

مطالعه اثرات احتمالی ناشی از بیهوشی کوتاه مدت و بلند مدت کتامین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک قشر مخ

مهسا جلیلپور اقدم

دستیار تخصصی بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

علی ملکی جمشید

کارشناس ارشد آناتومی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دپارتمان نوروساینس

Studying the possible effects of short-term and long-term ketamine anesthesia on the histopathological changes of the cerebral cortex

Mahsa Jalilpour Aghdam

Specialized Assistant in Anesthesia and Special Care, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences

Ali Malaki Jamshid

Senior Anatomy Expert, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Department of Neuroscience

ABSTRACT

Introduction: Ketamine is one of the most common drugs that weaken the central nervous system and alertness, and it is essential to know its side effects.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the effects of short-term and long-term anesthesia of ketamine on the histopathological changes of the cerebral cortex in rat infants.

Materials and methods: This study was conducted on 15 female rats (3 groups of 5 including the control group, the long-term anesthesia group with ketamine, and the short-term and repeated anesthesia group (with ketamine)). Then the histopathological changes of the cerebral cortex were analyzed by IHC immunohistochemistry method. SPSS software was used to compare the data.

Findings: The findings of our study showed that no changes were observed in the brain tissue and different layers in the samples of the control group, and the order and coherence of the brain tissue was reported to be completely clear and normal. There is no significant change in the short-term and long-term dose groups of ketamine, compared to the control group, and only the number of microglia cells was lower than the control group.

Discussion and conclusion: Ketamine reduces the number of microglia cells both in the short term and in the long term, and investigating the cause requires biochemical studies, free radicals and other effective factors that play a role in cell apoptosis. Although memory and learning were not examined in our study, the findings of our study did not show drastic changes in the tissue. However, a more detailed examination of the changes in the biochemical and behavioral changes of the mice needs a more detailed examination in subsequent studies to address all aspects of the effect of ketamine on the brain.

Keywords: ketamine, cerebral cortex, histopathological changes, complications

چکیده

مقدمه: کتامین یکی از رایج‌ترین داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی و هوشیاری است و شناخت عوارض آن ضروری است.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثرات بی‌حسی کوتاه مدت و بلندمدت کتامین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک قشر مغز در نوزادان موش صحرایی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۱۵ موش صحرایی ماده (۳ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل، گروه بیهوش طولانی مدت با کتامین و گروه بیهوشی کوتاه مدت و مکرر (با کتامین) انجام شد. سپس تغییرات هیستوپاتولوژیک قشر مغز با روش IHC ایمنوهیستوشیمی ثبت شد. برای مقایسه داده‌ها از نرم‌افزار spss استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌های مطالعه ما نشان داد که در نمونه‌های گروه کنترل هیچ‌گونه تغییری در بافت مغز و لایه‌های مختلف مشاهده نشد و نظم و انسجام بافت مغز کاملاً واضح و طبیعی گزارش شد. تغییر معنی‌داری در گروه دوز کوتاه مدت و بلند مدت کتامین وجود ندارد، در مقایسه با گروه کنترل، و تنها تعداد سلول‌های میکروگلیا کمتر از گروه کنترل بود.

بحث و نتیجه‌گیری: کتامین هم در کوتاه مدت و هم در درازمدت باعث کاهش تعداد سلول‌های میکروگلیا می‌شود و بررسی علت آن نیز مستلزم انجام مطالعات بیوشیمیایی است، بررسی رادیکال‌های آزاد و سایر عوامل مؤثر که در آپوپتوز سلول‌ها نقش دارد. هرچند در مطالعه ما حافظه و یادگیری مورد بررسی قرار نگرفت اما یافته‌های مطالعه ما تغییرات فاحشی در بافت را نشان نداد. هر چند بررسی دقیق‌تر تغییرات تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری موش‌ها نیاز به بررسی دقیق‌تر در مطالعات بعدی دارد تا به تمام جوانب تاثیر کتامین بر مغز پرداخت.

کل‌واژگان: کتامین، قشر مغز، تغییرات هیستوپاتولوژیک، عوارض

مقدمه

بیهوشی عمومی یک کمای القا شده مطابق اصول طبی و از دست دادن رفلکس‌های محافظتی در نتیجه تجویز یک یا تعداد بیشتری عامل بیهوشی است (۱). اگرچه یونانیان باستان از معجون‌های بی‌حاصل و عصاره خشخاش برای از بین بردن درد جراحی استفاده می‌کردند اما خاستگاه بیهوشی امروز به اواخر قرن ۱۸ برمی‌گردد (۲). بیهوشی عمومی ممکن است برای مغز در حال رشد اثر توکسیک داشته باشد که به صورت افزایش سلول‌های آپوپتوتیک، اختلال نورون‌ز و التهاب سلول‌های عصبی بروز می‌کند (۳). اخیراً نشان داده شده که مواجهه مغز در حال تکامل در طول دوره‌های سیناپتوژنز با داروهایی که رسپتورهای گلوتامات NMDA یا داروهایی که گیرنده‌های GABA را تحریک می‌کنند می‌تواند نورودژنره شدن آپوپتوتیک گسترده القا کند. همه عوامل بیهوشی معمولاً هریک از دو خاصیت بلوک کننده رسپتور NMDA یا افزایش دهنده رسپتور GABA را دارند (۴).

کتامین مشتق از فن سیکلیدین و تا حدودی محلول در آب و بسیار محلول در چربی است و در سال ۱۹۶۵ میلادی برای مصرف بالینی معرفی شد و به دلیل ایجاد اثر ضد دردی قابل توجه، از اکثر هوشبرهای داخل وریدی دیگر متفاوت

است (۲) استفاده از کتامین برای ایجاد بی‌دردی به صورت موضعی یا سیستمیک در دو دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است. کتامین یک داروی محبوب برای سوءمصرف در جمعیت‌های مختلف از جمله در بین زنان باردار در غرب (۵) و جنوب آسیا است (۶). تا ۲٪ از زنان باردار به علت مشکلات مربوط به حاملگی خود یا سایر بیماری‌ها نیاز به عمل جراحی دارند و کتامین یک انتخاب رایج است. این تعداد در حال افزایش است بخشی به علت جراحی‌های لاپاروسکپی و جراحی‌های مربوط به جنین، و علاوه بر این جراحی‌های کوچک در دوران بارداری به طور افزاینده‌ای گسترش یافته است (۷). بنابراین دانستن خطرات استفاده از داروهای بیهوشی مثل کتامین برای جنین ضروری به نظر می‌رسد. آپوپتوز سلول‌های عصبی و نوروتوکسیسیته ناشی از کتامین با میتوکندری مرتبط است (۸). با این حال مکانیسم توکسیسیته کتامین روی جنین موش صحرایی (رت) هنوز مشخص نیست ولی گزارش‌های اخیر نشان داده است که دوز بالای کتامین می‌تواند تولید ROS^۱ در نورون‌ها را تحریک کند (۹). ROS نقش مهمی را در برنامه‌های مختلف سلول ایفا می‌کند (۱۰). کتامین عمدتاً در سه وضعیت بالینی زیر برای بی‌دردی مورد مطالعه قرار گرفته است (۵ و ۶):

1. Reactive oxygen species

درمان درد در مراقبت‌های پس از بیهوشی با دوزهای کمتر از دوز بیهوشی انجام شده‌اند و اغلب این مطالعات نشان دهنده نقش مثبت کتامین بوده و استفاده از آن را به ویژه در موارد ذکر شده توصیه می‌کنند.

