

## مقاله مروری

# نگاهی دیگر به داروهای بی حس کننده موضعی: مروری بر خاصیت ضد میکروبی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۷ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۱۷

### خلاصه

#### مقدمه

به از دست دادن حس در منطقه محدود شده‌ای از بدن بی‌حسی موضعی گفته می‌شود. داروهای بی‌حس کننده موضعی می‌توانند باعث درمان درد در نواحی مشخص بدن، از طریق مسدود کردن کانال‌های سدیمی شوند. آن‌ها در مطالعات متعدد به عنوان عوامل ضد میکروبی نیز معرفی شده‌اند. در تحقیق حاضر به نقش آن‌ها به عنوان عوامل ضد میکروبی و اثرات آن در درمان نگاه ویژه شده است.

#### روش کار

با استفاده از چندین پایگاه اطلاعاتی مختلف مشتمل بر:

Web of Science, Google Scholar, Science direct Pubmed, Scopus,

و با استفاده از نام انواع آن‌ها و اسامی مرتبط برای کلید واژه‌های ضد میکروبی تا پایان سال ۲۰۲۱ جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و پس از بررسی عناوین، چکیده‌ها و متون کامل غربالگری و مطالعات مناسب به تحقیق حاضر وارد شدند.

**نتیجه گیری:** با تمرکز بر روی کاربرد ضد میکروبی داروهای بی‌حس کننده موضعی، تداخل با عوامل مختلف که به صورت ترکیبی با آن‌ها در مطالعات مختلف استفاده می‌شوند، و مکانیسم عمل و وابستگی ساختاری با اثرات ضد میکروبی این داروها چنین برمی‌آید که:

۱- ساختار، غلظت، مدت زمان مواجهه، نوع میکروارگانیسم و دما بر میزان فعالیت تاثیر می‌گذارد.

۲- ترکیباتی مانند اوپیوئیدها، آنتی بیوتیک‌ها، مواد نگهدارنده، باریتورات‌ها و ... می‌توانند با آن‌ها ترکیب و بر روی خواص ضد میکروبی تاثیر بگذارند.

۳- لیدوکائین بیشترین مطالعه را به خود اختصاص داده و در پیشگیری و درمان موثر بوده است.

۴- به دلیل فعالیت ضد میکروبی می‌توانند در بالین برای پیشگیری از عفونت محل جراحی استفاده شوند. لذا هنگام کاربرد آن‌ها قبل از اقدامات تشخیصی نظیر کشت توجه به پاسخ منفی کاذب کشت اهمیت دارد.

#### کلمات کلیدی

بی‌حس کننده موضعی، لیدوکائین، بوپروکائین، پریلوکائین، تتراکائین، دیبوکائین، ضد باکتری، ضد قارچ، رویوآکائین، پروکائین و بنزوکائین

**پی‌نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

رضا کازاری<sup>۱</sup>

بی بی مرجان رضوی<sup>۲</sup>

زینب امیری طهرانی زاده<sup>۳</sup>

بی بی صدیقه فضلی بزاز<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد

<sup>۲</sup> گروه فارماکودینامی و سم شناسی دانشکده داروسازی مشهد

<sup>۳</sup> گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد

<sup>۴</sup> گروه کنترل دارو، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد

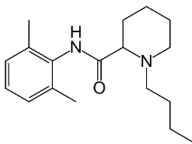
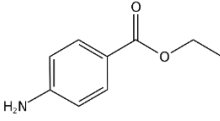
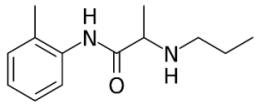
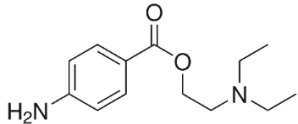
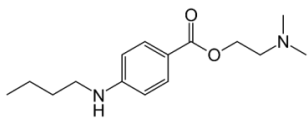
Email: fazlis@mums.ac.ir

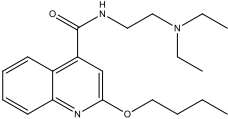
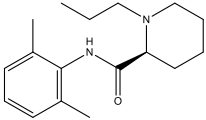
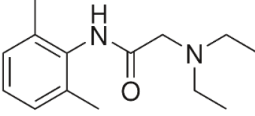
## مقدمه

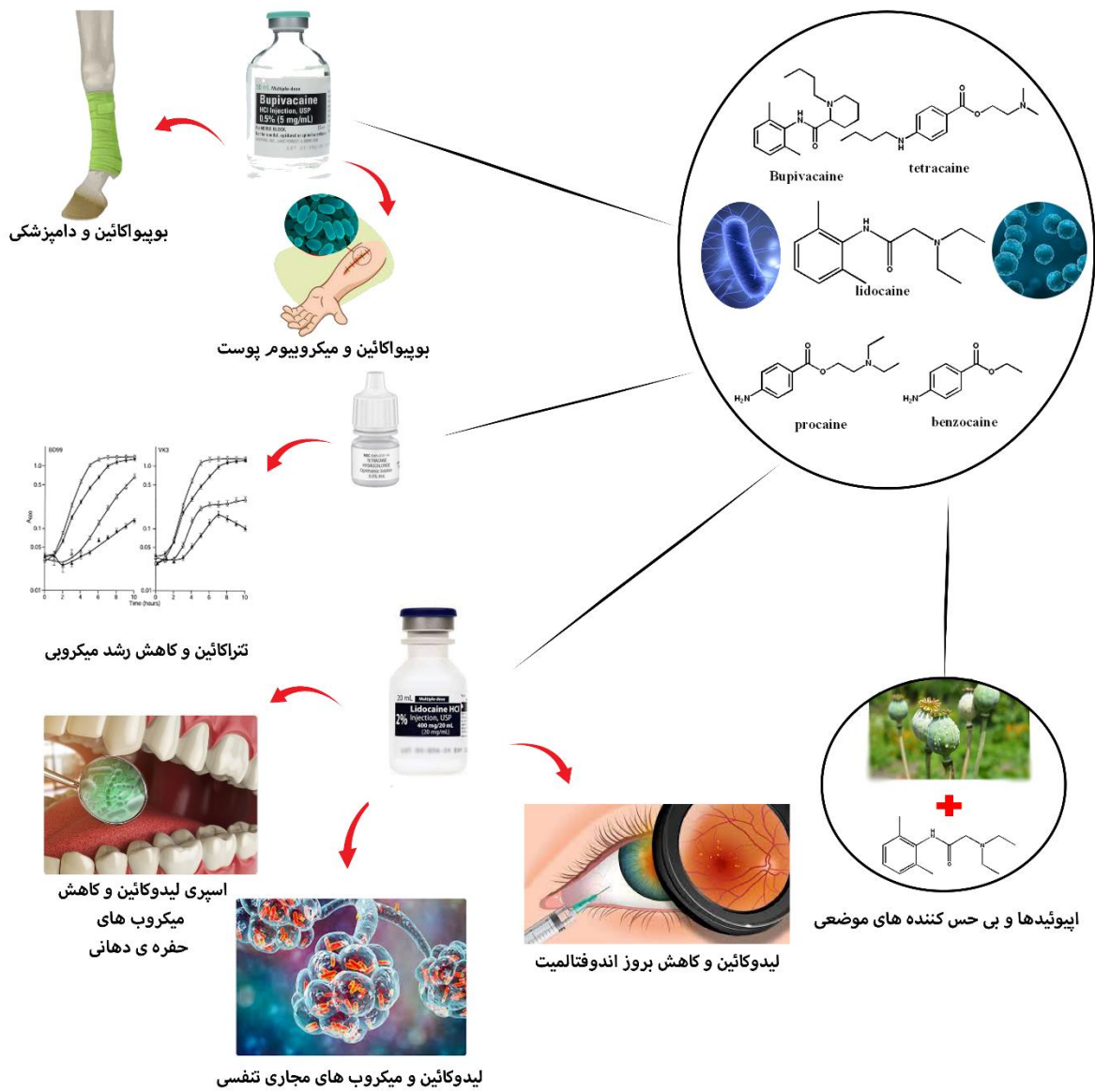
با یک زنجیره رابط استری یا آمیدی به گروه آب دوست یعنی قابل یونیزه شدن (از جمله آمین نوع سوم) متصل می‌شود. آن‌ها براساس نوع زنجیره به دو گروه طبقه بندی می‌شوند. با توجه به این که پیوند استری نسبت به نوع آمیدی بیشتر مستعد هیدرولیز شدن می‌باشد، لذا استرها طول اثر کوتاه‌تری دارند و بر این اساس مطالعات کمتری هم بر روی آن‌ها انجام شده است. همچنین آن‌ها بازهای ضعیفی می‌باشند و از لحاظ بالینی به‌منظور افزایش حلالیت و پایداری به‌صورت نمک در دسترس قرار می‌گیرند (۱). جدول ۱ ساختمان شیمیایی بعضی از این داروها و شکل ۱ برخی کاربردهای ضد میکروبی آن‌ها را نمایش می‌دهد.

به از دست دادن حس در منطقه محدود شده‌ای از بدن بی‌حسی موضعی گفته می‌شود. در واقع این پدیده با قطع ورودی‌های اعصاب آوران یعنی از طریق مهار تولید یا انتشار پیام ایجاد می‌شود. داروهای بی‌حس کننده موضعی از طریق مسدود کردن کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ می‌توانند بی‌دردی موثری را در نواحی مشخصی از بدن ایجاد کنند. این بلوک ممکن است با سایر تغییرات فیزیولوژیک نظیر فلج عضلانی و سرکوب رفلکس‌های احشایی و پیکری همراه باشد و این اثرات ممکن است با توجه به شرایط، مطلوب و نامطلوب باشد (۱). ساختار شیمیایی داروهای بی‌حس کننده موضعی حاوی گروه چربی دوست (از جمله حلقه آروماتیک) است که

جدول ۱. ساختمان شیمیایی برخی داروهای بی‌حس کننده موضعی

ساختار	فرمول شیمیایی	نام بی‌حس کننده موضعی
	$C_{18}H_{28}N_2O$	بوپروکائین
	$C_9H_{11}NO_2$	بنزو کائین
	$C_{13}H_{20}N_2O$	پریلوکائین
	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	پروکائین
	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	تتراکائین (آمتوکائین)

	$C_{20}H_{30}ClN_3O_2$	دیپوکائین
	$C_{17}H_{27}ClN_2O$	روپووکائین
	$C_{14}H_{22}N_2O$	لیدوکائین (زایلوکائین-لیگنو کائین)



شکل ۱. برخی کاربردهای ضد میکروبی داروهای بی حس کننده موضعی

Google Scholar، Web of Science، Science Direct،  
Pupmed، Scopus

و با استفاده از نام انواع بی حس کننده‌های موضعی از جمله لیدوکائین (لیگنوکائین، زایلوکائین)، بوپروکائین، پریلوکائین، تتراکائین (آمتوکائین)، دیبوکائین (سینوکائین)، پروکائین و بنزوکائین، و همینطور اسامی مرتبط برای کلید واژه‌های ضد میکروبی شامل ضد باکتری، ضد قارچ، باکتری کش و قارچ کش، جستجو صورت گرفت. در ابتدا با محدود کردن جستجو، مطالعات غیر مرتبط و تکراری حذف، و سپس مقالات پس از بررسی عناوین، چکیده‌ها و متون کامل غربالگری شدند. در نهایت مطالعات مناسب به تحقیق حاضر وارد و بدون محدودیت زمانی تا پایان سال ۲۰۲۱ استفاده شده است. در زیر فعالیت ضد باکتریایی برخی بی حس کننده‌های موضعی در ارتباط با میکروب‌های آلوده کننده دستگاه‌ها و اندام‌های مختلف بدن، وسایل و تجهیزات پزشکی و همین طور میکروب‌های استاندارد، ذکر می‌شود.

### بررسی اثر ضد میکروبی انواع داروهای بی حس کننده موضعی

#### بوپروکائین

بوپروکائین (Bupivacaine)، که با نام تجاری Marcaine و دیگر نام‌ها عرضه می‌شود، یک بی حس کننده موضعی از گروه آمید است (جدول ۱). در بلوک عصبی، در اطراف عصبی که ناحیه را پوشش می‌دهد، یا به فضای اپیدورال کانال نخاعی تزریق می‌شود و در کنترل درد بعد از عمل و بی دردی زایمان استفاده دارد. این دارو در بی حسی نخاعی با مقدار کمی اپی نفرین مخلوط می‌شود، تا به دلیل اثر منقبض کننده عروق توسط اپینفرین هم مدت زمان اثر افزایش یابد و هم ضددردی. به‌طور معمول در عرض ۱۵

اولین گزارش از خواص ضد میکروبی داروهای بی حس کننده موضعی در سال ۱۹۰۹ توسط Jonnesco بود، ولی اهمیت این موضوع در زنده مانی نمونه‌های کلینیکی بعد از چندین سال مشخص شد. وقتی که در مطالعات مختلف به نقش دیگر بی حس کننده‌های موضعی به عنوان عوامل ضد میکروبی در برابر طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها علاوه بر درمان درد اشاره شد (۲).

محققین اولیه معتقدند که چون برخی از این داروها از پارآمینوزوئیک اسید مشتق شده اند، مکانیسم عمل ضد میکروبی آن‌ها مشابه سولفونامیدها است (۳). پیشنهاد دیگر اثر بر روی دیواره سلولی یا ممبران سلولی است و محققین دیگر اثر آن‌ها را نظیر سورفکتانت‌های کاتیونی توصیف کرده‌اند (۴).

