigate the effects mydriatic, premedication and general anesthesia (narcosis) drugs on two functional parameters of the eye: intraocular pressure (IOP) and horizontal pupil diameter (HPD) in dogs.

Objectives of the research

1. To investigate the effects of topical mydriatics - 0.5% tropicamide, 1% atropine sulphate, and 10% phenylephrine on intraocular pressure and horizontal pupil diameter.
2. To investigate the effects of the above mentioned eye functional parameters in dogs after the application of each of agents used in premedication and general anesthesia

model – atropine sulphate, acepromazine maleate, as well as ketamine hydrochloride and diazepam.

3. To investigate the effects of premedication drugs – atropine sulphate together with acepromazine maleate, as well as summary effects of intravenous general anesthetic drug combination - ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and horizontal pupil diameter in dog's eyes.

Scientific novelty of the research

1. In veterinary medicine, in Latvia, for the first time investigations have been carried out in a new direction – ophthalmology; moreover, in association, to some extent, with veterinary anesthesiology.
2. New data are obtained on the effect of topical mydriatics on IOP and HPD.
3. Original data are obtained on the effects of separately and in combination used premedication (atropine sulphate, acepromazine maleate) and general anesthesia drugs (ketamine hydrochloride and diazepam) on IOP and HPD.

Approbation of the study results

Research results were approbated at the following international scientific conferences:

1. 35th Annual World Small Animal Veterinary Association congress. Geneva, Switzerland, 2-5 June 2010. *Effects of topical and systemic atropine sulfate on the functional state of the dog's eye;*
2. Annual Meeting of the European Society of Veterinary Ophthalmologists. Dublin, Ireland, 13-16 May 2010. *Effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye;*
3. 15th International Scientific conference “Research for Rural Development”. Latvia, Jelgava, 20-22 May 2009. *Effects of acepromazine maleate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye;*
4. 14th International Scientific conference “Research for Rural Development”. Latvia, Jelgava, 21-23 May 2008. *Effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye;*
5. LLU VMF Starptautiskā zinātniskā konference “Dzīvnieki. Veselība. Pārtikas higiēna”. Latvia, Jelgava, 2008. gada 14. novembris. *Effects of ketamine hydrochloride on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye.*

Volume of the work: the doctoral thesis consist of: 109 pages, annotation, an introduction, review of literature, methodology, research results, discussion, conclusions, recommendations for practice and literature references.

MATERIALS AND METHODS

During the period of time from 2006 to 2009, experimental studies were carried out at the Preclinical and Clinical Institutes of the Faculty of Veterinary Medicine of the Latvia University of Agriculture in cooperation with the Department of Veterinary Medicine of the University of Cambridge in the United Kingdom. The methodology was approved by the Latvian State Food and Veterinary Service, Animal Protection and Ethical Commission.

Scheme of the research

The study included 160 clinically and ophthalmologically healthy dogs of different breeds at the age of two to six years. The animal owners had brought their dogs to the clinic of the Faculty of Veterinary Medicine for the regular health check to examine for possible inherited ocular diseases or for a planned ovariohysterectomy or castration operation. Animals whose retina was examined at the Experimental Department of the Faculty of Veterinary Medicine of the Cambridge University were also included in the study. It should be emphasized, when the effect of different agents on the intraocular pressure and pupil diameter was analyzed, the animal breed or sex was not determined as factors influencing significantly these eye functional parameters (Hacker, Farver, 1988; Gelatt, MacKay, 1998). The studies also show that in animals younger than two years and older than six years intraocular pressure may vary within the range of 2 to 4 mmHg (Gelatt, MacKay, 1998).

Prior to the study, all dogs were clinically examined by using the standard clinical examination scheme (Jemeljanovs et al, 2007). Each animal was ophthalmologically examined with a slit lamp-biomicroscope (*Kowa SL 15, Tokyo, Japan*) with a magnification of x10 and x16 as well as with a direct ophthalmoscope (*Welch, Allyn, USA*), and monocular ophthalmoscope *Pan Optic*[®] (*Welch, Allyn, USA*), without applying mydriatics. Only dogs without ophthalmological changes that could alter intraocular pressure and horizontal pupil diameter were included in the study.

This study was organized in three phases. In the **first phase** we studied the effects of mydriatic agents of 0.5% tropicamide, 1% atropine sulphate and 10% phenylephrine on intraocular pressure and pupil diameter. In this phase, 30 dogs were included and 30 control animals with a similar body weight and age: 10 dogs for investigation of the effect of each mydriatic agent, and 10 dogs were control animals in which the effect of topical isotonic 0.9% sodium chloride solution on IOP and HPD was determined.