برای استفاده از کتامین در مورد بی‌دردی کنترل شده توسط بیمار مطالعات انجام شده محدود است و نیاز به مطالعات بیشتری است (۵ و ۶ و ۷). کتامین عمده اثرات خود را با آنتاگونیسم غیررقابتی گیرنده NMDA گلوتامات با اتصال به محل فن سیکلیدین اعمال می‌کند. کتامین از معدود داروهای بیهوشی است که هر سه جزء مورد نیاز بیهوشی مطلوب (بی‌دردی، بی‌حرکتی، فراموشی) را فراهم می‌سازد. کتامین پاسخ مرکزی به افزایش کربن دی‌اکسید را سرکوب نمی‌کند، رفلکس‌های حلقی-حنجره‌ای را معمولاً حفظ کرده و موجب برونکودیلاسیون می‌شود. در بیهوشی با کتامین تون عضلات اسکلتی و ترشحات مجاری هوایی افزایش می‌یابد (۵ و ۸). کتامین از طریق کبد متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های آن فعال هستند. کتامین دارای دو نیمه عمر است. در فاز اول (فاز آلفا) که به دنبال تزریق وریدی کتامین حدود ۴۵ دقیقه به طول می‌انجامد نیمه عمر ۱۰ تا ۱۵ دقیقه دارد و در فاز بعدی (فاز بتا) نیمه عمر ۲.۵ تا ۳ ساعت دارد (۵ و ۶). اثرات کتامین وابسته به دوز است، در غلظت‌های پایین سرمی اثرات ضد دردی آن ظاهر می‌شود و در غلظت‌های بالاتر اثرات بیهوشی آن ظاهر می‌شود (۵ و ۹).

کتامین آنتاگونیست گیرنده NMDA نوروترانسمیتر گلوتامات است و عمده اثرات فارماکودینامیک خود را از این طریق اعمال می‌کند. با این حال کتامین بر بسیاری دیگر از گیرنده‌ها نیز اثر می‌گذارد. به طور مثال بر گیرنده‌های اوپیویدی در مغز، نخاع و اعصاب محیطی متصل می‌شود و حداقل بخشی از اثرات ضد درد آن را منتسب به این امر می‌دانند. کتامین همچنین بر گیرنده‌های غیر رقابتی NMDA گلوتامات کولینرژیک نیکوتینی و موسکارینی نیز تأثیر می‌گذارد (۷ و ۹ و ۱۰). تحریک گیرنده NMDA فاکتور اساسی در بقای نورونی در طول تکامل است و مهار فعالیت آن با استفاده از آنتاگونیست‌هایش منجر به افزایش مرگ سلولی می‌شود.

استفاده از آنتاگونیست‌های NMDA به تنهایی یا همراه

بی‌دردی حین اعمال جراحی: مطالعات زیادی به بررسی اثرات کتامین سیستمیک (با دوز پایین‌تر از دوز بیهوشی) یا کتامین موضعی در کاهش درد ناشی از اعمال جراحی مختلف (از ختنه تا اعمال جراحی بزرگ شکمی) پرداخته‌اند. در اغلب این مطالعات کتامین سیستمیک (با دوز پایین‌تر از دوز بیهوشی) همراه با دوزهای پایین داروهای آرامبخش و مخدر مورد استفاده قرار گرفته است. هرچند در اغلب مطالعات کتامین در کاهش درد ناشی از اعمال جراحی مؤثر نشان داده شده است ولی کوچک بودن این مطالعات و دشوار بودن انجام متآنالیز (به دلیل استفاده از پروتکل‌های مختلف تجویز کتامین و داروهای همراه مورد استفاده) موجب پایین بودن سطح شواهد مفید بودن کتامین در ایجاد بی‌دردی حین انجام اعمال جراحی شده و نقش آن را همچنان مبهم باقی گذاشته است (۵).

بی‌دردی حین بی‌حسی موضعی: کتامین سیستمیک سال‌ها است (با دوز پایین‌تر از دوز بیهوشی) به طور معمول در بخش‌های مراقبت ویژه ICU برای ایجاد بی‌دردی برای انجام اعمال دردناک مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر مطالعاتی به نقش کتامین به عنوان یک داروی بی‌حسی موضعی پرداخته‌اند. این مطالعات بسیار محدود هستند و سطح شواهد استفاده از کتامین به عنوان داروی بی‌حسی موضعی پایین است (۵).

در درمان درد در مراقبت‌های پس از بیهوشی: هنگامی که کتامین در همراهی با اوپیویدها مورد استفاده قرار می‌گیرد اثرات سینرژیک در کاهش میزان درد مشاهده می‌شود. این سینرژی احتمالاً به دلیل اثر متفاوت اوپیویدها (پیش‌سیناپسی) و گیرنده NMDA (پس‌سیناپسی) است. به طور کلی کتامین در مواردی که درد بیمار به میزان بسیار زیاد اوپیوید برای کنترل احتیاج دارد (مثلاً در پی اعمال جراحی شکم و قفسه سینه) و مواردی که درد بیمار به سختی کنترل می‌شود (مثلاً بیماران سرطانی که نسبت به اوپیویدها تحمل پیدا کرده‌اند یا درد نوروپاتیک مزمن بعد از جراحی) توصیه می‌شود.

کتامین همچنین برای بی‌دردی کنترل شده توسط بیمار PCA به صورت محدود مورد استفاده آزمایشگاهی قرار گرفته است (۵). مطالعات زیادی در مورد استفاده از کتامین در

روان‌آشفستگی، احساس غوطه‌ور شدن، احساس غیر واقعی بودن دنیای اطراف و دیدن رویاهای واضح و خطاهای ادراکی و بینایی است.