در نهایت اینکه مکانیسم‌های اساسی اثرات ضد میکروبی آن‌ها به طور کامل مشخص نشده است، اما بر طبق مستندات مکانیسم‌هایی برای اثرات مهارکنندگی بر روی باکتری‌ها مطرح شده است. این مکانیسم‌ها عبارتند از: مهار سنتز دیواره سلولی باکتری، تخریب غشای سلولی و تغییر در نفوذپذیری و در نتیجه نشت اجزای داخل سلولی، اختلال عملکرد تنفس سلولی، تغییر در سنتز DNA، لیز پروتوپلاست، تغییرات فرا ساختاری و مهار فعالیت آنزیم‌های متصل به غشا (۵،۶).

در مقاله مروری حاضر مطالعات برون تنی و درون تنی مختلفی در ارتباط با اثرات ضد میکروبی انواع بی حس کننده‌های موضعی بوپروکائین، تتراکائین، لیدوکائین و...، تداخل با عوامل مختلفی که با آن‌ها به علت کاربردهای مختلف ترکیب شده اند، وابستگی ساختاری و مکانیسم عمل، بررسی و ارائه شده است.

#### روش کار

جهت جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف

### بویوآکایین و دامپزشکی

اثر ضد میکروبی بویوآکایین در برخی مطالعات در مقایسه با دیگر داروهای گروه خودش بررسی شده است. در تحقیقی که اخیراً (۲۰۱۷) در مجله دامپزشکی چاپ شده است ذکر می‌کند که لنگی یک مشکل جدی در سلامتی اسب‌ها است و تزریق داروی بی حس کننده موضعی یک کار معمول دامپزشک برای رفع این مشکل است. اغلب در اثر تزریق باکتری‌ها وارد محل شده و منجر به عفونت می‌شوند. در این مطالعه هدف بررسی اثر فعالیت ضد میکروبی بویوآکایین، لیدوکایین و میپوآکایین در غلظتی که برای استفاده بالینی موجود است در برابر ۴۰ باکتری بالینی اسبی جدا شده از جنس‌های: *اکتینوباسیلوس*، *کوریته باکتریوم*، *انترو باکتر*، *اشرشیا*، *سودوموناس*، *رودوکوکوس*، *استافیلوکوکوس* و *استرپتوکوکوس* بوده است. غلظت‌های اعمال شده بالینی که باعث مهار رشد قابل رویت از باکتری‌های در آزمایش شدند به ترتیب برای بویوآکایین، لیدوکایین و میپوآکایین ۹۳٪، ۹۳٪ و ۸۰٪ گزارش شده است (۱۱).

برای ۸۰ درصد از باکتری‌های جدا شده، این غلظت‌ها که باعث مهار رشد شد، کشنده نیز بود. داروهای بی حس کننده موضعی که فعالیت ضد میکروبی در برابر پاتوژن‌های اسبی دارند در غلظت‌های معمول برای موارد بالینی استفاده می‌شوند. با این حال، این فعالیت ضد میکروبی نباید مانع ضد عفونی محل تزریق با آنتی سبتیک شود و باید قبل از تزریق بی حسی موضعی ضد عفونی انجام شود (۱۱).

فعالیت ضد میکروبی بویوآکایین (بدون مواد نگهدارنده) در برابر *اشرشیا کولی*، *کلبسیلا انترو باکتر*، گونه‌های *پروتئوس*، *استافیلوکوکوس کوآگولاز منفی*، و *کوآگولاز مثبت*، مورد ارزیابی قرار گرفته است. حساس ترین میکرو ارگانیسم‌ها *استافیلوکوکوس* های *کوآگولاز مثبت* و به دنبال آن *استافیلوکوکوس* های *کوآگولاز منفی*، *اشرشیا کولی* و گونه‌های *پروتئوس* بودند (۱۲).

دقیقه شروع به اثرگذاری می‌کند و ۲ تا ۸ ساعت این اثر باقی می‌ماند (۱). بویوآکایین شروع اثر کند ی دارد ولی طول اثر بالایی که معمولاً با غلظت ۰.۵ درصد استفاده می‌شود (۷۸).

عوارض جانبی احتمالی عبارتند از خواب آلودگی، انقباض عضلات، وزوز گوش، تغییر در بینایی، کاهش فشار خون و ضربان نامنظم قلب. نگرانی‌هایی وجود دارد که تزریق آن به مفصل می‌تواند باعث ایجاد مشکل در غضروف شود (۹).

بویوآکایین در سال ۱۹۵۷ ثبت شد. این دارو هم اکنون در فهرست داروهای ضروری سازمان بهداشت جهانی قرار دارد. بویوآکایین به عنوان یک داروی ژنریک نیز در دسترس است (۱۰).

لازم به ذکر است که برخی از کاربردهای داروهای بی حس کننده موضعی نیازمند بلوک بسیار طولانی تر اعصاب می‌باشند که لیدوکایین قادر به فراهم کردن آن نمی‌باشد و این مشکل نیز با معرفی بویوآکایین که بسیار لیپوفیل بوده و داروی بی حسی بسیار قوی تری می‌باشد برطرف شد. متأسفانه بویوآکایین اثر بسیار زیادی بر سیستم هدایت قلبی و عملکرد آن دارد که سبب می‌شود تا این دارو خاصیت کشندگی داشته باشد. تشخیص این قابلیت سمی بودن در قلب منجر به تغییر در رویکردهای بی حسی کنندگی شده و در تکنیک‌های مدرن بی حسی به کارگیری داروها بیشتر به بی حسی ناحیه‌ای محدود شده است. اگرچه این سمیت قلبی سبب معرفی دو داروی جدیدتر به نام لووبویوآکایین و روپویوآکایین شد. داروی اول انانتیومر (-) S بویوآکایین بوده که نسبت به (+) R تمایل کمتری به کانال‌های سدیم قلبی داشته و روپویوآکایین که انانتیومر (-) S دیگری است که بازهم نسبت به کانال‌های سدیم قلب تمایل اندکی داشته و حتماً نسبت به بویوآکایین و لووبویوآکایین قدرت کمتری دارد (۱).

**بویوآکایین و وسایل پزشکی**

بویوآکایین ممکن است برای پیشگیری از عفونت‌های مرتبط با کاتتر استفاده شود. استافیلوکوکوس اورئوس مسوول بروز حدود ۶۰ درصد از عفونت‌های مشاهده شده در آبه‌های اپیدورال مرتبط با کاتتر است. بویوآکایین ۰,۳۷۵ درصد، قادر به مهار رشد سه سویه استافیلوکوکوس اورئوس بود (۱۳).

این ماده در غلظت‌هایی که در بیهوشی اپیدورال استفاده می‌شود معمولاً رشد میکروارگانیسم‌های رایج مختلفی از قبیل اشرشیا کولی، استافیلوکوکوس اورئوس حساس و مقاوم به متی‌سیلین و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استریتوکوکوس پایورنز، استریتوکوکوس فکالیس و استریتوکوکوس نومونیه را که روی پوست کلنی ایجاد می‌کنند مهار می‌نماید که بیانگر اینست که بویوآکایین قادر به کاهش وقوع عفونت پس از تکرار تزریق اپیدورال از طریق کاتتر است (۱۴).

در مطالعه دیگری، بویوآکایین ۰,۲۵ درصد رشد سویه حساس استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، استریتوکوکوس پایورنز و استریتوکوکوس نومونیه را مهار نمود، در حالی که رشد اشرشیا کولی، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مقاوم، اتروباکتر فکالیس، باسیلوس سرئوس و کاندیدا آلیکانز توسط مقدار بیشتر یعنی بویوآکایین ۰,۵ درصد مهار شد. سودومونا آئروژینوزا به بویوآکایین حساس نبود. اثرات مهاری بویوآکایین ۰,۵ درصد بر رشد مخمر کاندیدا آلیکانز نیز نشان داده شده است (۱۵).

**بویوآکایین و میکروبیوم پوست**

فعالیت باکتری کشی بویوآکایین بر روی میکروارگانیسم‌های فلور طبیعی پوست انسان یا به عبارتی میکروبیوم پوست نیز بررسی شده است. ترکیبی از مواد نگهدارنده (متیل پارا-اکسی بنزوات و پروپیل پاراآمینوبنزوات) با بویوآکایین فعالیت باکتری

کشی بیشتری نسبت به استفاده از مواد نگهدارنده به تنهایی از خود نشان داد. اثر ضد باکتریایی بر روی دو سویه حساس و همیطور مقاوم به متی‌سیلین استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و اشرشیا کولی مورد بررسی قرار گرفت. این عوامل بیماری‌زا، در معرض غلظت‌های مختلف بویوآکایین (۰,۷۵-۱,۲۵٪)، به مدت ۱ تا ۲۴ ساعت در دمای اتاق و بدن در قرار گرفتند. افزایش غلظت بویوآکایین باعث کاهش تعداد کلنی‌ها شد. میزان مهار رشد استافیلوکوکوس اورئوس بوسیله بویوآکایین ۰,۵ درصد در طی ۲۴ ساعت بدون مواد نگهدارنده بین ۸۱,۱ تا ۹۶ درصد و در طی ۱۲ ساعت با مواد نگهدارنده بین ۸۹,۶ تا ۹۹,۸ درصد بود. علاوه بر این با افزایش دما مهار رشد استافیلوکوکوس اورئوس به میزان ۲۱,۷ تا ۳۴,۱ درصد بدون مواد نگهدارنده و ۲۴,۲ تا ۷۴,۱ درصد با مواد نگهدارنده در طی یک ساعت افزایش یافت. رشد اشرشیا کولی در طی ۱۲ ساعت مهار شد. در دمای بدن پس از ۲۴ ساعت رشدی از اشرشیا کولی و استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس مشاهده نشد. بنابراین این دو میکروب نسبت به استافیلوکوکوس اورئوس به فعالیت باکتری کشی بویوآکایین با مواد نگهدارنده و بدون مواد نگهدارنده حساس تر بوده است (۱۶، ۱۷).

**بویوآکایین و میکروب‌های آزمايشگاه**

اثرات ضد باکتریایی و ضد قارچی بویوآکایین در برخی مطالعات با دیگر داروهای بی‌حس کننده موضعی مقایسه شده است. مطالعه انجام شده نشان داد که اثر ضد میکروبی بویوآکایین بیش از رویوآکایین و کمتر از لیدوکایین و پریلوکایین در برابر عوامل پاتوزنی مثل اشرشیا کولی، سودومونا آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس و کاندیدا آلبکنز بود، در حالی که رویوآکایین این پاتوزن‌ها را مهار نکرد و بویوآکایین نیز رشد سودومونا آئروژینوزا را در محلول‌های ۰,۵ و ۰,۲۵ درصد مهار کرد و از طرفی پریلوکایین ۲ درصد و همچنین لیدوکایین ۲ و ۵ درصد

در حالی که بنزوکائین پس از مواجهه یک دقیقه‌ای تنها باعث مهار رشد باکتری و قارچ می‌شد و در مواجهه دو ساعته باعث نابودی باکتری و قارچ می‌شد (۲۱).

### پریلوکائین

پریلوکائین یک بی حس کننده آمیدی است و نوع تزریقی آن به منظور ایجاد بی حسی و انسداد عصبی به کار می‌رود، این دارو در دندانپزشکی نیز مصرف دارد (جدول ۱). پریلوکائین F ترکیب پریلوکائین HCl و فلی پرسین (بی حسی و تنگ کننده عروق) است. در رده بندی فارماکولوژیک جزو بی حس کننده‌های آمیدی است و رده بندی درمانی موضعی دارد. در بارداری در گروه B قرار دارد که به شکل کاپول موجود است و به عنوان بلوک کننده عصبی در دندانپزشکی و بی حسی موضعی کاربرد دارد (۲۰).

این دارو مشابه لیدوکائین شروع اثری سریع ولی طول مدت اثر بیشتری دارد (۲۲). یک فرآورده آن با نام EMLA حاوی ۲٫۵ درصد لیدوکائین و ۲٫۵ درصد پریلوکائین است و به عنوان یک ضد درد موضعی برای بی حسی پوست قبل از وارد کردن سوزن تزریق یا هر اقدام تهاجمی دیگری استفاده می‌شود. اثر ضد باکتریایی کرم EMLA در مطالعات درون تنی و برون تنی مختلف تایید شده است. مشخص شده که دارای اثر ضد باکتریایی در برابر باکتری‌های اشرشیاکولی، انواع میکروکوکوس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم و حساس به متی سیلین، سودومونا اثرورینوزا می‌باشد (۲۳).

یک مطالعه درون تنی نشان داده است که کرم لیدوکائین به همراه پریلوکائین (بدون مواد نگهدارنده) می‌تواند تعداد باکتری‌های روی پوست سالم انسان را کاهش دهد. کرم لیدوکائین به همراه پریلوکائین پس از یک اثر باکتری کشی اولیه در مقایسه با یک ضد عفونی کننده بر پایه الکل، توانست فعالیت باکتریواستاتیکی طولانی تری را نشان دهد (۲۴).

باعث مهار رشد همه میکروارگانیسم‌های آزمایش شده در این مطالعه شدند (۱۸). علاوه بر این اثر ضد باکتریایی ایزومرهای بوپیواکائین و لووبوپواکائین بر روی استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و انتروباکتر فکالینس مقایسه شد. حداقل غلظت باکتری کشی (MBC) بوپیواکائین راسمیک و لووبوپواکائین به ترتیب ۰٫۲۵ و ۰٫۵ درصد بود. بنابراین بوپیواکائین راسمیک فعالیت ضد باکتریایی قوی تری نسبت به لووبوپواکائین از خود نشان داد (۱۹).