In all dogs included in the first phase of the study, prior to use of each mydriatic agent and in the control animals, prior to application of 0.9% NaCl solution, IOP and HPD were measured in both eyes. After the application of a particular agent in the right eye of dogs, measurements were taken every five minutes, for a complete period of 60 minutes (in dogs treated with tropicamide, IOP and HDP initially were measured 65 minutes, in order to ascertain the tropicamide post-duration of the effective action, i.e. time when IOP returned to the initial value or starting level that was established before the tropicamide application in the particular eye). As it was ascertained that IOP returned to the initial level on average in 60 minutes, in further studies the effect of medicines was measured for 60 minutes.

In the **second phase** of study we examined the effects of separately used premedication agents of 0.1% atropine sulphate and 1% acepromazine maleate, as well as 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on IOP and HDP. In this phase, 80 dogs were used. Ten animals were administered systematically by intramuscular injection of 0.1% atropine sulphate solution at a dose of 0.06 mg kg^{-1} (Jones et al., 1977). The dose of atropine sulphate was selected basing on the literature data indicating that the applied dose of premedication may vary between 0.02 and 0.06 mg kg^{-1} (Adams, 1977; Dodman et al., 1984). In ten dogs 1% acepromazine maleate solution at a dose of 0.1 mg kg^{-1} were administered systematically by intramuscular injections. It should be mentioned that such a dose of acepromazine maleate was selected basing on the literature data pointing out that 0.1 mg kg^{-1} of acepromazine maleate is a suitable dose for providing premedication in dogs (Adams, 1977; Dodman et al., 1984). In 10 dogs, 10% ketamine hydrochloride solution was administered at a dose up to 20 mg kg^{-1} . The literature it is shown that ketamine hydrochloride dose in dogs varies from 5 to 30 mg kg^{-1} . It is pointed out that administering 22 mg kg^{-1} ketamine hydrochloride in dogs, an excellent anesthesia is provided for performing surgical manipulations (Burson, 1980; Thurmon et al., 1996). In ten animals 0.5% diazepam solution, at a dose of 0.5 mg kg^{-1} were administered systematically by intravenous injection. It is believed that the dose of diazepam in dogs vary from 0.25 to 0.5 mg kg^{-1} (Burson, 1980; Thurmon et al., 1996). Similarly, as in the first phase, parallel studies (10 dogs of each examination) were carried out in control animals. These dogs were injected sterile isotonic 0.9% NaCl solution at a dose of 0.1 ml kg^{-1} .

In all dogs prior to intramuscular injection of premedication agents and injection of general anesthetics intravenously, IOP and HPD were measured in both eyes to establish the "initial state". After administration of a particular medicine, measurements were taken every five minutes, for a complete period 60 minutes. In the group of animals treated with ketamine hydrochloride, due to ethical reasons associated with increased muscle contractions in dogs, and in animals in general, and violent awakening, the complete period of IOP and HPD measurements was reduced to 35 minutes.

In the **third phase** of study, clinically healthy dogs were used which were brought to the clinic of the Faculty of Veterinary Medicine of the Latvia University of Agriculture for a planned surgical operations of castration or ovariohysterectomy. In ten dogs, the total effects of a combination of the most often used premedication and general anesthetic agents in Latvia on IOP and HPD were examined. For premedication 0.1% atropine sulphate (0.04 mg kg^{-1}) combined with 1% acepromazine maleate (0.1 mg kg^{-1}) was administered systematically by intramuscular injection, but for general anesthesia (narcosis) 10% ketamine hydrochloride (5.5 mg kg^{-1}) combined with 0.5% diazepam (0.25 mg kg^{-1}) was administered systematically by intravenous injection. Ten clinically healthy dogs of similar body weight and age were used for control. Instead of premedication agents and general anesthetics, 0.9% NaCl solution were injected (0.1 ml kg^{-1}).

In all animals included in the third phase of study IOP and HPD measurement were taken in both eyes before the premedication and continued every minute after after the treatment of premedication (in total nine minutes) up to administration of general anesthetics and three minutes after the administration of general anesthesia (then, further surgical manipulations required to administer inhalation anesthesia).

Methods used in the research

As a basic method of measurements of the effects on IOP was tonometry with a contact tonometer *TonoVet*® (*Tiolat Ltd. Finland*), using values that achieve less than 5% of standard deviation. It should be emphasized that the above mentioned tonometric method currently is one of the most precise and effective methods to measure IOP in animals, especially dogs and horses, this fact is confirmed by publications of several authors (Williams, 2006; Jeong et al., 2007). It is important that prior to the use of tonometers of such a type, a preliminary topical ocular anesthesia in animals is unnecessary. It is significant because after frequent use of topical anesthetics in animals some corneal endothelial changes may be observed (Judge et al., 1997; McGee, Fraunfelder, 2007). To determine the intraocular pressure, a tonometer probe was placed at a distance of about 5 mm from the corneal surface in the central sector of the eye. Six measurements were performed at one examination. The intraocular pressure was measured in the animal at a sitting position or sternal recumbency with the head positioned straight ahead with no pressure on the dog's neck region. A standard disposable tonometer probe 40 mm long with a 2 mm large plastic probe head was used. To ascertain results of the intraocular pressure in each animal, we used the arithmetic mean value of six measurements automatically calculated by the tonometer. It should be mentioned that prior to each measurement the contact tonometer was calibrated.