در دوزهای بالا و قبل از بیهوشی کامل کتامین حس انفکاک شدید از دنیا اطراف ایجاد می‌کند که به کاف-چاله^۵ معروف است (۱۵). شایع‌ترین عارضه جانبی کتامین پدیده اورژانس^۶ است (۹ و ۱۰). این پدیده در ۱۵٪ بیماران رخ می‌دهد و تقریباً همیشه خفیف است. بیماران با رویاهای واضح ناخوشایند یا توهم بیدار می‌شوند. بعضی بیماران تا چند روز پس از تجویز دچار کابوس‌های شبانه می‌شوند. کمتر از ۱ تا ۲ درصد از بیماران دچار بی‌قراری شدید اورژانسی می‌شوند که این مورد در خانم‌ها، نوجوانان، بزرگسالان و افرادی که سابقه مشکلات روان‌پزشکی داشته‌اند بیشتر است. بعضی مطالعات نشان داده است که تجویز بنزودیازپین‌ها قبل یا همزمان با تجویز کتامین از شیوع این پدیده می‌کاهد (۶ و ۸ و ۹). سایر عوارض جانبی کتامین شامل آپنه موقت، لارنگواسپاسم و استفراغ است. اگرچه این عوارض ناشایع هستند ولی به دنبال تجویز وریدی سریع دوزهای بالای کتامین بیشتر رخ می‌دهند (۵ و ۷ و ۹). تجویز آهسته دارو با سرعت نیم میلی‌گرم/کیلوگرم/دقیقه می‌تواند از شیوع این عوارض بکاهد (۹). کتامین موجب افزایش ترشحات تراش‌های-برونشی و بزاقی می‌شود. در کودکان کم‌سن و بیمارانی که تحت معاینه راه هوایی قرار می‌گیرند پیش‌درمانی با داروهای آنتی‌کولینرژیک ۱۰ دقیقه قبل از تجویز کتامین می‌تواند سودمند باشد (۹ و ۱۶). تهوع و استفراغ پس از به هوش آمدن نیز به طور شایع دیده می‌شود ولی عموماً کوتاه مدت است و به خوبی به داروهای ضد استفراغ جواب می‌دهد (۹). بخش عملکردی قشر مغز لایه نازکی از نورون‌های مفروش‌کننده سطح همه چین و شکنج‌های مخ را تشکیل می‌دهد. لایه مذکور که ضخامتی حدود ۲-۵ میلی‌متر دارد دارای سطح کلی متر مربع است. کل قشر مغز صد بیلیون نورون دارد. بیشتر نورون‌ها از ۳ نوع زیرند: دانه‌دار، دوکی شکل و هرمی شکل.

الف) ارتباطات آناتومیک و عملکردی قشر با تالاموس و دیگر

آنتاگونیست‌های GABA منجر به نورودژنراسیون در مغز در حال تکامل نوزادان موش صحرایی هفت روزه می‌شود اگرچه تجویز تک‌دوز MKM^۱ به عنوان دیگر آنتاگونیست گیرنده NMDA باعث نورودژنراسیون مغزی می‌شود اما استفاده از دوزهای مختلف کتامین منجر به نوروتوکسیسیته می‌گردد (۱۱).

تحریک گیرنده NMDA فاکتور اساسی در بقای نورونی در طول تکامل است و مهار فعالیت آن منجر به مسمومیت می‌شود (۱۲). یافته‌های اخیر نشان می‌دهد تجویز این دارو در طول دوران سیناپتوژنز منجر به آپوپتوزیس نورونی گسترده در مغز موش‌های صحرایی نابالغ می‌شود (۱۳).

نورودژنراسیون القا شده توسط کتامین ممکن است به دلیل افزایش بیان گیرنده‌های NMDA و نتیجه تحریک سیستم گلوتاماترژیک باشد یا اینکه متابولیت‌های کتامین باعث افزایش ترشح هیدروکوتینون سمی شده باشد (۱۴). کتامین از راه‌های مختلف وریدی، عضلانی، خوراکی و داخل بینی قابل تجویز است. راه داخل بینی علاوه بر سهولت مصرف و عدم نیاز به تجهیزات استریل فراهمی زیستی^۲ نسبتاً مناسبی (حدود ۵۰٪ دوز وریدی) دارد.

مطالعات متعددی بی‌خطر بودن کتامین داخل بینی و عدم ایجاد آرامبخشی^۳ یا انفکاک^۴ در صورت استفاده از دوزهای پایین آن را نشان داده‌اند (۵ و ۶ و ۷). القای بیهوشی در انسان توسط کتامین ۱ تا ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم به صورت وریدی یا ۴ تا ۶ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی قابل حصول است. حالت کاتالپتیک ویژه‌ای که پس از یک دوز القایی کتامین دیده می‌شود از آنجا که چشم‌های بیمار با یک نیست‌گموس آهسته باز می‌ماند به نام بیهوشی انفکاک‌کی شناخته می‌شود. کتامین برخلاف هوشبرهای داخل وریدی گشادکننده عروق مغزی است که جریان خون مغزی را افزایش می‌دهد، به این دلیل کتامین به طور معمول در مبتلایان به بیماری درون جمجمه‌ای به ویژه افزایش فشار درون جمجمه‌ای مورد استفاده قرار نمی‌گیرد (۲). آثار کوتاه مدت کتامین شامل توهم، احساس انفکاک از خود و دنیای اطراف، تغییر درک از وضعیت فیزیکی بدن، خوددگربینی،

⁵ K_HOLE

⁶ . emergent phenomenon

² . bioavailability

³ . sedation

⁴ . dissociation

مراکز پایین‌تر.

همه مناطق قشر مغز دارای ارتباطات گسترده و ابران و اوران با ساختارهای عمقی‌تر مغزند. در این مورد تأکید بر رابطه بین قشر مغز و تالاموس مهم است. وقتی تالاموس و قشر آسیب ببینند، آسیب وارده به عملکرد مغزی بیشتر از آسیب قشر به تنهایی است؛ زیرا تحریک تالاموسی قشر برای تمامی فعالیت‌های قشری ضروری است (۱۴).

اعمال مناطق خاص قشری: مناطق مختلف قشری دارای اعمال جداگانه‌ای هستند. مناطق ارتباطی به طور همزمان سیگنال‌ها را از مناطق مختلف حسی و حرکتی و زیر قشری دریافت و آنها را تجزیه و تحلیل می‌کنند. مناطق ارتباطی مهم عبارتند از:

(۱) منطقه ارتباطی آهیانه‌ای-پس سری گیجگاهی که وظایف، تجزیه و تحلیل مختصات فضایی بدن، منطقه ورنیکه برای درک زبان، وجود شکنج زاویه‌ای برای پردازش اولیه زبان بصری و منطقه نامگذاری اشیاء

(۲) منطقه ارتباطی پروفرونال که در ارتباط نزدیک با قشر حرکتی برای طراحی الگوهای پیچیده و توالی حرکات عمل می‌کند و همچنین برای انتقال فرآیندهای فکری مغز ضروری است. این منطقه اغلب به عنوان مهم‌ترین منطقه برای ایجاد افکار توصیف شده عمل می‌کند و حافظه کاری را برای مدت کوتاهی ذخیره می‌کند تا ضمن ورود آنها به مغز برای ترکیبشان با افکار جدید مورد استفاده قرار گیرند. ناحیه بروکا هم که فراهم کننده مدار نورونی برای تشکیل کلمات است در این ناحیه قرار دارد.