### بنزوکائین

چربی دوستی زیاد بنزوکائین سبب به کارگیری آن در بی حسی موضعی شد (جدول ۱). اما علیرغم مصرف بیش از یک قرن با این هدف، به دلیل افزایش نگرانی‌هایی در بروز مت هموگلوبینمی مصرف آن محدود شد (۱).

بنزوکائین در اشکال دارویی ژل، افشانه و قطره وجود دارد و به عنوان ضد درد و مسکن جهت تسکین دردهای موضعی مانند دندان درد، آفتاب سوختگی خفیف و درد ناحیه هموروئید به کار می‌رود. این دارو اغلب همراه داروهای ضد قارچ، ضدخارش، ضد عفونی کننده و آنتی بیوتیک به کار می‌رود (۲۰). فعالیت ضد میکروبی بنزوکائین (استری) در مقایسه با لیدوکائین (آمیدی) در برابر میکروارگانیسم‌هایی که معمولاً در داخل حفره دهان یافت می‌شوند پس از ۲ ساعت تماس ارزیابی شد. نتایج حاکی از آن بود که لیدوکائین ۵ درصد نسبت به بنزوکائین باعث کاهش رشد بیشتر میکرو ارگانیسم‌های داخل حفره دهان از جمله استرپتوکوکوس موتانس، آکتینومایسس ویسکوزوس و استرپتوکوکوس سالیواریوس در مواجهه یک دقیقه‌ای و در برابر استرپتوکوکوس سالیواریوس در مواجهه ۲ ساعته شد. لیدوکائین ۵ درصد برای هر دو زمان یک دقیقه‌ای و دو ساعته خاصیت باکتری کشی و قارچ کشی داشت،

در مقایسه با بی حس کننده موضعی استری دیگر یعنی تتراکاین است که خواص ضد میکروبی ضعیف تری نشان می دهد (۲۷-۲۹).

### تتراکاین (آمتوکاین)

تتراکاین یک بی حس کننده موضعی استری است که در سال ۱۳۲۸ معرفی شد (۱). به صورت اشکال دارویی قطره چشمی و محلول قابل تزریق موجود است (جدول ۱). در شکل قطره چشمی برای بی حس کردن ملتحمه و قرنیه پیش از انجام اقدامات سطحی روی چشم کاربرد دارد و در صورت کدورت و یا تشکیل بلور در محلول این دارو یا تغییر رنگ باید از مصرف آن خودداری کرد و به بیمار باید تذکر داد که طولانی تر از دوره تجویز شده مصرف نکند زیرا ممکن است سبب فرسایش بافت پوششی قرنیه شود. شروع اثر این دارو در چشم یک دقیقه، در سطح مخاط سه دقیقه، در تزریق نخاعی سه دقیقه و مدت اثر در چشم حداکثر پانزده دقیقه، در سطح مخاطی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه و در تزریق نخاعی بین یک و نیم تا سه ساعت است. در ظروف مقاوم به نور باید نگهداری شود (۲۰). این دارو ده بار قوی تر و سمی تر از پروکاین است (۱).

در یک مطالعه برون تنی اثرات مهارتی چهار بی حس کننده موضعی (تتراکاین، پروکاین، دیبوکاین و لیدوکاین)، بر روی رشد سلولی سویه های استاندارد میکروب های گرم منفی و مثبت شامل *اشرشیاکولی*، *سودومونا آئروژینوزا*، *کلبسیلا آئروژنز* و *باسیلوس مگاتریوم*، مقایسه شد و با تاثیر معنی دار تتراکاین و دیبوکاین بر روی زنده ماندن سلول و نشت اجزای سلولی همراه بود (۲۷).

مطالعات دیگری از اثر این بی حس کننده بر روی سویه استاندارد *اشرشیاکولی* (NCTC 9001) انجام شده که حاکی از آن است که غلظت های بالای این دارو باعث رسوب مواد داخل سلولی به علت اثر بر ممبران سلولی

در مطالعه برون تنی، لیدوکاین به همراه پریلوکاین اثر ضد باکتریایی سریع و قوی در برابر باکتری های رایج عفونت های زخم نظیر *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی سیلین، *سودومونا آئروژینوزا*، *اشرشیاکولی* و *استریتوکوکوس پیوژنز* از خود نشان داد (۲۵).

اثرات ضد باکتریایی بی حس کننده های موضعی مختلف در برخی مطالعات مقایسه شده است. یک گزارش حاکی از آن است که پریلوکاین ۱ درصد باعث مهار رشد *اشرشیاکولی*، *سودومونا آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اورئوس* گردید در حالی که با لیدوکاین ۱ درصد فقط جلوی رشد *سودومونا آئروژینوزا* گرفته شد (۱۸).

### پروکاین

پروکاین، اولین بی حس کننده موضعی استری قابل تزریق، پس از مدت کوتاهی از کشف این داروها در سال ۱۹۰۵ توسط آلفرد اینهورن (Alfred Einhorn)، که یک شیمیست آلمانی است، معرفی شد و ساختار آن به عنوان الگویی جهت توسعه سایر بی حس کننده های موضعی جدیدتر مورد استفاده قرار گرفت (جدول ۱) (۱).

کلروپروکاین با نام تجاری نساکاین یا نساکاین-MPF با تزریق در طی مراحل جراحی زایمان تجویز می شود. در غلظت مورد مصرف بالینی سمی نیست ولی فرمولاسیون حاوی EDTA در بی حسی اپیدورال باعث سوزش و درد پشت می شود. در صورت استفاده از فرمولاسیون با دوز بالا، جهت اپیدورال یا نخاعی، که حاوی ماده نگهدارنده سدیم متابی سولفیت است سوزش عصبی موضعی حاصل می شود. از این ماده برای استفاده بی حسی موضعی از جمله نخاعی، بی هوشی، اپیدورال بهره برده می شود (۲۶).

اغلب مطالعات مربوط به بررسی خاصیت ضد میکروبی این دارو مطالعات برون تنی بوده و



می شود که با اشکال الکترون میکروسکوپی و اندازه گیری مواد نشت شده از سلول نمایش داده شده است (۲۹ و ۲۸).

### دیوکایین

دیوکایین یا سینوکوکایین یک بی حس کننده موضعی آمیدی است (جدول ۱). از سمی ترین و قوی ترین این داروها بوده و طویل الاثر است. استفاده آن محدود در بی حسی موضعی است و تزریقی بی حسی اسپینال به علت اثرات ناخواسته آن از بازار جمع شده است (۲۶).  
خاصیت ضد میکروبی بالایی دارد که می تواند مربوط به توکسیسیته قوی آن نیز باشد.

این دارو در مطالعات آزمایشگاهی بررسی خواص ضد میکروبی، هم ردیف تتراکایین عمل می کند (۲۷، ۲۸). وقتی میکروب در محیط کشت عاری از منبع غذایی کربن، یعنی عاری از گلوکز، قرار می گیرد و این دارو بر روی آن اثر داده می شود، کدورتی ایجاد می شود که مربوط به رشد باکتری نیست چون منبع کربن وجود ندارد (۲۹). این اثر با داروهای دیگر نظیر ترکیبات فنولی (۳۰)، و سورفکتانت های کاتیونی (۳۱)، نیز رخ داده است. این اثر را مربوط به عوامل دیگری نظیر تغییر اندازه سلول میکروب، نشت مواد داخل سلولی، تغییر رفرکتیو ایندکس و رسوب مواد داخل سلول دانسته اند.

### روپیواکایین

روپیواکایین ترکیبی آمیدی است که یک انانتیومر (-) S از سری همولوگی می باشد که شامل بوپیواکایین و میپواکایین بوده و با کایرالیته و گروه پروپیل در حلقه پی پریدین متمایز می شوند (جدول ۱). سمیت قلبی اندک ناشی از آن منجر به استفاده وسیع در ایجاد بلوک محیطی شده است. این دارو انتخاب رایج در انفوزیون محیطی در کنترل دردهای پس از جراحی و زایمان می شود. اگرچه شواهدی وجود دارد که بیانگر این است که روپیواکایین بلوک متمایز مطلوب تری نسبت به بوپیواکایین ایجاد می کند اما فقدان قدرت بالینی برابر بر پیچیدگی این مقایسه افزوده است (۱).

شروع اثر این دارو نسبتا کند بوده ولی دارای طول اثر بالایی می باشد از این جهت به عنوان جایگزینی برای بوپیواکایین به کلینیک معرفی شد (۷).

این دارو در غلظت های بالا (۱۰ mg/ml)، منجر به مهار رشد/شرشیاکولی و استافیلوکوکوس اورئوس شده است، اما در غلظت کم (۲ mg/ml)، حتی به رشد/شرشیاکولی کمک کرده است (۳۲).

فعالیت ضد میکروبی روپیواکایین نسبت به بوپیواکایین نیز بررسی شده است. در غلظت های مورد استفاده بالینی بوپیواکایین اثرات بازدارنده قوی تری بر رشد میکروارگانیسم های مختلف آزمایش شده، مانند سودومونا آئروژینوزا، اشرشیاکولی، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس، اسپرتوکوکوس پیورنز و سه سویه استافیلوکوکوس اورئوس نسبت به روپیواکایین نشان داد و ضمنا هیچ تفاوتی بین اثرات این داروها روی کلسیلا نومونیه مشاهده نشد. فعالیت ضد باکتریایی بوپیواکایین با افزایش غلظت افزایش یافت (۱۳).

### لیدوکایین (زایلوکایین-لیگنو کایین)

مشکل ناپایداری پیوند استری پروکایین و تتراکایین با معرفی لیدوکایین در سال ۱۹۴۸ توسط لوفگرن Nils Bengt Löfgren, (1913-1967) و لوندکوسیت Lundqvist (1922-1953) برطرف شد (جدول ۱). این بی حس کننده اولین داروی آمیدی است که مصرف آن در نیمه دوم قرن بیستم غالب آمد. لیدوکایین نسبت به پروکایین طول اثر مطلوب تر و سمیت کمتری داشته و یک بی حس کننده موضعی با کاربرد وسیع می باشد. با این وجود برخی از کاربردها نیازمند بلوک بسیار طولانی تر اعصاب می باشند که لیدوکایین قادر به فراهم کردن آن نمی باشد (۳۳). لیدوکایین، شروع اثر سریع و دارای یک میزان اثر متوسط است که حدودا ۹۵ درصد آن در کبد متابولیزه شده و معمولا با غلظت ۲ درصد استفاده می شود (۲۶).

بروز اندوفتالمیت پس از تزریق داخل زجاجیه شده است. گزارش شده که لیدوکائین اثرات ضدباکتریایی در برابر ارگانسیم‌های ایجادکننده اندوفتالمیت شامل *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و *استافیلوکوکوس ویریدانسیس* را دارا می‌باشد. به طوری که پس از ده دقیقه تماس با لیدوکائین، کاهش در تعداد آن‌ها، به میزان ۹۰ درصد برای *استافیلوکوکوس اورئوس*، ۹۵ درصد برای *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و ۹۲ درصد برای *استافیلوکوکوس ویریدانسیس* مشاهده شده است (۳۶). برای هر ارگانسیم با افزایش زمان مجاورت با لیدوکائین، تعداد به نزدیک به صفر رسید. علاوه بر این هیچ مورد اندوفتالمیت در میان ۶۸۵۳ تزریق داخل زجاجیه‌ای با (لیدوکائین ۲ درصد حاوی متیل پارابن ۰٫۱ درصد) مشاهده نگردید و در مقابل ۸ مورد اندوفتالمیت در میان ۸۱۸۹ تزریق داخل زجاجیه‌ای که با روش‌های دیگر بی‌حس‌کنندگی انجام شد، مشاهده شد (۳۶).

### لیدوکائین و عفونت دستگاه ادراری

در مطالعه‌ای ژل لیدوکائین - کلر هگزیدین با نام اینستیل‌ژل (instillagel) پس از انجام روش‌های ایزاری نظیر سوندگذاری مصرف شد و نشان داد که تعداد افراد مبتلا به عفونت‌های دستگاه ادراری کاهش داشته است. این مطالعه بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به بیماری‌های اورولوژی که قبل و بعد از ده دقیقه تماس با ژل، با سوآپ از مجرای ادرار آنها نمونه‌گیری شد، انجام گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که قبل از استفاده از ژل، در ۴۶ مورد از ۵۰ مورد سوآپ نمونه‌گیری نتیجه باکتری‌های بیماری‌زا مثبت شد، در حالی که پس از ده دقیقه تماس با ژل تنها ۱۲ تا ۱۷ مورد از سوآپ‌ها با باکتری‌های بیماری‌زا در محیط کشت مایع و آگار آلوده شده بودند (۳۷). لیدوکائین در کاهش عفونت‌های ناشی از کاتتریزاسیون موثر واقع شده است. کاتتریزاسیون می‌تواند باعث عفونت‌های مجاری ادراری شود. در یک مطالعه، کرم لیدوکائین بعد از ده دقیقه تماس، از رشد

لیدوکائین یک مرجع استاندارد برای بی‌حس‌کننده‌های موضعی است که از طریق تکنیک‌های تزریق (انفیلتراسیون)، بلوک عصبی، اپیدورال یا نخاعی استفاده می‌شود (۱). چند نوع لیدوکائین در کتاب داروهای ژنریک ایران با نام‌های لیدوکائین-ای بی‌نفرین، لیدوکائین اچ، لیدوکائین پی، لیدوکائین HCL و لیدوکائین HCl دکستروز، ذکر شده است (۲۰). مطالعات درون تنی و برون تنی بسیاری، و بیشتر از همه داروهای بی‌حسی موضعی، در ارتباط با بررسی فعالیت ضد باکتریایی لیدوکائین وجود دارد که به عنوان یک عامل ضد باکتریایی نسبتاً قوی در برخی موارد عمل می‌کند.