The horizontal pupil diameter in dogs was measured with *Jameson (ASV)* calipers. To take precise HPD measurements in dogs, the so called horizontal pupil diameter was estimated (Almeida et al., 2008; Ong-Tone, Bell, 2009). To avoid a possible effect of light changes on HPD, all the measurements were performed under fixed day light conditions from 8 a.m. to 12 o'clock (Komaromy et al., 1998; Nickla et al., 2002; Del Sole et al., 2007; Giannetto et al., 2009).

Statistical processing of data

First of all it should be mentioned that the total number of dogs is larger than that whose results are included in the present doctoral theses. It should be stressed again that results obtained from clinically and ophthalmologically healthy dogs are included.

The obtained data were processed by using statistical data program SPSS 11.5 and MS Excel (*Microsoft*® *Office Excel 2003*) with a probability 95% or significance level $P < 0.05$. The results show the arithmetic mean values (X) and the confidence interval range of the mean value (SD). Changes in IOP and HPD between the right and left eye and also the dynamics of pre-treatment and post-treatment were evaluated using a paired two-sample T-test (Arhipova, Bălița, 2006).

RESULTS AND DISCUSSION

First of all, it was essential to estimate intraocular pressure at norm for the clinically and ophthalmologically healthy dogs, that were included in this study. Analyzing the IOP initial position in all animal groups (in total 160, including control group animals),

it was found that in dogs it fluctuates individually within a rather wide range - on average from 12.8 ± 1.3 mmHg to 18.3 ± 1.8 mmHg. Generally, these results do not differ from the other authors' data where normal IOP in dogs ranged between 10.8 ± 3.1 mmHg to 18.7 ± 5.5 mmHg (Miller et al., 1991; Gellat, MacKay, 1998; Knollinger et al., 2005). A conclusion may be drawn that in dogs IOP physiologically can be within a comparatively wide range, therefore it is important to estimate IOP in each animal individually prior to a particular medicinal manipulation.

The effects of mydriatic agents on some parameters of the eye functional state in dogs

In the first phase of the study, the effects of topical 0.5% tropicamide solution on intraocular pressure were determined (Fig. 1).

After the topical tropicamide application in the right eye, a significant IOP increase was stated already starting from the fifth minute. A rapid IOP elevation continued even up to the 35th minute of examination when it reached the maximum IOP values 21.6 ± 4.1 mmHg. So IOP in the dog, compared to the pre-treatment level was increased on average by 9.8 ± 4.0 mmHg ($P < 0.01$). The increase of IOP in dogs under the influence of 0.5% tropicamide exceeded significantly the standard value of IOP of dogs included in the research. This indicates that selecting a mydriatic agent for dogs, it should be definitely taken into consideration that these possible side effects might occur in the eye treated with 0.5% tropicamide.

Starting with the 35th minute, IOP decreased rapidly, and reached the initial level 65 minutes after the application of tropicamide. In the left eye, where tropicamide was not applied the same as in control group, IOP did not change significantly during the period of the study (see Fig. 1).

Also in cats, as in dogs, a similar IOP response to a mydriatic agent of 0.5% tropicamide is observed (Stadtbaumer et. al., 2002; Stadtbaumer et. al., 2006). It should be mentioned that our results differed from those of the other authors' data, where in dogs 30 minutes after tropicamide treatment no significant changes in the dynamics of IOP occur (Haker, Farver, 1988; Taylor et al., 2007). We disagree with such a point of view because our research demonstrates a significant IOP rise in all dogs after topical tropicamide. Presumably, these differences between results might be due to the great individual fluctuations of standard values of IOP parameters, and the above mentioned authors have not considered the increase of IOP after the application of tropicamide as significant.

As to the effects of the topical 0.5% tropicamide solution on the pupil diameter (Fig. 2), it turned out that already during the first five minutes after the topical application of the medication in the right eye HPD increased, but a significant increase of HPD was observed after 10 minutes of tropicamide application ($P < 0.01$).

Throughout the study period, HPD in the right eye continued to increase significantly reaching the maximum mydriasis 55 minutes after treatment when HPD in the right eye was on average 13.2 ± 1.7 mm ($P < 0.01$). During the last five minutes of examination HPD slightly decreased, however, it remained significantly larger than tropicamide pre-treatment values. HPD in dog's left eye and in control group animals, did not changed significant throughout the study period (see Fig. 2).