(۳) ناحیه ارتباطی لیمبیک که عمده سائق‌های هیجانی را برای فعال کردن مناطق دیگر مغز و حتی سائق‌های انگیزشی برای خود فرآیند یادگیری فراهم می‌کند (۱۵).

ب) اعمال جامع تفسیری لوب گیجگاهی خلفی فوقانی

(۱) ناحیه ورنیکه که بیشترین نقش را برای سطوح عالی‌تر درک اعمال مغزی ایفا می‌کند که ما آن را تحت عنوان هوش می‌شناسیم. متعاقب آسیب شدید وارده به این ناحیه ممکن است فرد شنوایی خوبی داشته، حتی کلمات مختلف را تشخیص دهد ولی در مرتب کردن این کلمات در قالب یک مفهوم منسجم ناتوان باشد.

(۲) شکنج زاویه‌ای که در صورت آسیب به آن کوری کلمات

ایجاد می‌شود که در آن جریان تجارب بینایی منتقل شده به داخل ناحیه ورنیکه از قشر بینایی مسدود می‌شود و فرد ممکن است توانایی دیدن کلمات را داشته و حتی بداند که آنها کلمه هستند ولی در تفسیر معانی آنها ناتوان است.

اعمال ورنیکه و شکنج زاویه‌ای و مناطق کنترل حرکتی و گفتاری معمولاً در یکی از نیمکره‌های مغزی در مقایسه با نیمکره دیگر بیشتر تکامل یافته است که نیمکره غالب نامیده می‌شود که در ۹۵٪ افراد نیمکره چپ است. گرچه این نواحی اغلب در نیمکره چپ تکامل یافته هستند، ولی این نواحی اطلاعات حسی را از هر نیمکره دریافت کرده و توانایی کنترل فعالیت‌های حرکتی را در هر دو نیمکره دارند. رابط پینه‌ای برای ارتباط بین دو نیمکره استفاده می‌شود.

اعمال قشر آهیانه‌ای-پس سری گیجگاهی در نیمکره غیر غالب: وقتی ما از نیمکره غالب صحبت می‌کنیم این نوع نامگذاری در وهله اول برای اعمال فکری مبتنی بر زبان است و در واقع احتمالاً نیمکره غیر غالب برای انواع دیگری از هوش غالب است (۱۶).

ج) اعمال برتر ذهنی نواحی جلو پیشانی

این ناحیه دارای اعمال کمتر تعریف شده، ولی واجد اهمیت هوشی مربوط به خود هستند. این اعمال در بیماران مبتلا به ضایعه ناحیه جلو پیشانی به شرح زیر مختل می‌شود:

(۱) مختل شدن توانایی حل مسائل پیچیده

(۲) عدم توانایی ارتباط اعمال متوالی به هم

(۳) عدم توانایی یادگیری چندین عمل موازی در آن واحد

(۴) کاهش انگیزه پیشرفت

(۵) عدم پایبندی به اخلاقیات و راحتی و بی تفاوتی در اعمال جنسی و دفعی

(۶) از درک افکار طولانی و پشت سر هم ناتوانند

(۷) انجام الگوهای معمول حرکتی بدون نیت و هدف خاص

عمل رابط پینه‌ای و رابط قدامی در انتقال افکار، حافظه‌ها، مهارت‌ها و اطلاعات دیگر بین دو نیمکره به این صورت است که به وسیله آن از اطلاعات ذخیره شده در قشر یک نیمکره برای مناطق مشابه قشری نیمکره مخالف استفاده می‌شود. افرادی که رابط پینه‌ای آنان به طور کامل قطع شده دارای دو

پژوهشگران نشان دادند که متوسط سن گروه IV و IM به ترتیب ۵.۶ و ۵.۳ سال بود. شروع اثر کتامین در گروه IV ۱.۱ ± ۷.۱ دقیقه و در گروه IM ۱.۳ ± ۶.۸ دقیقه بود. بیماران در گروه IV و IM مدت زمان رسیدن به آرامبخشی مطلوب به ترتیب برابر با ۶.۲۰ و ۲.۳۷ دقیقه بود. مدت زمان ترخیص بخش اورژانس در گروه IV برابر با ۳.۶۵ دقیقه و در گروه IM برابر با ۲.۷۲ دقیقه بود. کتامین اثر بسیار عالی و متوسط به ترتیب ۷.۶۶٪ و ۵.۳۲٪ در گروه IV و ۷۰٪ و ۲۵٪ در گروه IM داشت. در مجموع ۶۰٪ از بیماران گروه IV و ۴۰٪ گروه IM عوارض جانبی کتامین را تجربه کردند. نیاز به دوز امداد و نجات در گروه IV به طور قابل توجهی بالاتر بود (۷.۲۶٪ در مقابل ۰.۱۰٪). در نهایت، بهبود آرام و راحت در ۸۸ نفر (۳.۷۳ درصد) از گروه IV و ۱۰۸ نفر (۰.۹۰٪) از گروه IM بود. در پایان نتیجه بر آن شد که اگرچه اثرات آرامبخشی و ضد دردی IM و IV تفاوت معنی داری نداشت، اما طول مدت اثر و شروع اثر در گروه IV برای اقدامات اورژانسی مطلوب تر است. در همین حال، روش IM می تواند به نیاز کمتر به دوز نجات منجر شود (۱۹).

در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۰۹ توسط راماسوامی^۸ و همکاران به منظور بررسی تأثیر تجویز کتامین عضلانی در مقایسه با وریدی در سدیشن اطفال انجام دادند در مجموع ۲۲۹ نفر (۶۰٪ مرد) با متوسط سن ۸.۲ سال و وزن متوسط ۷.۱۵ کیلوگرم وارد مطالعه شدند. کتامین اغلب برای تعمیر پارگی (۸۰٪) و حذف جسم خارجی (۹٪) استفاده شد. به طور کلی، ۴۸٪ بیماران کتامین IM و ۵۲٪ IV دریافت کردند. تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی چند متغیره نشان داد که مدت زمان بین تجویز دارو و ترخیص در بیماران گروه IV ۲۱ دقیقه کوتاه تر بود. مجموع مدت زمان در ED (از تریاژ به ترخیص) در گروه IV در مقابل گروه IM تفاوت معنی داری نداشت. به طور کلی، عوارض جانبی در ۳۵٪ بیماران از گروه IM و ۲۰٪ از گروه IV رخ داده است. تنها در یک بیمار تهویه کیسه ماسک به شکل مختصر مورد نیاز بود (۲۰).