### لیدوکائین و میکروب‌های آزمایشگاه

در مطالعه‌ای محلول داروهای لیدوکائین، بوپروکائین و میوآکائین در غلظت‌های ۲، ۵، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ درصد (۲۰)، ۱۰، ۵، ۲٫۵، ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر (در نرمال سالین تهیه و بر روی دیسک‌های استریل به طور جداگانه از هر یک ۱۰ میکرولیتر اضافه شد و در سطح پلیت حاوی مولر هینتون آگار که قبلاً روی آن کشت جداگانه از میکروب‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و *باسیلوس سویتیلیس* انجام شده بود، قرار داده شد. نتایج حاکی از عدم ایجاد هاله مهار رشد در تمام پلیت‌ها بود. این محققین چنین نتیجه گرفتند که می‌توان از این داروها و در کمترین غلظت آن در تشخیص‌های بدون درد که نیاز به نمونه‌گیری و کشت است استفاده شود (۳۴).

### لیدوکائین و عفونت چشم

لیدوکائین بعد از تزریق داخل زجاجیه بروز اندوفتالمیت را کاهش داده است (۳۵). بروز اندوفتالمیت یک مشکل جدی بعد از تزریق داخل زجاجیه است. میزان بروز این عارضه از ۰٫۲ تا ۰٫۲ درصد است. بر اساس یک مطالعه استفاده از لیدوکائین ۲ درصد حاوی ماده نگهدارنده متیل پارابن ۰٫۱ درصد، برای بی‌حس کردن، منجر به کاهش

لیدوکائین پس از یک دقیقه یا دو ساعت تماس باعث کاهش ۷۳ تا ۱۰۰ درصدی جمعیت میکروبی در مقایسه با گروه کنترل بدون بی حس کننده شد (۲۱).

### لیدوکائین و میکروب‌های مجاری تنفسی

فعالیت ضد میکروبی لیدوکائین (۴ درصد)، فنیل افرین برومی پاتوژن‌های بینی نظیر برانهاملا کاتاترلیس، انواع *انترو باکتر*، هموفیلوس *انفلونزا*، کلبسیلا *نومونیه*، استافیلوکوکوس *اورئوس*، سودومونا *آئروژینوزا* و استافیلوکوکوس *اورئوس* و استرپتوکوکوس *نومونیه* مورد بررسی قرار گرفت. این بی حس کننده موضعی فعالیت باکتری کشی ضعیفی از خود نشان داد که ممکن است گاهی منجر به بروز نتایج منفی کاذب گردد (۴۰). لیدوکائین معمولاً قبل از اقداماتی چون برونکوسکوپ و لاولاژ برونکوالوئولار استفاده می‌شود. با توجه به اثرات بازدارنده این عامل بر رشد فلور طبیعی دستگاه تنفسی به ویژه استرپتوکوکوس *نومونیه*، حتی در غلظت کم (۱ درصد)، در مطالعه‌ای استفاده از کمترین غلظت ممکن بی حس کننده را برای برونکوسکوپ و لاولاژ برونکوالوئولار به منظور بیشترین بازایی پاتوژن‌ها در محیط‌های کشت پیشنهاد کرد (۴۱).

در تحقیق مورد نظر لیدوکائین (۲ درصد) اثر باکتری کشی در برابر میکروب‌های پاتوژن دستگاه تنفسی نظیر استرپتوکوکوس *نومونیه*، *موراکسلا کاتارالیس* و هموفیلوس *انفلونزا* نشان داد ولی هیچ گونه اثر مهار بر روی رشد *کاندیدا آلیکانز* و سودومونا *آئروژینوزا* نداشت. مهار رشد نسبی استرپتوکوکوس *نومونیه* توسط لیدوکائین (۱ درصد)، نشان داده شده است (۴۱).

### لیدوکائین و عفونت‌های اپیدورال و نخاع

در تحقیقی توانایی غلظت‌های مختلف لیدوکائین (۱ درصد، ۱٫۵ درصد و ۲ درصد) برای مهار رشد باکتری‌هایی که در عفونت مربوط به کاتتر اپیدورال نقش دارند تعیین شده است. لیدوکائین به طور قابل توجهی

باکتری‌های جدا شده از نمونه‌های ادراری در مقایسه با نمونه‌های کنترل جلوگیری کرد (۳۸).

### لیدوکائین و میکروب‌های حفره دهانی

از آنجایی که در دندانپزشکی اکثر دندانپزشکان از بی حس کننده‌های موضعی برای اجتناب از درد ناشی از تزریق سوزن استفاده می‌کنند، شاید بتوان بروز کمتر عفونت‌های موضعی و آبنه‌های تزریقی را به دلیل استفاده از بی حس کننده‌های موضعی و اثرات ضد میکروبی و نقش مهمی که در پیشگیری از این عفونت‌ها از خود نشان داده‌اند دانست. در زیر نمونه‌هایی از تحقیقات انجام شده در این مورد بیان شده است.

در یک مطالعه برون تنی تاثیر اسپری بی حس کننده موضعی لیدوکائین (۱۰ درصد) پس از تماس (یک دقیقه) با برخی باکتری‌های گرم منفی و مثبت شایع حفره دهانی نظیر *اشرشیاکولی*، *استرپتوکوکوس سانگوانیس* و *استرپتوکوکوس سالیواریوس* بررسی شد که فعالیت قابل توجهی بر آن‌ها داشت، ولی در مقابل بر میکروب‌های دیگر شامل *استافیلوکوکوس اورئوس*، *انتروکوکوس فیکالیس* و *استرپتوکوکوس پیورنزی* تاثیر بود. این اثر ضد میکروبی با افزایش مدت زمان تماس (۳ دقیقه) افزایش یافت. در یک مطالعه بالینی، استفاده از اسپری لیدوکائین روی مخاط گونه به مدت ۳ دقیقه باعث کاهش ۶۰ تا ۹۵ درصدی بیوفیلم میکروبی شد. این مطالعه چنین نتیجه‌گیری کرد که بسته به گونه میکروب، غلظت دارو و مدت زمان در معرض قرار گرفتن، اثر بخشی لیدوکائین در هر نمونه متفاوت است (۳۹).

در مطالعه دیگری، اثرات ضد میکروبی مایع بی حس کننده موضعی حاوی لیدوکائین ۵ درصد بر روی میکروارگانیسم‌های رایج در حفره دهان از جمله *استرپتوکوکوس موتانس*، *استرپتوکوکوس سانگوانیس*، *استرپتوکوکوس میتیس*، *استرپتوکوکوس سالیواریوس*، *اکتینومایسس ویسکوزوس* و *کاندیدا آلیکانز* مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفت. مایع بی حس کننده موضعی

وابسته به کلسیم از تشکیل رشته‌های قارچی *کاندیدا آلبیکنتر* جلوگیری کرد (۴۵).

لیدوکائین علاوه بر گونه‌های *کاندیدا* بر روی گونه‌های *آسپرژیلوس* نیز فعالیت ضد قارچی نشان می‌دهد. غلظت‌های کمتر از غلظت مهار لیدوکائین نیز توانستند از جوانه زنی *آسپرژیلوس فومیگاتوس*، *آسپرژیلوس فلاووس* و *آسپرژیلوس نیجر* جلوگیری کنند. فعالیت قارچ کشیدر برابر اسپوره‌های غیر فعال، به دلیل ضایعات غشای سلولی در غلظت‌های بالاتر لیدوکائین نشان داده شد. کلسیم کلرید اثر مهار لیدوکائین را خنثی می‌کند (۴۶).

معمولاً عفونت بعد از بی دردی اپیدورال و نخاعی کمتر شایع بوده و گزارشات کمی از آن می‌باشد که ممکن است به دلیل اثر ضد باکتریایی بی حس کننده‌های موضعی مانند لیدوکائین باشد (۴۷).

#### **لیدوکائین و عفونت بیمارستانی**

*استافیلوکوکوس اورئوس* به عنوان یک پاتوژن مهم در بروز عفونت زخم جراحی گزارش شده است (۴۸). در ضمن شایع ترین مشکل پس از جراحی، عفونت زخم جراحی است که سبب افزایش طول مدت زمان بستری در بیمارستان، افزایش هزینه‌های بیمارستانی و بروز ناتوانی می‌شود (۴۹). از آنجا که لیدوکائین همچنین برای پیشگیری از عفونت‌های زخم‌های جراحی و بیمارستانی استفاده می‌شود، در این مورد اثرات ضد باکتریایی غلظت ۱ تا ۴ درصد، که دوزهای بالینی مصرفی می‌باشد، در شرایط برون تنی بر روی پاتوژن‌های باکتریایی رایج شامل *انتروکوکوس فکالیس*، *اشرشیاکولی*، *سودومونا آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و همچنین تعدادی از سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین مثل *استافیلوکوکوس اورئوس* و نیز *انتروکوکوس‌های مقاوم* به وانکومایسین که باعث عفونت زخم‌های بیمارستانی می‌شوند بررسی شده است. نتایج نشان داد که مهار رشد برای همه ی سویه‌های باکتری وابسته به غلظت است. بیشترین اثر مهارکنندگی

رشد باکتری‌ها را در تمامی غلظت‌ها مهار کرد. این مهار رشد با کاهش غلظت بی حس کننده، کاهش یافت. از آنجایی که رشد پاتوژن‌های رایج به ویژه *استافیلوکوکوس اورئوس* توسط غلظت کم لیدوکائین مهار نشد، این بی حس کننده ممکن است از عفونت مربوط به کاتتر اپیدورال به دلیل پاتوژن‌های رایج جلوگیری نکند (۴۲).

اثر ضد باکتریایی لیدوکائین ۱ درصد و لیدوکائین قلیایی شده روی سه باکتری جدا شده از آبسه‌های نخاعی و اپیدورال ارزیابی شد. نتایج نشان داد که لیدوکائین به طور قابل توجهی از رشد *استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشرشیاکولی* و *سودومونا آئروژینوزا* در زمان شروع و ۳ تا ۶ ساعت پس از انکوباسیون جلوگیری می‌کند در حالی که لیدوکائین قلیایی به طور قابل توجهی باعث مهار رشد *استافیلوکوکوس اورئوس* در زمان شروع و ۳ تا ۶ ساعت بعد از انکوباسیون و باعث مهار رشد *اشرشیاکولی* و *سودومونا آئروژینوزا* فقط در ۶ ساعت بعد از انکوباسیون شد. قلیایی کردن اثر ضد باکتریایی لیدوکائین ۱ درصد بر روی *استافیلوکوکوس اورئوس* را تغییر نداد و لیدوکائین قلیایی شده به طور قابل توجهی باعث مهار رشد *اشرشیاکولی* و *سودومونا آئروژینوزا* فقط در ۶ ساعت گردید (۴۳).

فعالیت ضد قارچی لیدوکائین در برابر ۲۰ سویه *کاندیدا* از جمله *کاندیدا آلبیکنتر* مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. این اثر ضد قارچی وابسته به غلظت بود. با افزایش غلظت لیدوکائین، اثر مهار رشد قارچ به سمت قارچ کشی پیش رفت. مکانیسم‌های اثرات ضد قارچی به صورت اختلالات متابولیک و آسیب به غشاء سیتوپلاسمی است که به ترتیب مهار رشد قارچ و اثر کشندگی قارچ را شامل می‌شود (۴۴). علاوه بر این، لیدوکائین به دلیل انسداد کانال‌های

زنجیره آلکیل بلندتر نسبت به روپوآکاین فعالیت ضد باکتریایی بیشتری از خود نشان می‌دهد. علاوه بر این، در بین بی حس کننده‌های مختلف، دیبوکاین بیشترین فعالیت ضد باکتریایی را از خود نشان داد و بعد از آن تتراکاین، بوپوآکاین، پریلوکاین، لیدوکاین و پروکاین قرار می‌گیرند (۱۱).

### نداخل داروهای بی حس کننده موضعی با عوامل مختلف

از آنجا که عوامل مختلف به دلایل متفاوتی با بی حس کننده‌های موضعی، به صورت ترکیب یا همراه، هستند، نوع بر همکنش آن‌ها در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. مثلاً نوع تزریقی بی حس کننده‌ها علاوه بر عامل بی حس کننده، حاوی حامل (یک پایه آبی)، منقبض کننده عروق، عامل کاهنده و مواد نگهدارنده نیز می‌باشد. برخی عوامل مهمی که با بی حس کننده‌های موضعی در این ارتباط می‌باشند شامل آنتی بیوتیک‌ها، اینترفین، پروپوفول و مواد نگهدارنده و مواد مخدر هستند که در مورد اثر ضد میکروبی متقابل آن‌ها در این قسمت توضیح داده می‌شود.

### آنتی بیوتیک‌ها

توجه زیادی در دندانپزشکی به آنتی بیوتیک‌ها می‌باشد، به خصوص وقتی که بیمار کودک است. در مواردی داروی بی حس کننده موضعی و آنتی بیوتیک ممکن است با هم نیز مصرف شوند و لذا توصیه به دقت زیاد در انتخاب بی حس کننده و آنتی بیوتیک، و همچنین دوز آن‌ها می‌شود (۵۲).