It should be pointed out that the effect of topical 0.5% tropicamide solution on the both functional parameters of both eyes occurred concurrently. Possibly, both these effects are associated with parasympatholytic agents (to which tropicamide belongs) effects on the ciliary muscles which relax, thus, eventually, inhibiting the outflow of aqueous humor through the uveoscleral passway (Jones et al., 1977; Thurmon et al., 1996; Isaacson, 2004). Also, it is possible that IOP elevation concurrently with HPD increase in dogs is facilitated by a mechanical obstruction of iridocorneal angle during mydriasis (Christensen, Pearce, 1963; Harris, 1968; McGregor, 1994; Stadtbaumer et al., 2006).

Further in the first phase of the study, we investigated the effect of **1% atropine sulphate** on IOP (Fig. 3).

After the topical application of atropine sulphate in the right eye, a rapid elevation of IOP was observed from the fifth to tenth minute of examination ($P < 0.05$). In the 20th minute of examination, IOP elevation reached its maximum – 20.3 ± 3.1 mmHg ($P < 0.01$) slightly exceeding IOP highest standard values determined in this study. Then IOP lowered and decreased unevenly until in the right eye it reached the initial state level in the 60th minute of examination.

Also, 1% atropine sulphate solution unilateral application did not affect IOP in the other eye (see Fig. 3).

Also in cats the topical atropine sulphate affects IOP elevation (Stadtbaumer et al., 2006), while in horses topical atropine sulphate even slightly decreases or the effect is insignificant (Maughanam et al., 1999; Herring et al., 2000). Presumably, eye ciliary muscles, in different animal species, respond differently to the same medication, in this case to atropine sulphate, that is why such a different effect is obtained.

Regarding to HPD, five minutes after topical application of 1% atropine sulphate in the right eye, HPD increased. A significant dilatation of the pupil in the right eye was observed in the tenth minute and it continued to dilate even until the 55th minute when the maximum HPD values were reached – 12.1 ± 1.6 mm ($P < 0.01$). On such a maximum dilatation level HPD in dogs remained throughout the study period up to the 60th minute ($P < 0.01$). In the left eye where atropine sulphate was not applied as well as in the control group animals, HPD did not change all the period of the study.

Similarly, as in the investigation on tropicamide effect on IOP and HPD, also after the topical atropine sulphate monocular application, both of these parameters increased in animals at the same time.

As regards the effects of the topical **10% phenylephrine** on IOP, after its application in the right eye IOP elevation was observed already in the fifth minute of examination; moreover, not only in dogs in the right eye which was agent treated but also in the left eye (Fig. 4).

The first IOP increase in the right eye was registered from the fifth to 15th minute when IOP increased significantly up to 17.3 ± 4.1 mmHg and 17.0 ± 3.9 mmHg ($P < 0.05$), but the second one less radically in the 45th minute of examination reaching 16.6 ± 4.1 mmHg level, however the second IOP increase in the right eye was not statistically significant ($P > 0.05$). Both waves of IOP elevation affected by the topical phenylephrine in the right eye continued about 10 to 15 minutes. In the phenylephrine untreated left eye, IOP elevation was observed already starting with the fifth minute of examination. The highest wave of IOP increase in the left eye was recorded in the 20th minute of examination when it reached 16.3 ± 2.3 mmHg ($P < 0.05$). Further on, IOP in the left eye rapidly lowered decreasing even under the initial state level (see Fig. 4). However,

it should be mentioned that IOP elevation in both eyes in dogs was within the range of standard values. The fact that the topical 10% phenylephrine monocular application in dogs affected also IOP short-time elevation in the other eye suggests that phenylephrine in dogs causes a wider effect on the eye functional system.

Analyzing the effects of topical 10% phenylephrine on HPD in dogs, it was found that this medication caused a contrary effect (Fig. 5).

In the 60th minute of examination, the right eye responded to the topical phenylephrine with the maximum pupil dilatation but the left eye, phenylephrine non-treated, reacted contrary – the pupil size decreased ($P < 0.01$) even under the initial state level. Apparently, in this case phenylephrine had affected the eye functional system of dogs not only locally. Herring et al. have also indicated in their studies that topical phenylephrine has a certain systemic effect in dogs (Herring et al., 2004).

To conclude this part of the study results, Figure 6 reflects a comparison of the effects of all three mydriatic agents studied – 0.5% tropicamide, 1% atropine sulphate and 10% phenylephrine on intraocular pressure in dogs (Fig. 6).

Comparing the effects of mydriatic agents studied on IOP in dogs, first of all it should be mentioned that the highest IOP in the right eye was recorded after 0.5% tropicamide treatment. The mydriatic agent of 1% atropine sulphate applied in the right eye caused a rapid IOP elevation in the right eye starting from the 10th to 20th minute. In all, the mydriatic agent of 10% phenylephrine solution caused comparatively the lowest IOP elevation in dogs.

A comparison of the changes in the intraocular pressure influenced by mydriatic agents is reflected in Figure 7.