مطالعه‌ای توسط آرش فروزان^۹ و همکاران در سال ۲۰۱۹ با هدف بررسی تأثیر کتامین وریدی و مورفین وریدی در

بخش مغزی کاملاً خودآگاه جداگانه هستند. همچنین رابط پینه‌ای برای عمل هماهنگ و همکاری دو طرف در حد ناخودآگاه و سطحی مورد نیاز بوده و رابط قدامی نقش اضافی مهمی را در متعادل کردن پاسخ‌های هیجانی دو نیمکره ایفا می کند.

افکار، خودآگاهی و حافظه: تخریب بخش بزرگی از قشر مغز مانع افکار فرد نمی شود ولی عمق افکار و نیز درجه آگاهی وی از محیط را کاهش می دهد. یک فکر از نوعی الگوی تحریکی بخش‌های زیادی از سیستم عصبی در آن واحد ناشی شده، احتمالاً به طور اهم قشر مغز، تالاموس، سیستم لیمبیک و تشکیلات مشبک فوقانی ساقه مغز را در بر می گیرد که چنین نگرشی تئوری کل نگر افکار نامیده می شود (۱۷).

نقش تسهیل سیناپسی و مهار سیناپسی در حافظه: حافظه به واسطه تغییر حساسیت پایه انتقال سیناپسی بین نورون‌ها در نتیجه فعالیت نورونی قبلی ذخیره می شود. در چنین مواردی مسیرهای جدید تسهیل شده، رگه‌های حافظه نامیده می شود که طبق آزمایش‌های انجام شده در حیوانات پست در همه سطوح سیستم عصبی ایجاد می شوند. بیشتر حافظه‌ای که ما آن را با فرآیندهای ذهنی مرتبط می کنیم بر پایه رگه‌های حافظه در قشر مغز مبتنی است.

حساس شدن یا عادت کردن نسبت به انتقال سیناپسی: مغز ما قابلیت یادگیری صرف نظر کردن از اطلاعات غیر قابل استفاده را دارد و این قابلیت از مهار مسیرهای سیناپسی برای این نوع اطلاعات ناشی می شود؛ اثر حاصل که عادت کردن نامیده می شود، نوعی حافظه منفی است. همچنین مغز دارای قابلیت مکانیسم خودکار متفاوتی از تقویت و ذخیره رگه‌های حافظه است؛ که این نوع حافظه مثبت نامیده می شود که از تسهیل مسیرهای سیناپسی ناشی شده و به آن حساس شدن حافظه می گویند (۱۸). بنابراین هدف اصلی تحقیق حاضر مطالعه اثرات احتمالی ناشی از بیهوشی کوتاه مدت و بلند مدت کتامین بر تغییرات هیستوپاتولوژیک قشر مخ است.

پیشینه تحقیق: در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط غروی فرد^۷ و همکاران به منظور مقایسه تأثیر تجویز کتامین عضلانی در مقایسه با وریدی در سدیشن اطفال انجام شد

۹. Arash Forouzan

۷. Gharavifard

۸. Ramaswamy

در ساعات اول و سوم در گروه کتامین نسبت به گروه دارونما کاهش معنی‌دار داشت ($p < 0.05$). تعداد دفعات استفراغ نیز در گروه کتامین به میزان معنی‌داری کمتر از گروه دیگر بود ($p < 0.05$). در گروه دریافت‌کننده کتامین فقط در یکی از بیماران عارضه خفیف به صورت علایم سایکوتومیمتیک ظاهر کرد. با توجه به تأثیر قابل ملاحظه کتامین در کاهش درد، تهوع و استفراغ بیماران و عدم عارضه جانبی می‌توان از این دارو به عنوان درمان کمکی در بیماران دچار رنال کولیک و کاهش میزان مصرف داروی مخدر مصرفی استفاده کرد (۲۲). مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ توسط عباسی^{۱۰} و همکاران با هدف بررسی تأثیر کتامین در رنال کولیک انجام شد. این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است که بر روی بیماران مبتلا به درد شدید کلیوی که به ED مراجعه کرده بودند، صورت گرفت. بیماران با شدت درد حداقل ۶ از ۱۰ مقیاس آنالوگ دیداری (VAS) وارد مطالعه شدند. بیماران به دو گروه مورفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دارونما (گروه MP) و مورفین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین (گروه MK) تقسیم شدند. درد بیماران در ۱۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق مورد مطالعه قرار گرفت. در کل، ۱۰۶ بیمار در گروه‌های مطالعه قرار گرفتند. ارزیابی میانگین درد در طول ۱۲ دقیقه در ۱۰ و ۳۰ دقیقه پس از شروع دارو، گروه MK به طور قابل توجهی پایین‌تر از گروه MP بود (به ترتیب $P = 0.019$ و $p = 0.003$). با توجه به اینکه ترکیب مورفین با دوز کم کتامین در بیماران مبتلا به کولیک کلیوی باعث کاهش درد و کاهش مصرف مورفین می‌شود، این ترکیب به عنوان درمان جایگزین در بیماران مبتلا به کولیک کلیه پیشنهاد می‌شود (۲۳).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ توسط مهران ستوده‌نیا^{۱۱} و همکاران با هدف بررسی تأثیر کتامین وریدی در قیاس با کتورولاک وریدی در کنترل درد در بیماران با رنال کولیک انجام شد. این یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بود. شدت درد اولیه با استفاده از مقیاس رتبه‌بندی عددی (NRS) بررسی شد. سپس، کتامین یا کتورولاک به ترتیب از دوز ۰.۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۳۰ میلی‌گرم به صورت داخل وریدی

بیماران با رنال کولیک انجام شد. این کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی بیمارانی که به دلیل سنگ کلیه دچار درد کلیه شده و به بیمارستان امام خمینی اهواز مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول کتامین وریدی (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه دوم مورفین وریدی (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به شکل دو سوکور دریافت کردند. سرانجام، میانگین درد قبل از تزریق، بعد از ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه به عنوان نتیجه اولیه ارزیابی شد و عوارض جانبی نیز به عنوان نتیجه ثانویه در نظر گرفته شد. در این مطالعه ۱۳۵ بیمار مبتلا به کولیک کلیه شرکت کردند. میانگین درد هنگام مراجعه به بیمارستان در گروه دریافت‌کننده مورفین و کتامین به ترتیب ۲.۹ و ۲.۹ بود که اختلاف معناداری نشان نداد. بر اساس این یافته‌ها، بین عوامل ارزیابی شده در طول مطالعه دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. فقط در گروه کتامین ۳ مورد تهوع و ۱ مورد استفراغ مشاهده شد. با این حال، افزایش قابل توجهی در نیاز به دوزهای اضافی فنتانیل در گروه گیرنده مورفین مشاهده شد ($P = 0.02$). یافته‌ها حاکی از آن است که استفاده از کتامین می‌تواند باعث تسکین سریع‌تر و کاهش مصرف مواد افیونی شود که عوارض مختلفی از جمله تهوع و استفراغ را در بیماران، به ویژه بیماران مبتلا به کولیک کلیه ایجاد می‌کند (۲۱).