گزارشی حاکی از آن است که غلظت‌های کمتر از غلظت‌های مهارکنندگی لیدوکاین و بوپوآکاین باعث اثر هم افزایی (سینرژیستی) با فعالیت ضد قارچی آمفوتریسین B، ایتراکونازول و کاسپوفانگین شده است که به دلیل مهار جوانه زنی گونه‌های مختلف اسپریتیلوس، که

لیدوکاین بر روی ارگانسیم‌های گرم منفی/اشرشیاکولی و سودومونا آیروزینوزا نشان داده شده است. باکتری گرم مثبت استافیلوکوکوس اورئوس کمترین حساسیت به لیدوکاین را داشت. همچنین افزودن اینترفین برای افزایش مدت اثر به لیدوکاین، تاثیری بر روی نتایج ضد میکروبی نداشت (۵۰).

تزریق لیدوکاین ۲ درصد باعث کاهش ده برابری تعداد کلونی استافیلوکوکوس اورئوس (سویه آزمایشگاهی) در زخم‌های ایجاد شده با جراحی در موش‌های BALB/c در مقایسه با گروهی که برای ترمیم از نرمال سالین استفاده شده بود شد که نشان می‌دهد تزریق لیدوکاین ممکن است نقش مفیدی در پیشگیری عفونت‌های زخم جراحی داشته باشد (۵۱).

### ارتباط ساختمان شیمیایی با اثرات ضد میکروبی بی حس کننده‌های موضعی

در مطالعه‌ای که بر روی ۴ بی حس کننده موضعی تتراکاین، پروکاین، دیبوکاین و لیدوکاین انجام شد، دو بی حس کننده دیبوکاین و تتراکاین خاصیت مهار رشد و همین طور باکتری کشی و القای نشت مواد داخل سلولی بیشتری را دارا بودند. ترتیب اثر مهار رشد و باکتری کشی چهار بی حس کننده به شرح زیر بود: دیبوکاین < تتراکاین < لیدوکاین < پروکاین. فعالیت ضد باکتریایی قوی تر تتراکاین نسبت به پروکاین ممکن است به دلیل جایگزینی استخلاف NH - C4H9 بر روی حلقه بنزن تتراکاین، به جای NH2 در پروکاین باشد. وجود این زنجیره بزرگ آلکیل، نه تنها باعث افزایش چربی دوستی تتراکاین می‌شود، بلکه به عنوان یک گروه اهدا کننده الکترون عمل می‌کند. بحثی مشابه، ممکن است برای لیدوکاین و دیبوکاین نیز پیشنهاد شود (۲۷).

این عامل مهم در اثر ضد میکروبی به علت طول زنجیره آلکیل در گزارشی دیگر نیز ذکر شده است. بوپوآکاین با

وقتی این حقیقت که از فتانیل اثر آنتاگونیستی با خاصیت ضد میکروبی بی حس کننده‌های موضعی در چندین مطالعه گزارش شده است منظور شود، به نظر می‌رسد که ممکن است در افزایش عوارض عفونت مشارکت داشته باشد. اما زمانی که این حقیقت را بپذیریم که فتانیل سیراتی که شامل اسید کلریدریک و هیدروکسید سدیم به عنوان عوامل حفاظتی در مطالعه اخیر (۲۰۲۰) استفاده شد، می‌تواند طیف اثر ضد میکروبی بی حس کننده‌ها را گسترش دهد و اثر آنتاگونیستی نداشته و اثر هم افزایی ضد میکروبی در برابر *اشرشیاکولی* داشته باشد، این طور در نظر گرفته می‌شود که افزودن فتانیل به بی حس کننده‌ها می‌تواند کمک قابل توجهی در پیشگیری از افزایش عوارض در بی حسی ناحیه‌ای داشته باشد.

اثر ضد میکروبی بویواکاین و فتانیل سترات و اثر جمع این دو در آزمایشگاه بررسی شده است. به همین منظور تحت عنوان دو گروه F (فتانیل سترات با غلظت ۵ mg/ml و ۰.۵) و گروه B (بویواکاین با غلظت ۵ mg/ml) به صورت جداگانه برای اثرات ضد میکروبی روی میکروب‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سودومونا آئروژینوزا*، *کلبسیلا نومونیه*، *اشرشیاکولی* و *کاندیدا آلیکنتر* که همگی از مجموعه کلکسیون آمریکا (ATCC)، هستند آزمایشی طراحی گردید. در ضمن *سودومونا آئروژینوزا*، *کلبسیلا نومونیه*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اشرشیاکولی* روی محیط کشت محیط مولر هیتون آگار و *کاندیدا آلیکنتر* در پلیت حاوی محیط سابارو دکستروز آگار کشت داده شدند. نتایج به دست آمده از نظر قطر ناحیه عدم رشد در گروه F به طور معناداری قطر بیشتری نسبت به گروه B ( $P < 0.001$ ) در مورد میکروب‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سودومونا آئروژینوزا* و *کاندیدا آلیکنتر* بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت انکوباسیون نشان داد. و در مورد *اشرشیاکولی* و *کلبسیلا نومونیه* از نظر قطر ناحیه بازدارندگی بر عکس موارد بالا، قطر بیشتری در گروه B به

شکل مهاجم میکروارگانیسم است، می‌باشد. لیدوکائین در غلظت‌های بالاتر به دلیل اختلال در غشاء فعالیت ضد قارچی از خود نشان داد. شایان ذکر است که لیدوکائین و بویواکاین هنگامی که با وریکونازول همراه گردند، اثر آنتاگونیستی از خود نشان دادند (۵۳).

در گزارشی فعالیت ضد باکتریایی مینوسیکلین هیدروکلراید به تنهایی یا در ترکیب با لیدوکائین ۲ درصد، پریلوکائین ۲ درصد و یا ضد عفونی کننده ی کلرگزیدین ارزیابی شده است. نتایج نشان داد که لیدوکائین/پریلوکائین تداخلی با اثر مهارکنندگی رشد باکتری مینوسایکلین هیدروکلراید ندارد. فعالیت ضد باکتریایی افزایشی در ترکیب لیدوکائین/پریلوکائین یا کلرگزیدین با مینوسایکلین هیدروکلراید نشان داده شد (۵۴).

در مطالعه ای دیگر که اثر لیدوکائین هیدروکلراید همراه آنتی بیوتیک‌هایی از قبیل اگراسیلین، متی سیلین، سفالوتین، سفالوریدین، وانکومایسین، کاربنی سیلین و جنتامایسین در برابر *استافیلوکوکوس اورئوس* یا *سودومونا آئروژینوزا* بررسی شده است، کاهش فعالیت ضد باکتریایی برای آنتی بیوتیک‌ها مشاهده نشده است (۵۵).

### اوپوئیدها

اوپوئیدها به عنوان افزودنی به داروهای بی حس کننده موضعی برای بی حسی انترتیکال اضافه می‌شوند. فایده و مضرات آن نامعلوم است (۵۶).

اثر ضد باکتریایی بویواکاین با پتیدین که داروی اپیدورال دیگری است، مقایسه شده است. همه پاتوژن‌های *استرپتوکوکوس نومونیه*، *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس* و *استرپتوکوکوس پیورنز* به جز *استافیلوکوکوس اورئوس* و *استرپتوکوکوس فکالیس* توسط پتیدین مهار شدند (۱۴).

افزودن فتانیل به بی حس کننده‌های موضعی به ویژه به دلیل تاثیر آن در کاهش دوز بی حسی موضعی و افزایش کیفیت بی دردی و رضایت بیمار، در بی حسی‌های ناحیه‌ای در هنگام عمل ترجیح داده می‌شود. با این وجود

طور معناداری نسبت به گروه F ( $P < 0,001$ ) بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت آنکوباسیون مشاهده شد (۵۷).

تداخل برخی اوبیوئیدها از جمله مرفین، پیریدین، فنتانیل و ترامادول با فعالیت ضد میکروبی رویوآکاین و بویوآکاین در برابر *اشرشیا کولی*، *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سودومونا آئروژینوزا*، *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس*، انواع پروتئوس، کلبسیلا نومونیه و انواع *انتروکوکوس* ارزیابی شدند. در غیاب رویوآکاین و بویوآکاین، هیچ اثر ضد باکتریایی از اوبیوئیدها مشاهده نشد. ولی ترکیب بویوآکاین و فنتانیل و همچنین رویوآکاین و پیریدین، فعالیت ضد باکتریایی در برابر یکی از سویه‌های *اشرشیا کولی*، از خود نشان دادند.

ضمناً این اوبیوئیدها اثر هم افزایی بر خاصیت ضد میکروبی رویوآکاین و بویوآکاین نداشتند (۵۸). گزارش دیگر مبنی بر عدم مهار رشد سویه حساس *استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس*، *استرپتوکوکوس پیورنز* و *استرپتوکوکوس نومونیه* توسط مورفین ۰,۲ mg/ml و ۲ در مقایسه با بویوآکاین ۰,۲۵ درصد است (۱۵).

برای جلوگیری از رشد باکتری‌هایی که در عفونت مرتبط با کاتر اپیدورال، دخالت دارند از لیدوکاین و بویوآکاین با فنتانیل یا سوفتانیل در غلظت‌های بالینی استفاده شد. هیچ مهاری از رشد باکتری در نتیجه افزودن فنتانیل یا سوفتانیل مشاهده نشد (۵۹).

علاوه بر این، ترکیب رویوآکاین و سوفتانیل به طور قابل توجهی رشد *سودومونا آئروژینوزا* را مهار و تکثیر *استافیلوکوکوس اورئوس* را در دمای اتاق کند کرد (۶۰). لازم به ذکر است که ترکیب بی حس کننده موضعی و اوبیوئید ممکن است طول مدت نگهداری این ترکیب را در دمای اتاق بیشتر کند. به عنوان مثال، محلول لووبویوآکاین به همراه سوفتانیل ممکن است به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق، بدون رشد باکتری در طول بی حس موضعی استفاده شود (۶۱).

در مطالعه دیگری اثرات بازدارندگی رشد *اشرشیا کولی* (باکتری گرم منفی) و *استافیلوکوکوس اورئوس* (باکتری

گرم مثبت) با استفاده از بویوآکاین و رویوآکاین به تنهایی یا در ترکیب با سوفتانیل بررسی شده است. بویوآکاین و رویوآکاین به تنهایی، باعث مهار رشد *اشرشیا کولی* و *استافیلوکوکوس اورئوس* شدند. این بی حس کننده‌های موضعی تأثیری بر رشد *انتروکوکوس فکالیس* نداشتند در حالی که این میکروب تا حدی نسبت به ترکیب بویوآکاین و سوفتانیل حساس بود. ترکیبی از سوفتانیل و بویوآکاین توانست یک اثر هم افزایی نسبی بر روی فعالیت ضد باکتریایی بویوآکاین نشان دهد. در حالی که یک اثر آنتاگونیستی نسبی نیز در نتیجه ترکیب رویوآکاین و سوفتانیل مشاهده شد (۶۲).

### آدرنالین (اپی نفرین)

اپی نفرین معمولاً در ترکیب با بی حس کننده موضعی به منظور کاهش سرعت جذب عروقی آن‌ها استفاده می‌شود. بویوآکاین با مقدار کمی اپی نفرین مخلوط می‌شود تا مدت زمان اثر آن افزایش یابد. به طور معمول در عرض ۱۵ دقیقه شروع به اثرگذاری می‌کند و ۲ تا ۸ ساعت این اثر باقی می‌ماند (۲۰، ۶۳).

بعد از معرفی کوکاین به منظور اقدامات پزشکی، استفاده از بی حس کننده‌های موضعی در کنترل درد ضروری شد. تزریق بی حس کننده موضعی در طول برش جراحی ممکن است به منظور بیهوش کردن در حین جراحی یا اثر بی دردی بعد از عمل استفاده شود. هدف از مطالعه زیر بررسی اثرات ضد میکروبی، بی حس کننده‌های موضعی لیدوکاین و ترکیب لیدوکاین با آدرنالین با عامل ضد میکروبی موپروسین بود.

در آزمایشگاه به ترتیب اثرات ضد میکروبی نرمال سالین استریل (گروه شاهد C)، موپروسین با غلظت ۲۰ mg/ml (گروه M)، لیدوکاین با غلظت ۲۰ mg/ml (گروه L)، لیدوکاین به همراه آدرنالین با غلظت ۲۰ mg/ml (گروه LA)، در برابر *استافیلوکوکوس اورئوس*، *سودومونا آئروژینوزا* و *اشرشیا کولی* همه استاندارد کشت آمریکا با

روش نفوذ در آگار (یک میلی لیتر از هریک) مورد بررسی قرار گرفت. بعد از انکوباسیون قطر ناحیه مهار رشد اندازه گیری شد. نتایج حاکی از آن بود که قطر ناحیه مهار ایجاد شده برای *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اشرشیاکولی* در گروه M، گروه LA و گروه L در مقایسه با گروه C به طور قابل توجهی بالاتر بود. ( $P < 0.05$ ) مقادیر قطر ناحیه مهار برای *سودومونا آئروژینوزا* در گروه M و گروه LA در مقایسه با گروه C به طور قابل توجهی بالاتر بود ( $P < 0.05$ ) در نهایت نتیجه گرفتند که چون تزریق بی حس کننده در امتداد خطوط برش جراحی، ممکن است برای بیهوشی در حین جراحی یا بی حس بعد از عمل استفاده شود و اینکه بی حس کننده‌ها علاوه بر اثرات ضد درد، اثرات ضد میکروبی نیز دارند، ممکن است به جلوگیری از ایجاد و کاهش میزان عفونت‌های جراحی کمک کنند و نیاز به تجویز آنتی بیوتیک را کاهش دهند (۶۴).