It was also established that the topical application of both 0.5% tropicamide and 1% atropine sulphate solution in dogs caused an even HPD of the right eye dilatation reaching the maximum mydriasis on average 50 to 60 minutes after the application of the relevant medicine in the right eye. The effect of topical phenylephrine treatment in the right eye in dogs caused a wave-like dilatation of the pupil; furthermore, HPD mean values were comparatively lower than after 0.5% tropicamide and 1% atropine sulphate solution application.

The effects of premedication agents on some parameters of the eye functional state in dogs

First of all let us deal with the effects of intramuscularly administered 0.1% atropine sulphate and 1% acepromazine maleate on the intraocular pressure in dogs (Fig. 8).

After **0.1% atropine sulphate** intramuscular injection in dogs, a rapid increase in IOP was observed in both eyes starting already from the first minutes of the study and continued up to ten minutes of the examination. Further on, IOP was changing wavy, gaining the conditionally highest level in both eyes 25 minutes after the atropine sulphate injection: in the right eye 17.3 ± 4.6 mmHg and in the left eye 17.1 ± 5.2 mmHg ($P < 0.01$) that was ranging within the typical standard values we had determined and those mentioned in the literature (Miller et al., 1991; Gellat, MacKay, 1998; Knollinger et al., 2005). In all, IOP was retained at such an elevated level up to the 45th minute of the study when it started slightly to decrease; however, throughout the 60 minutes of examination

IOP in dogs remained elevated compared to the initial level 15.3 ± 4.9 mmHg in the right eye and 15.2 ± 4.9 mmHg in the left eye (see Fig. 8). In the control group animals, IOP was the same in both eyes during the examination period and did not change significantly.

Consequently, a conclusion could be drawn that 0.1% atropine sulphate, administered intramuscularly, as a typical agent of parasympatholytic group (Jones et al., 1977; Thurmon et al., 1996), in dogs acts similarly as the topical atropine sulphate but with some systemic effect on the eye functional parameters.

Regarding on the effects of **1% acepromazine maleate** solution on IOP (see Fig. 8), after its intramuscular injection in dogs IOP started to decrease in both eyes already fifth minutes after treatment. Then, the IOP decrease was wave-like. In the tenth, 25th and a little in the 45th minute of examination waves of elevation were observed; although, in all, IOP more or less rapidly decreased until in the 60th minute of examination it reached the lowest IOP level when in both eyes it had lowered to 9.4 ± 1.7 mmHg, it was lower than in dogs at the initial state ($P < 0.01$). It should be mentioned that throughout the study, in animals no significant differences of IOP between the right and the left eye were observed.

Thus, we can consider that 1% acepromazine maleate solution injected intramuscularly in dogs causes a significant bilateral decrease of IOP which, of course, differed significantly also from the parameters of control group animals.

We came to a conclusion that each premedication agent, administered separately, caused a contrary effect on intraocular pressure in dogs.

Further on, the effect of premedication agents of 0.1% atropine sulphate and 1% acepromazine maleate intramuscular injection on another eye functional parameter - horizontal pupil diameter in dogs will be analyzed (Fig. 9).

Atropine sulphate administered systemically by intramuscular injection affected both eyes at the same time and HPD increased rapidly until the 25th minute of examination when it reached the maximum values: 9.8 ± 2.6 mm in the right eye and 9.9 ± 2.6 mm in the left eye ($P < 0.01$). Starting with the 30th – 35th minute, HPD started to decrease; however, in both eyes it was still significantly larger than in the initial state ($P < 0.01$). HPD continued to decrease evenly until in the 60th minute of examination it reached 8.9 ± 2.9 mm in the right eye and 9.3 ± 3.0 mm in the left eye that was significantly larger than in the initial state. Thus, 0.1% atropine sulphate administered intramuscularly causes a significant bilateral increase in HPD (see Fig. 9). As to HPD of the control group animals, it did not change throughout the period of the study.

After the injection of **acepromazine maleate** in animals, HPD started to decrease in both eyes and in the 15th minute of examination the decrease became significant ($P < 0.05$), in comparison with the HPD value in the initial state. The decrease of the pupil diameter continued until the 25th minute of examination (see Fig. 9). Then, until the end of examination the pupil diameter in both eyes remained at the level from 7.4 ± 1.3 mm to 7.1 ± 1.1 mm, that was lower than pre-treatment values ($P < 0.01$). During the period of the study, HPD was similar in the right and the left eye.

Summarizing the results obtained on the effects of two premedication agents on both eye functional parameters – IOP and HPD, it was established that intramuscular injection of the 0.1% atropine sulphate solution in dogs caused the elevation of IOP and HPD already during the first five minutes and remained at elevated level throughout the period of the study. Another premedication agent included in this study –

1% acepromazine maleate solution caused a contrary effect – more or less significant IOP and HPD decrease.

From this point of view, the model of premedication, popular in veterinary medicine, atropine sulphate together with acepromazine is well-founded.