مطالعه‌ای توسط سیروس و همکاران با هدف تعیین اثر داروی کتامین خوراکی به عنوان درمان کمکی بیماران مبتلا به رنال کولیک در سال ۱۳۸۷ انجام شد. در این کارآزمایی بالینی ۱۰۴ بیمار مبتلا به رنال کولیک بستری در بخش اورژانس به روش بلوک‌بندی تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه B پتیدین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم) و دارونما و گروه A پتیدین با همان دوز و کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بیماران از نظر شدت درد بر اساس چارت VAS، شدت تهوع بر اساس مقیاس ۳-۰ و تعداد دفعات استفراغ در ساعت ۱، ۲ و ۳ پس از دریافت دارو مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات توسط آزمون آماری تی مورد تجزیه و تحلیل آماری شد. میانگین میزان درد در گروه کتامین در تمامی ساعات و میانگین شدت تهوع

شد. تأیید بارداری پس از مشاهده پلاک واژنی انجام شد. طی دوران بارداری در تمامی گروه‌ها از همان رژیم‌های غذایی مذکور استفاده می‌شود. طی دوره بارداری گروه کنترل سالم هیچ داروی بیهوشی دریافت نکردند. موش‌های صحرایی ماده باردار در گروه بیهوشی بلند مدت با کتامین به تعداد دفعات یک بار در هفته با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. موش‌های صحرایی ماده باردار در گروه بیهوشی کوتاه مدت و مکرر با کتامین به تعداد دفعات ۳ بار در هفته و هر مرتبه با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. تزریق کتامین به صورت هفتگی تا پایان بارداری و منظم انجام شد.

پس از زایمان و طی دوره شیردهی به منظور نمونه‌گیری بافتی ابتدا نوزادان موش‌های صحرایی قربانی و سپس با تیغ جراحی، ناحیه حفره مغزی آنها برش داده شد و ساختار مغز و ناحیه قشر مخ توسط قیچی و پنس جدا و توسط ترازوی دیجیتالی وزن گردید. سپس نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌های صحرایی و بلافاصله درون ظروف حاوی محلول فرمالین ۱۰ درصد برای ثبوت بافت قرار داده شد و پس از ۲۴ ساعت محلول فرمالین تعویض شد. سپس نمونه‌های اخذ شده برای تهیه مقاطع هیستولوژیک به آزمایشگاه بافت‌شناسی ارسال شد. پس از آماده‌سازی، مقاطع تهیه شده به لحاظ متغیرهایی که به طور معمول و قراردادی جهت بررسی روند تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت قشر مخ مطالعه می‌شدند، به کمک میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی بافت شناختی قرار گرفتند.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون یک نمونه‌ای کلموگروف - اسمیرنف^۱ با اصلاح لی لی فرس^۲ مورد بررسی قرار گرفت که با تأیید نرمال بودن از روش‌های پارامتری مناسب مانند آزمون استیودنت^۳ استفاده شد و در صورت نرمال نبودن از آزمون من ویتنی^۴ در تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو^۵ استفاده شد. در مواردی که بیش از ۲۰٪ فراوانی‌های مورد انتظار جداول کمتر از ۵ بود (کوکران) از آزمون دقیق فیشر^۱ استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده در این پژوهش IBM-SPSS^۲ v.۲۰ بوده و سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد.

تزریق شدت درد و عوارض جانبی دارویی ۵، ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از آن ثبت شد. داده‌های ۶۲ فرد در گروه کتامین و ۶۴ بیمار در گروه کتورولاک مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی بیماران 9.9 ± 34.9 و در گروه کتامین و کتورولاک 10.6 ± 37.9 سال بود. بین میانگین نمرات NRS در هر نقطه زمانی، غیر از دقیقه ۵، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. علی‌رغم کاهش چشمگیر شدت درد در گروه کتامین از تجویز دارو در ۵ دقیقه، افزایش اندک درد از ۵ دقیقه به ۱۵ دقیقه مشاهده شد. میزان عوارض جانبی دارویی منفی، از جمله سرگیجه ($P = 0.001$)، تحریک ($P = 0.002$)، افزایش فشار خون سیستولیک (< 140 میلی‌متر جیوه) و فشار خون دیاستولیک (< 90 میلی‌متر جیوه) در گروه کتامین بالاتر بود. دوز کم کتامین به اندازه کتورولاک در کنترل درد در بیماران مبتلا به کولیک کلیوی که به ED مبتلا هستند، مؤثر است. با این حال، این بیماری با میزان بالاتری از واکنش‌های دارویی نامطلوب همراه است (۲۴).

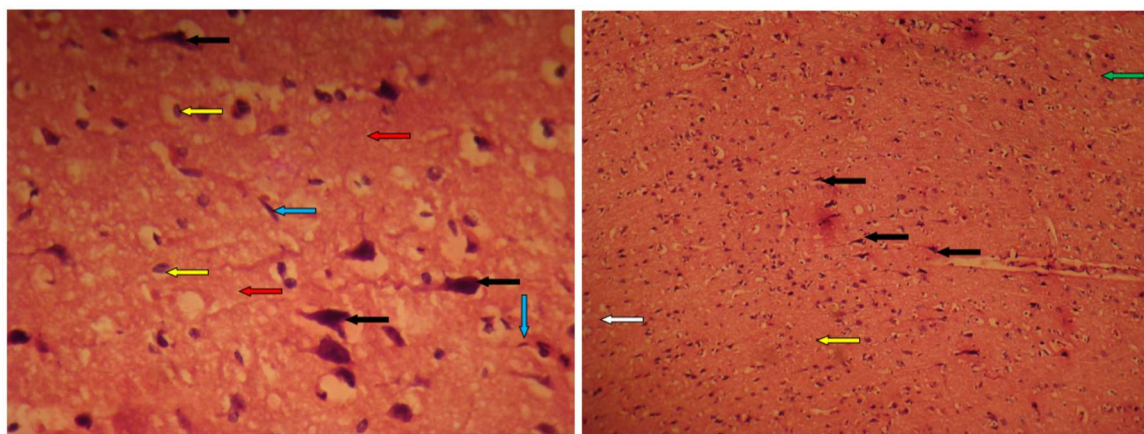
مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه تجربی و کاملاً تصادف‌سازی شده است و کلیه اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی اعمال شد. برای انجام این مطالعه از ۱۵ موش صحرایی ماده با وزن 2 ± 20.0 گرم استفاده گردید. خصوصیات محل نگهداری برای تمامی حیوانات کاملاً یکسان و شامل درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۵-۵۰ درصد بود و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در نظر گرفته شد. تمامی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف رژیم غذایی نرمال دریافت کردند. حیوانات در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌ماکرولون شفاف نگهداری شدند که هر روز تمیز و ضد عفونی می‌شدند. پس از یک هفته سازگاری با محیط موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۳ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل، گروه بیهوش شده بلند مدت با کتامین، گروه بیهوش شده کوتاه مدت و مکرر با کتامین، تقسیم شدند. سپس موش‌های صحرایی ماده برای باردار شدن آماده شدند. به منظور ایجاد بارداری در موش‌های صحرایی در هر گروه از ۲ موش صحرایی نر استفاده