در یک مطالعه، اثرات ضد میکروبی لیدوکائین (۰.۵ و ۱ درصد) و اپی نفرین (۱:۲۰۰۰۰۰)، لیدوکائین ۱ درصد به همراه اپی نفرین (۱:۲۰۰۰۰۰)، بر روی باکتری‌های مهم مختلف پوستی (*استافیلوکوکوس اورئوس*، *سودومونا آئروژینوزا*، *اشرشیاکولی*) و پاتوژن‌های قارچی (*آسپرژیلوس فومیگاتس*، *اسپروتریکس اسچنکی*، *کاندیدا آلیکنز* و *تریکوفیتون منتاگروفیت*)، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند. رشد سه پاتوژن *استافیلوکوکوس اورئوس*، *اشرشیاکولی* و *تریکوفیتون منتاگروفیت* توسط لیدوکائین ۰.۵ درصد مهار شد. در حالی که لیدوکائین ۱ درصد رشد همه پاتوژن‌ها به جز *آسپرژیلوس فومیگاتس* را مهار کرد ( $P < 0.05$ ). اپی نفرین به تنهایی باعث مهار رشد *اسپروتریکس اسچنکی*، *کاندیدا آلیکنز* شد. ترکیب لیدوکائین و اپی نفرین منجر به کشندگی بیشتری نسبت به لیدوکائین به تنهایی شد که ممکن است به دلیل وجود هیدروکسی بنزوات که یک ماده نگهدارنده موجود در محلول لیدوکائین به همراه اپی نفرین است، باشد (۶۵).

در مطالعه دیگری در شرایط درون تنی، اثرات لیدوکائین ۲ درصد با و بدون اپی نفرین بر کلونیزاسیون باکتریایی در مدل ایجاد عفونت زخم درخو کچه هندی نر آلینو ارزیابی شده است. در این مدل به یکی از دو زخم ایجاد شده در هر حیوان، ابتدا لیدوکائین انفیلتره و سپس *استافیلوکوکوس اورئوس* تلقیح و زخم دیگر بدون درمان رها شد. لیدوکائین به تنهایی باعث کاهش ۷۰ درصدی شمارش کلونی‌های میکروب، با روش شمارش در پلیت، در مقایسه با گروه کنترل شد. در مقایسه با گروه کنترل افزودن اپی نفرین (۱:۱۰۰۰۰)، به لیدوکائین منجر به افزایش بسیار زیاد کلونی‌ها به میزان ۲۰ برابر شد که نشان می‌دهد هاپیو کسی ناشی از انقباض عروق، خطر عفونت محل جراحی را افزایش می‌دهد (۶۶).

در مطالعه دیگری فعالیت باکتری کشی لیدوکائین ۲ درصد به همراه اپی نفرین (۱:۱۰۰۰۰۰)، یا بدون اپی نفرین، در برابر *اشرشیاکولی*، *سودومونا آئروژینوزا*، *کلبسیلا نومونیه*، *نیسریا*، *استرپتوکوکوس پیوژنز*، *استرپتوکوکوس ویریدانس*، *کورینه باکتریوم*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *پروتئوس میرابلیس* بررسی شد و نتایج حاکی از کم کردن قدرت ضد میکروبی لیدوکائین در حضور اپی نفرین بود (۶۷).

### پروپوفول

پروپوفول دارویی است که معمولاً در بیهوشی‌های زمان جراحی استفاده می‌شود. آلودگی خارجی پروپوفول یک منبع آلودگی بعد از عمل و عفونت زخم در نظر گرفته می‌شود (۶۸).

یکی از روش‌های پیشگیری از درد ناشی از پروپوفول، اضافه کردن لیدوکائین به آن قبل از تزریق پروپوفول یا مخلوط کردن آن با پروپوفول است (۶۹).

مطالعات متعددی در مورد فعالیت ضد میکروبی لیدوکائین در حضور پروپوفول وجود دارد. در اکثر این مطالعات



ممکن است به دلیل فعال شدن لیدوکائین در pH بالاتر به دلیل ترکیب لیدوکائین و پروپوفول باشد (۷۲).

### سدیم بی کربنات

افزودن سدیم بی کربنات به بی حس کننده‌های موضعی منجر به بهبود کیفیت بی حسی به دلیل افزایش فرم غیر یونیزه آن‌ها در نتیجه افزایش pH می‌شود. به عبارتی قلیایی شدن باعث شروع بی حسی در غلظت‌های سرمی کمتر شده و طول مدت بی حسی را هم بیشتر می‌کند. علاوه بر این، افزودن سدیم بی کربنات به بی حس کننده‌ها، باعث کاهش درد همراه با تزریق می‌شود (۷۳).

در برخی مطالعات، تاثیر افزودن سدیم بی کربنات بر فعالیت ضد باکتریایی بی حس کننده‌ها ارزیابی شده است که این نتایج برخی مثبت بوده است.

در مطالعه‌ای بویواکائین ۰٫۲۵ درصد فعالیت ضد باکتریایی قابل توجهی از خود نشان داد و افزودن سدیم بی کربنات تغییری در اثر ضد باکتریایی آن ایجاد نکرد. لیدوکائین ۱ درصد و همچنین لیدوکائین قلیایی شده اثر ضد باکتریایی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس یا اشرشیاکولی از خود نشان ندادند (۷۴).

طبق مطالعه‌ای، لیدوکائین قلیایی شده، مشابه لیدوکائین ۱ درصد رشد استافیلوکوکوس اورئوس، را در تمامی دوره‌های مطالعه مهار کرد (در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت پس از انکوباسیون). اگرچه لیدوکائین به طور قابل توجهی از رشد اشرشیاکولی، استافیلوکوکوس اورئوس و سودومونا آئروژینوزا در تمام دوره زمانی مطالعه جلوگیری کرد، اما لیدوکائین قلیایی شده رشد اشرشیاکولی، و سودومونا آئروژینوزا را تنها ۶ ساعت پس از انکوباسیون به طور قابل توجهی مهار کرد (۴۳). همچنین در مطالعه دیگری نشان داده شد که سدیم بی کربنات باعث افزایش فعالیت باکتری کشی لیدوکائین می‌شود (۷۵).

مطالعه‌ای که دو بی حس کننده روپواکائین و بویواکائین را مقایسه می‌کرد حاکی از آن است که

گزارش شده که با اضافه کردن لیدوکائین هیدروکلراید به محلول پروپوفول ممکن است رشد باکتری مهار شود.

به عنوان مثال، در یک مطالعه، اثر ضد باکتریایی غلظت‌های مختلف لیدوکائین (۰٫۰۵-۲٪) با پروپوفول در برابر میکروارگانیسم‌هایی که به دلایل آلودگی خارجی پروپوفول، ایجاد سپسیس می‌کنند، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. با افزایش غلظت لیدوکائین، تعداد کلنی‌های باکتری به علت مهار رشد باکتری کاهش یافت. لیدوکائین در دوزهای مورد استفاده برای جلوگیری از درد تزریق، توانست آلودگی باکتریایی پروپوفول را کاهش دهد (۶۸).

در مطالعه دیگری، پروپوفول تعداد کلنی‌های اشرشیاکولی را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد در حالی که تعداد کلنی‌های شمارش شده اشرشیاکولی بعد از تماس با لیدوکائین ۱ تا ۴ درصد و لیدوکائین ۰٫۲۵ تا ۴ درصد به همراه پروپوفول ۱ درصد در مقایسه با پروپوفول به تنهایی کمتر بود. علاوه بر این، پروپوفول سرعت رشد میکروارگانیسم‌ها را در مقایسه با لیدوکائین به تنهایی یا مخلوط لیدوکائین و پروپوفول کاهش داد. افزودن لیدوکائین به پروپوفول ممکن است عواقب عفونت ناشی از آلودگی‌های خارجی پروپوفول را کاهش دهد (۷۰).

بر خلاف مطالعات ذکر شده قبلی، افزودن لیدوکائین ۰٫۲ و ۰٫۵ درصد به پروپوفول نمی‌تواند از رشد استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکولی، سودومونا آئروژینوزا و کاندیدا آلبیکنتر جلوگیری کند که این امر ممکن است به دلیل استفاده از غلظت‌های کمتر لیدوکائین در این مطالعه باشد (۷۱). در مطالعه دیگری، مهار رشد استافیلوکوکوس اورئوس به وسیله مخلوط لیدوکائین و پروپوفول ارزیابی شد.

در این مطالعه، به طور معناداری میانگین تعداد کلنی‌های استافیلوکوکوس اورئوس در محلول لیدوکائین و پروپوفول کمتر از پروپوفول به تنهایی بود که این امر

باکتری‌های جدا شده از ضایعات پوستی، نشان داد که فعالیت ضد باکتریایی بیشتری در حضور متیل پارابن مشاهده شده است (۷۷). همچنین گزارشی از فعالیت ضد میکروبی بویوآکاین و بنزوات‌ها نشان داد که اثر این دو با هم از اثر مواد نگهدارنده به تنهایی بیشتر است (۱۶)، (۱۷).

همچنین در مطالعه دیگری اثر مهار لیدو کاین به همراه متیل پارابن بر روی میکروارگانیسم‌های لاواژ برونکوالوئولار بیش از لیدو کاین به تنهایی بوده است. تاثیر لیدو کاین و همچنین لیدو کاین-متیل پارابن بر روی میکروارگانیسم‌های لاواژ برونکوالوئولار ارزیابی شد و شمارش میکروارگانیسم‌ها یا به عبارتی کشت‌های کمی بر روی آسپیره‌ها در بازه‌های زمانی مختلف انجام شد. کاهش تعداد ارگانیسم‌های جدا شده پس از ۱۲۰ دقیقه توسط محلول لیدو کاین (۱ درصد) مشاهده شد و اثر مهار لیدو کاین - متیل پارابن بیشتر از لیدو کاین بود. بر طبق این مطالعه بیشتر پاتوژن‌های دستگاه تنفسی تحتانی به جز میکروب باکترئیدیز ملانیوجنیکوس، که یک میکروب بی‌هوازی است، در آسپیره‌های برونکوسکپی در هر بازه زمانی نمونه برداری ارزیابی شدند (۷۸).

علاوه بر این، ترکیب مواد نگهدارنده (متیل پاراواکسی بنزوات و پروپیل پارا آمینو بنزوات) با بویوآکاین اثر باکتری کشی بیشتری در برابر میکروب‌های فلور پوست انسان، نسبت به مواد نگهدارنده به تنهایی از خود نشان داد (۱۷).

اثر اسپورکشی چند محلول ۱ درصد بی‌حس کننده موضعی مختلف شامل نوع استری (تتراکاین، پروکاین و آمیلو کاین) و آمیدی (دیو کاین و لیدو کاین)، و همچنین مواد ضد عفونی کننده و نگهدارنده مختلف شامل سیتیمید، کلروکروزول، کلر هگزیدین، فنوکسی اتانول، و فیل مرکوریک نترات، در غلظت مورد استفاده، به تنهایی یا به صورت ترکیب با هم در برابر اسپورهای باسیلوس ساتیلیس و آسپیریلوس نیجر در شرایط مختلف دمایی

رویوآکاین ۰٫۲ درصد رشد استافیلوکوکوس اورئوس را بیشتر از بویوآکاین قلیایی شده، در زمان‌های صفر و ۳ ساعت مهار کرد. رویوآکاین و نیز رویوآکاین قلیایی شده رشد باکتری /شرشیاکولی را در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت مهار کردند رویوآکاین رشد باکتری /شرشیاکولی را در زمان صفر مهار کرد. رویوآکاین و شکل قلیائی شده آن رشد سودومونا آئروژینوزا را در زمان ۳ ساعت مهار کردند (۷۶).

علاوه بر این، بویوآکاین ۰٫۵ درصد در دوره‌های زمانی مختلف مطالعه (صفر، ۳ و ۶ ساعت پس از انکوباسیون) رشد استافیلوکوکوس اورئوس و /شرشیاکولی را مهار نمود. اما این بی‌حس کننده، باعث مهار رشد سودومونا آئروژینوزا فقط در ۶ ساعت پس از انکوباسیون شد. بویوآکاین قلیایی شده باعث مهار رشد استافیلوکوکوس اورئوس در زمان صفر و باعث مهار رشد /شرشیاکولی در زمان صفر و ۶ ساعت شد. اثرات ضد باکتریایی بویوآکاین علیه /شرشیاکولی به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از بویوآکاین قلیایی در ۶ ساعت پس از انکوباسیون بود. این مطالعه نشان داد که قلیایی کردن بویوآکاین، اثری روی فعالیت ضد باکتریایی آن ندارد. در حالی که قلیایی کردن رویوآکاین باعث کاهش فعالیت ضد باکتریایی آن می‌شود. علاوه بر این، فعالیت ضد باکتریایی رویوآکاین نسبت به بویوآکاین کمتر بود (۷۶)

### مواد نگهدارنده و ضد عفونی کننده

فرآورده‌های دارویی چند دوزی از جمله داروهای بی‌حس کننده موضعی حاوی مواد نگهدارنده می‌باشند تا از آلودگی در هنگام مصرف پیشگیری شود. گزارشات حاکی از تاثیر مواد نگهدارنده بر داروهای بی‌حس کننده است. حضور متیل پارابن با عوامل بی‌حس کننده موضعی منجر به فعالیت ضد میکروبی بیشتری می‌شود. به عنوان مثال نتایج مطالعه بر فعالیت ضد باکتری لیدو کاین و همچنین لیدو کاین به همراه متیل پارابن بر روی

مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که فعالیت اسپورکشی وابسته به دما بوده است. دماهای ثبت شده برای اثرات اسپورکشی عوامل مختلف، که معمولاً ۹۹ درصد مرگ است، در برابر *آسپریلیوس نیجر* به ترتیب افزایشی و به شرح زیر بود:

۳۰ درجه سانتیگراد برای *تتراکاین*، ۴۳ درجه سانتیگراد برای *دیوکاین*، ۴۵ درجه سانتیگراد برای *آمیلوکاین*، ۴۸ درجه سانتیگراد برای *لیدوکاین* و ۵۰ درجه سانتیگراد برای *پروکاین*، همه در مقایسه با ۵۸ درجه سانتیگراد مربوط به کنترل نرمال سالیین بود. دماهای ثبت شده برای اثرات اسپورکشی عوامل مختلف در برابر *باسیلوس سوبتیلیس* بسیار بیشتر از *آسپریلیوس نیجر* بود. ترتیب افزایشی دماهای عوامل مختلف به شرح زیر بود.