The effects of general anesthetic agents of 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on IOP and HPD

First of all, let us analyze the effects of **10% ketamine hydrochloride** on IOP (Fig. 10).

During the first five minutes after the intravenous injection of ketamine hydrochloride IOP rapidly increased from 16.0 ± 3.2 mmHg to 23.2 ± 5.8 mmHg in the right eye and from 16.0 ± 3.2 mmHg to 22.9 ± 5.9 mmHg in the left eye. So during five minutes, compared to the initial values, IOP increased on average for 7.2 ± 6.1 mmHg in the right eye and 7.7 ± 5.6 mmHg in the left eye.

It should be mentioned that in each dog IOP elevation level affected by ketamine hydrochloride was rather individual, and in one animal it reached even 34 mmHg. Besides, after injection of 10% ketamine hydrochloride in animals a certain increased skeletal muscle tonus, muscle contractions, as well as increased salivation that indicates, first of all, the systemic effect of ketamine hydrochloride on the animal body, and, secondly, shows the possible association of IOP elevation with increased contractions of the neck and external muscles of the eye (Pauli et al., 2006; Thomson, 2007).

After reaching the highest IOP level in the fifth minute, during the next half an hour it started to decrease unevenly (see Fig. 10). A slight elevating tendency was observed in the 25th minute on examination. After that, IOP decreased again and 30 to 35 minutes after injection of ketamine hydrochloride in dogs, IOP remained at a significantly higher level than before injection ($P < 0.01$).

So we can conclude that 10% ketamine hydrochloride solution administered intravenously causes a rapid and significant IOP elevation already five minutes after the treatment.

The results obtained in the present study agree with the relevant observations in humans which show that ketamine hydrochloride do increase IOP (Varvinski, Elringham, 1998; Nagdeve et al., 2006). Our data partly differ from those of Hofmeister et al. data where a significant IOP elevation was observed only in those dogs which received ketamine hydrochloride at a dose of 5 mg kg^{-1} , but in animals treated with 10 mg kg^{-1} the IOP increase was not observed (Hofmeister et al., 2006). We remind that in our study, ketamine hydrochloride was injected in animals at a dose of 20 mg kg^{-1} . Thus, apparently, the effects of ketamine hydrochloride on the eye functional system in dogs depend on the dosage.

As regards the effects of another general anesthetic agent **0.5% diazepam** solution on IOP (see Fig. 10), it was found that starting with the fifth minute after injection in dogs IOP rapidly increased bilaterally at the same time. IOP continued to increase up to 25th minute when the highest IOP values were registered – 21.7 ± 3.8 mmHg in the right eye and 21.6 ± 4.0 mmHg in the left eye ($P < 0.01$). Moreover, the highest IOP values exceeded the standard values.

Starting with the 30th minute, IOP started to decrease rapidly, and it continued to decrease up to the 45th minute of examination when IOP lowered even a little below the initial state level. At the end of the study, 60 minutes after administration of the preparation IOP gained 17.6 ± 2.9 mmHg level (see Fig. 10).

A conclusion was drawn that in first 15 - 25 minutes of 0.5% diazepam intravenous injection, a significant IOP increase occurs in both eyes. In this respect, our data disagree with those obtained by Holmeister et al. (Holmeister et al., 2006) who report that after 0.5% diazepam intravenous injection in dogs IOP is not changed. Eventually, IOP parameters in dogs have changed within a rather wide range of standard values which the authors have not considered as significant ones.

Concerning to another parameter of the eye functional state – HPD and the effects of the general anesthetic agent included in this study **ketamine hydrochloride** on HPD after intravenous administration, the pupil dilatation started bilaterally already in the fifth minute of examination (Fig. 11): HPD dilated from 9.4 ± 2.1 mm of the initial state to 10.9 ± 2.2 mm in the right eye and from 9.3 ± 2.0 mm to 10.8 ± 2.4 mm in the left eye ($P < 0.01$).

After that, a gradual even decrease of HPD occurred. In the 25th minute of examination, the second wave of HPD increase started, although it was slightly lower than the first one, and the HPD increase wave was not statistically significant ($P < 0.05$). It should be emphasized that throughout the period of investigation HPD values in both eyes were similar. At the end of the examination, i.e. from the 30th to 35th minute, HPD in both eyes in animals decreased and did not differ significantly from the initial state of HPD (see Fig. 11).

It should be remarked that in cats the pupil dilatation was observed after ketamine hydrochloride injection (Bischoff, 2007). Probably, the dilatation of HPD is connected with the contractions of external eye muscles and onset of dissociated anesthesia (Thurmon et al., 1996; Branson, 2001).