نتایج

گروه کنترل: در نمونه‌های گروه کنترل در بافت مغز و لایه‌های مختلف موجود هیچ‌گونه تغییراتی مشاهده نمی‌گردد و نظم و انسجام بافت مغزی کاملاً مشخص و نرمال گزارش می‌گردد. ماده خاکستری که در مغز در قسمت پیرامونی قرار دارد با اندازه مناسب و لایه سطحی آن که لایه مولکولار نامیده می‌شود (فلش سفید) دارای تعداد سلول‌های اندک و رشته‌های عصبی زیاد است و درست در زیر نرم‌شامه واقع شده است. ماده سفید (فلش سبز) در زیر آخرین لایه ماده خاکستری واقع شده و در گروه کنترل این ناحیه با اندازه و مشخصات بافتی و سلولی طبیعی قابل رویت است. نورون‌های

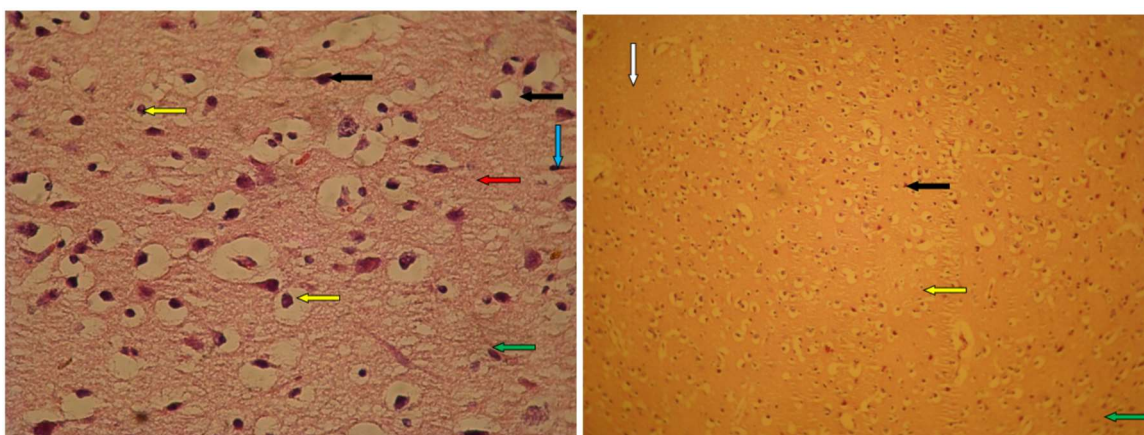
مغزی و به طور خاص نوع هرمی آنها در تمامی لایه‌های ماده خاکستری با حدود رأسی و قاعده‌ای مشخص (فلش سیاه) رویت می‌شوند. سلول‌های موجود در بافت نوروگلیا (فلش زرد) به صورت پراکنده در تمامی ماده سفید و خاکستری با سیتوپلاسم بازوفیلیک و هسته مشخص و روشن مشاهده می‌شوند. در بزرگنمایی بیشتر، سلول‌های میکروگلیا با هسته تیره و کشیده و با پراکندگی و تعداد مناسب در بافت مغز مشاهده می‌شوند (فلش آبی). عروق خونی و تشکیلات سد خونی مغزی در شکل طبیعی خود قابل رویت هستند. ناحیه نوروپیل نیز مشخصات کاملاً طبیعی و تیپیک دارد (فلش قرمز) (شکل ۱).



شکل ۱- الف) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$).
ب) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

نورون‌های ماده خاکستری و نورون‌های هرمی شکل (فلش سیاه) بدون تغییر بوده و رنگ سیتوپلاسم و شکل سلول مناسب است. سلول‌های موجود در بافت پشتیبان نوروگلیا (فلش زرد) نیز با تعداد و شکل مناسب قابل رویت بوده اما سلول‌های میکروگلیا گرچه دارای شکل مناسبی هستند تعداد آنها نسبت به گروه کنترل کمتر است (فلش آبی). مشخصات عروق خونی و ناحیه نوروپیل (فلش قرمز) همانند گروه کنترل، نرمال است (شکل ۲).

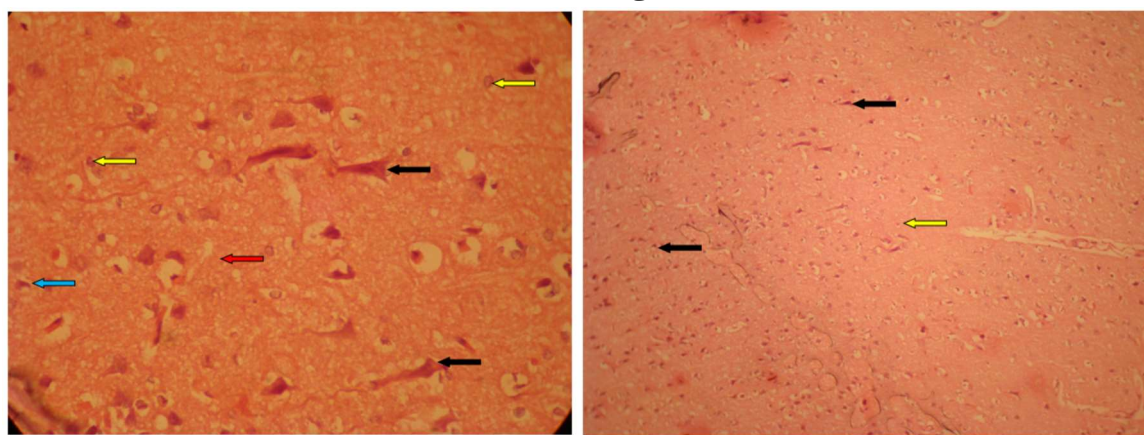
گروه دوز کوتاه‌مدت: در نمونه‌های گروه دوز کوتاه مدت در بافت مغز در مقایسه با گروه کنترل تغییری که قابل گزارش باشد مشاهده نمی‌گردد. ماده خاکستری در سطح همراه با اولین لایه آن که لایه مولکولار نام دارد (فلش سفید) دارای مورفولوژی مناسب بافتی و اندازه طبیعی هستند. در زیر تمامی بخش‌های مربوط به ماده خاکستری، ماده سفید (فلش سبز) نیز با مشخصات طبیعی دیده می‌شود. مشخصات