۶۰ درجه سانتیگراد برای *دیوکاین*، ۸۴ درجه سانتیگراد برای *آمیلوکاین*، ۹۰ درجه سانتیگراد برای *آمتوکاین* و ۱۰ درجه سانتیگراد برای *پروکاین*، *لیدوکاین* و کنترل سالیین بنابراین اسپورهای *آسپریلیوس نیجر* نسبت به *باسیلوس سوبتیلیس* در برابر اثر اسپورکشی بی حس کننده‌های موضعی حساس تر بودند. در بین ۲۵ حالت ترکیب دو تایی مواد نگهدارنده و مواد بی حس کننده موضعی آزمایش شده، ترکیب *کلروکروزول* با بی حس کننده موضعی بیشترین اثر اسپورکشی قارچی را نشان داد (۵۳).

### مکانیسم‌های اثر ضد میکروبی

برخی از داروهای بی حس کننده موضعی (*پروکاین*)، از پارا آمینو بنزویک اسید مشتق شده‌اند و لذا در مکانیسم عمل ضد میکروبی آنتاگونیست رقابتی با سولفونامیدها هستند (۳). پیشنهاد دیگر اثر بر روی دیواره سلولی یا ممبران سلولی است و محققین دیگر اثر آن‌ها را نظیر سورفکتانت‌های کاتیونی توصیف کرده‌اند (۴).

در یک تحقیق بر روی مکانیسم عمل ضد میکروبی این داروها، مهار رشد در برابر *اشرشیاکولی* با غلظت کمتر از

MIC (*تتراکاین* ۰٫۹، *دیوکاین* ۰٫۸، *پروکاین* ۲۸٫۳ و *لیدوکاین* ۱۸٫۶ میلی گرم بر میلی لیتر)، را تا حدی به دلیل مهار تنفس سلولی و کاهش فعالیت دهیدروژناز نسبت داده است (۲۸). بر طبق مطالعه‌ای دیگر، *لیدوکاین* و *پروکاین* زنده مانی سلول‌های *اشرشیاکولی* را به ترتیب از طریق مهار سنتز پروتئین و تغییر DNA و کاهش تولید پروتئین دانسته اند، این نویسندگان اشاره دارند که ممکن است سنتز RNA نیز در غلظت‌های بالاتر *پروکاین* مهار شود (۷۳).

در حالی که اثر باکتری کشی *تتراکاین* و *دیوکاین* بر روی *اشرشیاکولی* به دلیل تغییر در یکپارچگی غشای ممبرانی و آزادسازی اجزای داخل سلولی (یون پتاسیم، پنتوز، فسفات غیر آلی و موادی که در ۲۶۰ نانومتر نشد می‌کنند یعنی اسیدهای نوکلئیک)، می‌باشد، ولی این اثر با *لیدوکاین* و *پروکاین* مشاهده نشد که به اختلافات ساختاری آن‌ها نسبت داده شد. دو بی حس کننده موضعی که اول ذکر شدند خصلت چربی دوستی بیشتری نسبت به دو تای آخر دارند (۲۸).

علاوه بر این، برای *لیدوکاین* مهار رشد باکتری از طریق اثر بر دیواره سلولی و یا غشاء سیتوپلاسمی نیز مطرح و در نظر گرفته شده است. *لیدوکاین* از طریق دیپلاریزاسیون غشای سیتوپلاسمی، پتانسیل غشای باکتریایی را نیز مختل می‌کند (۸۰).

*تتراکاین* همچنین می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله لیز و افزایش نفوذپذیری دیواره سلولی، نشد اجزای داخل سلولی و کاهش فعالیت دهیدروژناز به غشای سلولی *سودومونا آئرورینوزا* آسیب برساند (۸۱).

اطلاعات بیشتر در مورد مکانیسم اثر ترکیبات مختلف با تاثیر آن‌ها بر روی سلول‌های میکروبی در حال رشد و همچنین میکروب‌های ساکن (یعنی در محیطی که رشد را ترغیب نکند و به عبارتی دیگر محلولی با فشار اسمزی نظیر داخل سلول باکتری ولی عاری از مواد مغذی باشد)، حاصل می‌شود.

از انواع عفونت‌ها جداسازی و اثر دارو بر روی آن‌ها بررسی شده است.

۲- این ترکیبات علاوه بر اثرات ضد باکتریایی، خاصیت قارچ کشی و اسپورکشی را نیز به همان خوبی از خود نشان دادند. از میان قارچ‌ها *کاندیدا آلبیکنز* بیشترین مطالعه را به خود اختصاص داده است.

۳- در بین بی حس کننده‌های موضعی مختلف بیشترین مطالعه بر روی لیدوکائین، به دلیل استفاده بیشتر، بوده است.

۴- در برخی مطالعات اثر ضد باکتریایی بی حس کننده‌های موضعی مختلف با هم مقایسه شد. تفاوت‌هایی مشاهده شد که ممکن است به دلایل مختلفی از جمله: ساختار و غلظت دارو، نوع میکروارگانیسم آزمایش شده، مدت زمان در معرض قرار گرفتن میکروارگانیسم و همینطور شرایط مختلف مانند دما باشد.

۵- در ارتباط با خواص ضد میکروبی و ساختمان شیمیایی شاید به توان گفت که زنجیره واسطه آمید یا استر نقش چندانی ندارد ولی مثلاً پروکائین و لیدوکائین که فعالیت ضد باکتریایی کمتری نسبت به تتراکائین و دیبوکائین نشان داده‌اند به دلیل وجود  $\text{NHC}_4\text{H}_9$  روی حلقه بنزن در تتراکائین نسبت به همان جایگاه روی حلقه بنزن در پروکائین می‌باشد. به طور مشابه، می‌توان تفاوت بین دیبوکائین و لیدوکائین را توضیح داد. همچنین روی پروکائین یا دیبوکائین فعالیت ضد باکتریایی ضعیفی را در مقایسه با بویواکائین یا لیدوکائین، از خود نشان داده است که ممکن است مرتبط با تفاوت ساختاری باشد.

۶- علاوه بر این در برخی مطالعات عوامل مختلف از جمله آنتی بیوتیک‌ها، مواد نگهدارنده، مواد مخدر، پروپوفول، سدیم بی کربنات و اپینفرین به داروی بی حس کننده موضعی اضافه شده و نوع تعاملی که بین آنها رخ می‌دهد مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است. حال این عوامل ممکن است فعالیت ضد

اگر داروی بی حس کننده موضعی در محیط عاری از مواد مغذی تاثیری بر میکروب نداشته باشد به این معنی است که ممکن است بر فرآیندهای بیوستتری که در رشد باکتری نقش دارند نیز تاثیری نداشته باشد. در یک گزارش مطالعاتی نشان داده شد که لیدوکائین و پروکائین در تمام غلظت‌های مورد بررسی، هیچ نوع اثری بر روی محیط عاری از مواد غذایی باکتری *اشرشیاکولی* نداشتند. در حالی که تتراکائین و دیبوکائین یک منحنی با ۳ ناحیه مجزا را نشان دادند. در غلظت‌های پایین تر این داروها، یعنی کمتر از MIC (تا  $5 \text{ mg/ml}$  برای تتراکائین و  $5 \text{ mg/ml}$  تا  $2.5$  برای دیبوکائین)، هیچ کدورت و تاثیری بر کشت نداشتند. در قسمت دوم منحنی، یک تغییر کوچک در غلظت، باعث تغییرات قابل توجهی در کدورت شد. به دنبال این قسمت از منحنی، یک قسمت صاف (به مدت چند ساعت)، در غلظت‌های بالاتر بی حس کننده‌های موضعی (تتراکائین با بیشتر از  $20 \text{ mg/ml}$  و دیبوکائین با بیشتر از  $10 \text{ mg/ml}$ )، ملاحظه شد (۲۹).

چنین تغییراتی در سوسپانسیون سلول‌های باکتریایی برای برخی مواد ضد میکروبی دیگر نیز رخ داده است و آن را به تغییرات در ضریب شکست سلول‌های باکتریایی به دنبال جذب سطحی آن (۸۲) و اثر بر دیواره سلولی مرتبط دانسته‌اند (۸۳).

### نتیجه گیری کلی

بر اساس آنچه ذکر شد، بی حس کننده‌های موضعی علاوه بر کنترل درد، می‌توانند به عنوان عوامل ضد میکروب کاربرد داشته باشند. نتیجه مطالعات مختلف اثرات ضد میکروبی بی حس کننده‌ها بر روی انواع میکروارگانیسم‌ها در چند قسمت خلاصه می‌شود.

۱- بیشترین باکتری مورد مطالعه باکتری‌های گرم منفی *اشرشیاکولی* و *سودومونا آئروژینوزا* و باکتری گرم مثبت *استافیلوکوکوس اورئوس* می‌باشند. برخی سویه استاندارد بوده و از مراکز کلکسیونی تهیه شده‌اند و برخی

تشخیصی از جمله بیوپسی بافت، نمونه کشت سوآپ چشمی و نمونه‌های مایع برونش، و موارد مشابه، باید احتیاط کرد. در غیر این صورت ممکن است منجر به نتایج منفی کاذب یا بازده کشت کمتر از حد واقعی شود.

۹- به دلیل فعالیت‌های ضد باکتریایی، برخی بی حس کننده‌های موضعی را می‌توان در کلینیک و مراکز درمانی برای پیشگیری از عفونت‌های محل جراحی استفاده کرد.

میکروبی بی حس کننده‌ها را از طریق اثر هم افزایی یا آنتاگونیستی تحت تاثیر قرار دهند.

۷- مطالعات در مورد مکانیسم ضد میکروبی بی حس کننده‌ها حاکی از اختلال در غشای باکتری باکتری و مهار فعالیت‌های آنزیمی متصل به آن، مهار سنتز دیواره سلولی، اختلال در تنفس سلولی، تغییر در سنتز DNA، لیز شدن پروتوپلاست‌ها، تغییر در نفوذپذیری و نشت اجزای داخل سلولی، تغییرات فرا ساختاری است.

۸- با توجه به موارد گفته شده، در کاربرد بی حس کننده‌های موضعی این نکته مهم است که قبل از اقدامات

## References

- 1-Dranser K. Local Anesthetics. In: Katzung BG, Vanderah TW. Basic and Clinical Pharmacology. 15 th ed. MC Graw Hill. 2021
- 2-Murphy J T, Allen H F, Mangiaracine AB, (1955) Preparation, sterilization, and preservation of ophthalmic solutions"experimental studies and a practical method. Arch Ophthalmol 53: 63-78.
- 3-Conte BA, Laforet EG (1962) The role of the topically anaesthetics agents in modifying bacteriological data obtained by bronchoscopy. New Eng J Med 267:957-960.
- 4-Silva MT, Sousa JCF, Polonia JJ, Macedo PM (1979) Effect of local anaesthetics on bacterial cells. J Bact 137:461-468.
5. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP (2008) Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. Surg Infect 9:205–213.
- 6-Razavi M, Fazly Bazzaz BS (2019) A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics, Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 38:991-1002.
- 7- Park KK, Sharon VR (2017) A review of local anesthetics: minimizing risk and side effects in cutaneous surgery. Dermatol Surg 43:173–187.
- 8- Jung RM, Rybak MA, Milner PT et al (2017) Local anesthetics and advances in their administration: an overview. J Pre-Clin Clin Res 11:94–101.
- 9- Keld DB, Hein L, Dalgaard M, Krogh L, Rodt SA (2000) The incidence of transient neurologic symptoms (TNS). Acta Anaesthesiol Scand. 44: 285-290.
- 10-Ghaemi M, Ansari M, Mohammadi S (2006) Comparison of the sensory-motor block effects of low dose hyperbaric bupivacaine and lidocaine in anorectal surgery with spinal anesthesia, J Advance Med Biomed Res 14:1-5.
- 11-Adler DMT, Damborg P, Verwilghen DR (2017) The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: An investigation of 40 bacterial isolates, The Veterinary Journal. 223: 27-31.
- 12-45. Rota S, Akcabay M, Emektas G et al (1993) Antibacterial activity of bupivacaine. Gazi Tip Dergisi 4:69–71.
13. Pere P, Lindgren L, Vaara M (1999) Poor antibacterial effect of ropivacaine: comparison with bupivacaine. Anesthesiology 91:884–886.
14. Grimmond TR, Brownridge P (1986) Antimicrobial activity of bupivacaine and pethidine. Anaesth Intensive Care 14:418–420.
- 15- Rosenberg PH, Renkonen OV (1985) Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. Anesthesiology 62:178–179.
- 16- Sakuragi T, Ishino H, Dan K (1998) Bactericidal activity of preservative-free bupivacaine on microorganisms in the human skin flora, Acta Anaesthesiol Scand. 42:1096-9.
- 17- Sakuragi T, Ishino H, Dan K (1997) Bactericidal activity of 0.5% bupivacaine with preservatives on microorganisms in the human skin flora. Reg Anesth 22:178–184.