Now let us deal with the effects of **0.5% diazepam** solution administered intravenously on HPD in dogs (see Fig. 11). After diazepam injection, little waves of the pupil decrease started and continued until the 25th minute of examination. In the 30th minute after diazepam administration by intravenous injection HPD reached the lowest level – the pupils in dogs were decreased to 5.9 ± 2.9 mm in the right eye and 6.0 ± 2.8 mm in the left eye ($P < 0.01$). During the next 30 minutes of examination HPD remained on the level below the initial state reaching the lowest HPD values in the 30th and 55th - 60th minute of the study (see Fig. 11).

A conclusion can be drawn that 0.5% diazepam administered intravenously in dogs, at the beginning causes uneven bilateral decrease of the pupil, and this decrease becomes significant in 30 minutes. It should be mentioned that in humans diazepam does not affect the pupil diameter (Hou et al., 2007). Unfortunately, we failed to locate any similar studies on the effects of diazepam or other benzodiazepine group preparations on HPD in animals.

Comparing the effects of general anesthetics ketamine hydrochloride and diazepam on IOP and HPD, it was established that both of these general anesthetic agents used separately increased IOP, however ketamine hydrochloride caused a more radical elevation. The effects of these agents on HPD were controversial – if ketamine hydrochloride administered intravenously caused more or less marked pupil dilatation then diazepam, on the contrary, caused a slight wave-like HPD decrease.

It should be stressed that in veterinary medicine, premedication and general anesthesia models most often include combinations of the agents examined in the present study. Working out a model of general anesthesia in animals for ophthalmological surgical manipulations, investigations mostly focus on the provision of constant intraocular pressure (Brunson, 1980; Collins et al., 1995; McGolrick, Gayer, 2009). The authors of the present research have tried to determine if and how preparations of premedication atropine sulphate together with acepromazine maleate and preparations of narcosis ketamine hydrochloride together with diazepam currently used in dogs in Latvia affect both functional eye parameters – intraocular pressure and pupil diameter.

The total effects of premedication agents of 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate and general anesthetics 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam on the intraocular pressure and horizontal pupil diameter in dogs

First of all let us deal with the total effects of the above mentioned premedication and general anesthetic agents on IOP in dogs (Fig. 12)

Starting with the first minute after the intramuscular administration of premedication agents of 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate, IOP increased in both eyes significantly ($P < 0.01$). In the next two five minutes, values of IOP slightly fluctuated, however remained significantly increased in comparison with the level of initial state. In the fourth minute of examination, IOP reached the highest level in both eyes during the period of premedication – $16.3 \pm 4.9 - 5.0$ mmHg. Starting from the fifth to the ninth examination minute, IOP decreased quite rapidly in dogs, and in the ninth minute prior to intravenous administration of the general anesthetics IOP had already decreased almost to the initial state level (see Fig. 12). As atropine sulphate used separately in dogs caused IOP elevation starting from the fifth minute but acepromazine maleate, on the contrary, decreased it, we concluded that acepromazine maleate obviously had decreased the effect of atropine sulphate on IOP. That is why the total effects of premedication agents in dogs appeared as a “balanced” IOP during the premedication.

On such a background administered general anesthetics of 10% ketamine hydrochloride together with 0.5% diazepam caused a rapid and radical IOP increase which continued until the 12th minute of examination when IOP increased up to 19.9 ± 3.9 mmHg level. It should be emphasized that throughout the period of investigation IOP value in the right and left eye were similar (see Fig. 12).

Thus, administering general anesthetic agents of ketamine hydrochloride together with diazepam, the fact should be obligatory considered that a significant IOP will occur in animals. These results agree to some extent with those of other authors' data where a significant elevation in IOP in dogs was observed five minutes after the treatment with a ketamine and diazepam combination (Hofmeister et al., 2006). It appears that also in rabbits a significant IOP increase was recorded five, 15 and 20 minutes after injection of ketamine hydrochloride and diazepam (Ghaffari, Moghaddasi, 2010).

There are several factors that explain the total effects of ketamine hydrochloride and diazepam on IOP. Firstly, just after the administration of anesthetics in animals the onset of general anesthesia did not occur, slight muscle contractions were maintained which, to certain extent, could increase IOP (Thurmon et al., 1996; Pauli et al., 2006).

Secondly, in dogs ketamine hydrochloride elevates the blood pressure; consequently the blood supply to the brain is increased, intracranial and cerebrospinal pressure also increases, at the same time, possibly, increasing also IOP (Thurmon et al., 1996). We consider that such a rapid and significant increase in IOP is undesirable in animals under surgery in order to treat various ocular pathologies (Brunson, 1980; McGoldrick, Gayer, 2009).

As to another parameter of the eye functional state HPD, it was determined that starting from the first minute of the study after the administration of premedication agents HPD dilated and contracted wavy in both eyes statistically insignificantly (Fig. 13).

On such a HPD background, general anesthetics administered in dogs caused a radical statistically significant HPD dilatation already in the first minute after injection when HPD bilaterally reached the level of 9.6 ± 2.0 mm ($P < 0.01$). In dogs, HPD continued to increase one minute more, but then starting with the eleventh minute it repeatedly decreased (Fig. 13).

We failed to find data in literature on the effects of combinations of different premedication and general aesthetic agents on HPD, thus our obtained results may be considered as original.

In conclusion, it should be mentioned that the data obtained in this study add significantly to our knowledge about the effects of currently used mydriatic, premedication and general anesthetic agents on the functional parameters IOP and HPD of the canine eye.

CONCLUSIONS

1. Topical mydriatic agents 1% atropine sulphate, 10% phenylephrine and especially 0.5% tropicamide topically applied in dogs cause IOP elevation.
2. The pupil horizontal diameter in dogs is rapidly and significantly increased just after a topical application of 0.5% tropicamide and 1% atropine sulphate reaching the maximum dilation in the 50th to 60th minute. A topical application of 10% phenylephrine solution in the right eye in dogs increases its HPD but in the left eye, on the contrary, it decreases HPD.
3. Premedication agent 0.1% atropine sulphate administered systemically by intramuscular injection elevates IOP significantly, at least for 45 minutes, with a concurrent dilation of the pupil especially in the 25th minute after injection of atropine sulphate. Premedication agent 1% acepromazine maleate injected intramuscularly in dogs decreases significantly IOP, even below the standard values concurrently decreasing also HPD.
4. Narcosis agent 10% ketamine hydrochloride systemically administered by intravenous injection in dogs causes a marked, significant and long-duration IOP elevation, while the increase of HPD is observed comparatively for a short time.
5. Narcosis agent 0.5% diazepam solution after an intravenous injection in dogs elevates IOP significantly and it remains increased up to the 25th minute of the study. HPD, on the contrary, decreases during this period.
6. Premedication agent 0.1% atropine sulphate together with 1% acepromazine maleate systemically administered by intramuscular injection in dogs causes IOP elevation in both eyes and fluctuating inconstant HPD changes. On such a background, the total effect of intravenously administered narcosis agent 10% ketamine hydrochloride and 0.5% diazepam is expressed as a radical and significant elevation and HPD increase.

RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

1. In veterinary medicine practice, prior to the use of mydriatic, premedication and general anesthetic agents in animals with different ocular pathologies it is recommended to measure IOP to exclude the possible complications.
2. In dogs, selecting a mydriatic agent the fact should be taken into account that 0.5% tropicamide solution increases IOP significantly, that is why it is not recommendable to use in animals with different ocular pathologies. Instead, we recommend to use 1% atropine sulphate or 10% phenylephrine have a less increasing effect on IOP.
3. While performing ophthalmological surgery in dogs, it is advisable to avoid a general anesthesia consisting of administration of 10% ketamine hydrochloride combined with 0.5% diazepam.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND THESIS

Related to the topic of doctoral thesis:

1. Kovaļčuka L., Birģele E. (2011) The effects of some premedication and general anesthesia drugs on the intraocular pressure and pupil diameter in dog's eyes. *LLU Raksti, (Accepted for publication)*.
2. Kovaļčuka L., Birģele E., Bandere D., Williams D.L. (2011) The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye". *Veterinary Ophthalmology, (Accepted for publication after revision)*.
3. Kovaļčuka L., Birģele E., Ilgažs A., Bandere D., Williams D.L. (2010) The effects of ketamine hydrochloride and diazepam on the intraocular pressure and pupil diameter of the dog's eye. *Book of abstracts of the European Society of Veterinary Ophthalmologists, Dublin, Ireland, 13-16 May, pp. 148-149.*
4. Kovaļčuka L., Birģele E., Bandere D., Williams D.L. (2010) The effects of topical and systemic atropine sulfate on the functional state of the dog's eye. *Book of abstracts of the Annual 35th World Small Animal Veterinary Association congress, Geneva, Switzerland, 2-5 June, p. 26.*
5. Kovaļčuka L., Birģele E. (2009) Effects of acepromazine maleate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *Proceedings of 15th International scientific conference "Research for Rural Development 2009". Jelgava, 20-22 May, pp. 170 – 173.*
6. Kovaļčuka L., Birģele E. (2008) Effects of topical and systemic atropine sulfate on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *Proceedings of 14th International Scientific conference "Research for Rural Development 2008", Jelgava, 21-23 May, pp. 271 – 277.*
7. Kovaļčuka L., Birģele E. (2008) Effects of ketamine hydrochloride on intraocular pressure and pupil diameter in dog's eye. *Proceedings of LUA FVM International Scientific conference "Animals. Health. Food hygiene.", Jelgava, 14 November, pp. 94.-98.*

Other:

1. **Kovaļčuka L.**, Bečs A., Strode L. (2010) Asaru produkcijas kvalitatīvo un kvantitatīvo rādītāju izmaiņas suņiem vispārējās narkozes laikā. *Proceedings of LUA FVM International Scientific conference "Animals. Health. Food hygiene.", Jelgava, 29 October, p. 166.*