- 18- Aydin ON, Eyigor M, Aydin N (2001) Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* 18:687-694.
- 19- Hodson M, Gajraj R, Scott NB (1999) A comparison of the antibacterial activity of levobupivacaine vs. bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection. *Anaesthesia* 54:699-702.
- 21- Morrow ME, Berry CW (1988) Antimicrobial properties of topical anesthetic liquids containing lidocaine or benzocaine. *Anesth Prog* 35:9-13.
- 22- Lagan G, McLure H (2004) Review of local anaesthetic agents. *Curr Anaesth Crit Care* 15:247-254.
- 23- Kerenyi M, Batai R, Juhasz V et al (2004) Lidocaine/prilocaine cream (EMLA) has antibacterial effect in vitro. *J Hosp Infect* 55:75-76.
- 24- Batai I, Bogar L, Juhasz V et al (2009) A comparison of the antimicrobial property of lidocaine/prilocaine cream (EMLA®) and an alcohol-based disinfectant on intact human skin flora. *Anesth Analg* 108:666-668.
- 25- Berg JO, Mössner BK, Skov MN et al (2006) Antibacterial properties of EMLA® and lidocaine in wound tissue biopsies for culturing. *Wound Repair Regen* 14:581-525.
- 26- Meyler's, (2016) Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition).
- 27- Fazly Bazaz BS, Salt WG (1983) Local anaesthetics as antimicrobial agents: structure-action considerations. *Microbios* 37:45-64.
- 28- Fazly Bazaz BS, Salt WG (1983) Local anaesthetics as antibacterial agents: effects on cellular respiration and the leakage of cytoplasmic constituents. *Microbios* 37:139-149.
- 29- Fazly Bazaz BS, Salt W (1983) Local anaesthetics induced turbidity increases: implications of interactions with intact bacterial cells and with subcellular fractions. *Microbios* 36:135-147.
- 30- Beckett A, Patki SJ, Robinson AE (1959) The interaction of phenolic compounds with bacteria, II. The effect of various substances on the interaction of hexylresorcinol with *Escherichia coli*, *J Pharm Pharmacol*. 11:367-373
- 31- Hugo WB, Longwort AR (1964) some aspects of the mode of action of chlohexidine. *J Pharm Pharmacol*. 16:655-662.
- 32- Batai I, Kerenyi M, Falvai J et al (2002) Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride. *Anesth Analg* 94:729-731.
- 33- Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS (2010) Lidocaine: The origin of a modern local anesthetic, *Anesthesiology*. 113:1433-1437.
- 34- Neuwersch S, Kostenberger M, Sorschag S, Ilias W, Likar R (2017) Antimicrobial activity of lidocaine, Bupivacaine, mepivacaine and ropivacaine on *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, *The Open Pain Journal*. 10:1-4.
- 35- Kim S, Toma H, Midha N et al (2010) Antibiotic resistance of conjunctiva and nasopharynx evaluation study: a prospective study of patients undergoing intravitreal injection. *Ophthalmology* 117:2372-2378.
- 36- Tustin A, Kim SJ, Chomsky A et al (2014) Antibacterial properties of 2% lidocaine and reduced rate of endophthalmitis after intravitreal injection. *Retina* 34:935-942.
- 37- Tabacov I, Tsatsova V (1970) The antibacterial effect of a chlorhexidine-lidocaine jelly upon the flora of the anterior male urethra. *Int Urol Nephrol* 2:199-202.
- 38- Yang H, Guo X, Chen X et al (2013) Study on antibacterial effect of lidocaine. *Chinese J Androl* 27:14-16.
- 39- Srisatjaluk RL, Klongnoi B, Wongsirichat N (2016) Antimicrobial effect of topical local anesthetic spray on oral microflora. *J Dent Anesth Pain Med* 16:17-24.
- 40- Aldous WK, Jensen R, Sieck BM (1998) Cocaine and lidocaine with phenylephrine as topical anesthetics: antimicrobial activity against common nasal pathogens. *Ear Nose Throat J* 77:554-557.
- 41- Chandan SS, Faoagali J, Wainwright CE (2005) Sensitivity of respiratory bacteria to lignocaine. *Pathology* 37:305-307.
- 42- Feldman JM, Chapin-RRoberison K, Tumer J (1994) Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth* 19:43-47.
- 43- Begec Z, Gulhas N, Toprak HI et al (2007) Comparison of the antibacterial activity of lidocaine 1% versus alkalized lidocaine in vitro. *Curr Ther Res Clin Exp* 68:242-248.
- 44- Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F et al (2000) Antifungal activity of local anesthetics against *Candida* species. *Infect Dis Obstet Gynecol* 8:124-137.

- 45- Rodrigues A, Pina-Vaz C, Mardh P et al (2000) Inhibition of germ tube formation by *Candida albicans* by local anesthetics: an effect related to ionic channel blockade. *Curr Microbiol* 40:145–148.
- 46- Rodrigues AG, Araujo R, Pina-Vaz C (2006) Interaction of local anaesthetics with other antifungal agents against pathogenic aspergillus. *Int J Antimicrob Agents* 27:339–343.
- 47- Sakuragi T, Ishino H, Dan K (1996) Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth* 21:239–242
- 48- Pal Sh, Sayana A, Joshi A, Juyal D (2019) *Staphylococcus aureus*: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand, *J Family Med Prim Care*. 8: 3600–3606.
- 49- Filsoufi F, Castillo J, Rahmanian P et al (2009) Epidemiology of deep sternal wound infection in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23:488–494.
- 50- Parr AM, Zoutman DE, Davidson JSD (1999) Antimicrobial activity of lidocaine against bacteria associated with nosocomial wound infection. *Ann Plast Surg* 43:239–245.
- 51- Lu CW, Lin TY, Shieh JS et al (2014) Antimicrobial effect of continuous lidocaine infusion in a *Staphylococcus aureus*-induced wound infection in a mouse model. *Ann Plast Surg* 73:598–601.
- 52- Allison C Scully, James R Boynton (2017) Antibiotics and Local Anesthetics: Drug Considerations for the Child Patient, *J Mich Dent Assoc* 99:36–41, 71.
- 53- Rodrigues AG, Araujo R, Pina-Vaz C (2006) Interaction of local anaesthetics with other antifungal agents against pathogenic aspergillus. *Int J Antimicrob Agents* 27:339–343.
- 54- Ton That V, Nguyen S, Poon D et al (2010) Bioluminescent lux gene biosensors in oral *streptococci*: determination of complementary antimicrobial activity of minocycline hydrochloride with the anesthetic lidocaine/prilocaine or the antiseptic chlorhexidine. In *Periodontitis: symptoms, treatment and prevention*. Nova Science Publishers, Inc, p 141–165.
- 55- Barza M, Ernst C, Baum J et al (1974) Effect of lidocaine on the antibacterial activity of seven antibiotics. *Arch Ophthalmol* 92:514–515.
- 56- Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR (2012) Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta analysis of randomized trials, *Pain* 153:784–793.
- 57- Sevgi Kesici, Mehmet Demirci, Ugur Kesici (2020) Antimicrobial effects of fentanyl and bupivacaine: an in vitro study, *Brazilian Journal of Anesthesiology* 70:357–363.
- 58- Pirbudak L, Karsligil T, Zer Y et al (2005) Antibacterial effect of bupivacaine and ropivacaine; effect of adjuvant drugs. *Pain Clin* 17:73–80.
- 59- Feldman JM, Chapin-Robertson K, Turner J (1994) Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth* 19:43–47.
- 60- Kampe S, Poetter C, Buzello S et al (2003) Ropivacaine 0.1% with sufentanil 1 microg/mL inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus*. *Anesth Analg* 97:409–411.
- 61- Guillier M, Boselli E, Bouvet L et al (2007) Levobupivacaine hydrochloride and sufentanil have no antimicrobial effect at 25°C in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 24:634–639.
- 62- Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Vo Van JM et al (2004) Sufentanil modifies the antibacterial activity of bupivacaine and ropivacaine. *Can J Anesth* 51:911–914.
- 63- Yagiela JA (1995) Vasoconstrictor agents for local anesthesia. *Anesth Prog* 42:116–120.
- 64- Ugur Kesici, Mehmet Demirci, Sevgi Kesici (2019) Antimicrobial effects of local anaesthetics, *Int Wound* 16:1029–1033.
- 65- Won Keun S, Hyang Joon P, You Chan K et al (2000) The antimicrobial effects of lidocaine and epinephrine. *Korean J Dermatol* 38:635–642.
- 66- Stratford AF, Zoutman DE, Davidson JS (2002) Effect of lidocaine and epinephrine on *Staphylococcus aureus* in a guinea pig model of surgical wound infection. *Plast Reconstr Surg* 110:1275–1279.
- 67- Sculley PD, Dunley RE (1980) Antimicrobial activity of a lidocaine preparation. *Anesth Prog* 27:21–23.
- 68- Gajraj RJ, Hodson MJ, Gillespie JA et al (1998) Antibacterial activity of lidocaine in mixtures with Diprivan. *Br J Anaesth* 81:444–448.
- 69- Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A et al (2016) Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2: Cd007874
- 70- Sakuragi T, Yanagisawa K, Shirai Y et al (1999) Growth of *Escherichia coli* in propofol, lidocaine, and mixtures of propofol and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:476–479.
- 71- Wachowski I, Jolly DT, Hrazdil J et al (1999) The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine. *Anesth Analg* 88:209–212.

- 72- Driver R, Granus V, Yassa Y (1998) Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by propofol/lidocaine admixture. *Anesth Analg* 86:166S.
- 73- Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L et al (1998) Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesth Analg* 86:341-347.
- 74- Snyders SP, James MFM (2008) Alkalinisation does not enhance the antimicrobial properties of local anaesthetic solutions. *S Afr J Anaesth Analg* 14:25-28.
- 75- Thompson KD, Welykyj S, Massa MC (1993) Antibacterial activity of lidocaine in combination with a bicarbonate buffer. *J Dermatol Surg Oncol* 19:216-220.
- 76- Begeç Z, Gülhaş N, Toprak HI et al (2007) Antibacterial effectiveness of alkalized ropivacaine and bupivacaine. *Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dernegi Dergisi* 35:11-15.
- 77- Pelz K, Wiedmann-Al-Ahmad M, Bogdan C et al (2008) Analysis of the antimicrobial activity of local anaesthetics used for dental analgesia. *J Med Microbiol* 57:88-94.
- 78- Wimberley N, Willey S, Sullivan N et al (1979) Antibacterial properties of lidocaine. *Chest* 76:37-40.
- 79- Schmidt RM, Rosenkranz HS (1970) Antimicrobial activity of local anesthetics: lidocaine and procaine. *J Infect Dis* 121:597-607.
- 80- Ohsuka S, Ohta M, Masuda K et al (1994) Lidocaine hydrochloride and acetylsalicylate kill bacteria by disrupting the bacterial membrane potential in different ways. *Microbiol Immunol* 38:429-434.
- 81- Leung Y, Rawal B (1977) Mechanism of action of tetracaine hydrochloride against *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 136:679-683.
- 82- Salt W, Wiseman D (1970) The effect of magnesium ions and Tris-buffer on the uptake of cetyl trimethyl ammonium bromide by *Escherichia coli*. *J Pharm Pharmacol* 22:767-773.
- 83- Lamikanara A, Allwood M (1977) Effect of polyoxyalkylphenols on the optical density of *Staphylococcus aureus*. *J Appl Bacteriol* 42:387-392.

۲۰- ایران فارما (درسنامه جامع داروهای رسمی ایران) ۱۳۸۶ ویراست دوم دکتر سعید شهرآز، دکتر طاهره غازیانی



## Review Article

### Another look at local anesthetics: An overview of antimicrobial properties

Received: 17/01/2022 - Accepted: 07/05/2022

Reza Kazari <sup>1</sup>  
Bibi Marjan Razavi <sup>2</sup>  
Zeinab Amiri Tehranizadeh <sup>3</sup>  
Bibi Sedigheh Fazly Bazzaz <sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Mashhad University of Medical Sciences

<sup>2</sup> Department of Pharmacodynamics and Toxicology, Mashhad Faculty of Pharmacy

<sup>3</sup> Department of Medicinal Chemistry, Mashhad University of Medical Sciences

<sup>4</sup> Mashhad University of Medical Sciences

Email: fazlis@mums.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** Loss of sensation in the part of the body is called local anesthesia. Local anesthetics (LAs) can treat pain in specific areas of the body by blocking sodium channels. They have also been introduced in several studies as antimicrobial agents. In the present study, special attention has been paid to their role as antimicrobial agents and their effects in treatment.

By means of several databases, related key words for antimicrobial agents were searched until the end of 2021. Initially, by restricting the search, unrelated and duplicate studies were eliminated, and after reviewing the appropriate abstracts and complete texts, they were appended to the present study.

This study is focusing on the antimicrobial application of LAs, their interfering with various agents in combination with them, the mechanism of action, and the structural dependence on the antimicrobial effects. The following results have been perceived:

- 1- Structure, concentration, duration of exposure, type of microorganism and temperature affect the antimicrobial activity.
2. Compounds such as opioids, antibiotics, etc. can be combined with them and affect the antimicrobial properties.
- 3- Lidocaine has been studied the most and has been effective in prevention and treatment.
- 4- Due to their antimicrobial activity, they can be used in the clinic to prevent infection at the surgical site.

**Key words:** Local Anesthetic, Lidocaine, Anti Bacterial, Bupivacaine, Anti Fungal

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.