شکل ۲- الف) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی گروه دوز کوتاه مدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$) ب) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی گروه دوز کوتاه مدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

آنها کاملاً مشهود است. سلول‌های موجود در بافت نوروگلیا (فلش زرد) دارای مشخصات طبیعی همراه با تعداد و پراکندگی مناسب در مقایسه با گروه‌های قبلی هستند. سلول‌های میکروگلیا دارای ساختار مناسب سلولی بوده اما تعداد آنها همانند گروه قبل کاهش یافته است (فلش آبی). مشخصات عروقی و ساختار نوروپیل نیز کاملاً طبیعی گزارش می‌گردد (فلش قرمز) (شکل ۳).

گروه دوز بلند مدت: در نمونه‌های گروه دوز بلندمدت در بافت مغز در مقایسه با گروه کنترل و گروه دوز کوتاه مدت تغییر خاصی که قابل گزارش باشد وجود ندارد. مشخصات ماده خاکستری، لایه مولکولار و ماده سفید همگی طبیعی و سالم است. نورون‌های هرمی شکل موجود در لایه‌های مربوط به ماده خاکستری دارای تعداد و شکلی مناسب و اندازه‌ای نرمال هستند (فلش سیاه)؛ به طوری که حدود ساختار هرمی



شکل ۳- الف) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی، گروه دوز بلند مدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$) ب) مقطع بافت‌شناسی قشر مخ نوزاد موش صحرایی گروه دوز بلندمدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

جدول ۱: تفکیک و درجه‌بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت قشر مخ

گروه	بافت نوروگلیا	ماده خاکستری	ماده سفید	میکروگلیا
کنترل				
دوز کوتاه مدت				
دوز بلند مدت				

*توضیح: تغییرات پدید آمده و مشاهده شده از عدد ۰ تا ۳ درجه‌بندی گردید. درجه ۰ بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید هستند.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که در نمونه‌های گروه کنترل در بافت مغز و لایه‌های مختلف موجود هیچ‌گونه تغییراتی مشاهده نشد و نظم و انسجام بافت مغزی کاملاً مشخص و نرمال گزارش شد و در گروه دوز کوتاه مدت و بلندمدت کتامین هیچ تغییری نسبت به گروه کنترل وجود نداشته و تنها تعداد سلول‌های میکروگلیا نسبت به گروه کنترل کمتر بود. در سال ۲۰۱۷ ژینران لی^{۱۲} و همکاران بر روی اثر کتامین در کاهش یادگیری و حافظه در فرزندان از طریق مسیر CREB، زمانی که مادران در طول بارداری در معرض کتامین بودند مطالعه کردند. در روز ۱۴ حاملگی موش بارداری تحت بیهوشی ۳ ساعته با کتامین وریدی ۲۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم قرار گرفت. موش‌ها در روز ۳۰-۲۵ پس از تولد فرزندان تحت آزمایش‌های مخصوص رفتاری^{۱۳} و بویایی قرار گرفتند و در روز ۳۰ پس از تولد تراکم عصبی و تراکم دندریتی نخاعی توسط رنگ‌آمیزی Nissl's and Golgi مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که کتامین سبب اختلال یادگیری و حافظه فضایی در فرزندان و کاهش قابل توجهی در سطح پروتئین‌های BDNF, P-CREB, P-PKA, PKA, P-ERK, ERK می‌شود و دریافتند که ERK و PKA قادر به تنظیم مسیر CREB-BDNF طی بیهوشی ناشی از کتامین در موش‌های بارداری است (۲۵). هر چند در مطالعه ما حافظه و یادگیری مورد مطالعه قرار نگرفت اما یافته‌های مطالعه ما تغییرات فاحشی در بافت را نشان نداد. هر چند بررسی دقیق‌تر تغییرات بیوشیمیایی و رفتاری موش‌ها نیاز به بررسی دقیق‌تر در مطالعات بعدی دارد تا به تمام جوانب تأثیر کتامین بر مغز بپردازیم. در سال ۲۰۱۵ ژائو تی^{۱۴} و همکاران مطالعه‌ای بر روی موش‌های بارداری و اثر کتامین بر کورتکس پره‌فرونتال فرزندان انجام دادند. در این مطالعه موش‌های بارداری در روز ۱۴ حاملگی دوز بیهوش کننده کتامین را به صورت داخل وریدی به مدت ۲ ساعت دریافت کردند. مورفولوژی هیپوکامپ مغز آنها در روز پس از تولد و روز ۳۰ با رنگ‌آمیزی

Nissl و ویژگی دندریتی با استفاده از رنگ‌آمیزی Golgi-cox مورد بررسی قرار گرفت. عملکرد عصبی-رفتاری در روزهای ۲۵-۳۰ مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد زمانی که موش بارداری در معرض کتامین قرار می‌گیرد باعث از دست دادن نورون، اختلال نورون‌های پیرامیدال و کاهش تکثیر سلولی در هیپوکامپ فرزندان می‌شود. این اختلال مورفولوژی با رفتارهای افسردگی و اضطراب و اختلال حافظه تا سن بزرگسالی همراه بوده است (۲۶). یافته‌های مطالعه مذکور در مورد کاهش سلول‌ها همسو با یافته‌های مطالعه ما است. در مطالعه ما نیز مشخص شد که تعداد سلول‌های میکروگلیا نسبت به گروه کنترل در هر دو گروه کوتاه‌مدت و بلندمدت کاهش داشت. هر چند بررسی دقیق‌تر اختلالات رفتاری نیازمند انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. در سال ۲۰۱۸ ژینران لی و همکاران بر روی اثر بیهوشی کتامین بر آپوپتوز و اتوفژی در هیپوکامپ سلول‌های PC۱۲ جنین موش صحرایی مطالعه کردند. در این مطالعه ۱۲ موش صحرایی بارداری را در روز ۱۹ بارداری توسط کتامین وریدی ۲۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به مدت سه ساعت بیهوش کردند و بلافاصله موش‌ها قربانی شدند و جنین آنها خارج شد. در همان زمان هیپوکامپ جدا شد و در محلول خاص قرار داده شد و بعد آزمایش‌های لازم انجام شد و سطح T-AOC و ROS و MDA را ارزیابی کردند. این مطالعه نشان داد کتامین باعث تغییرات در پروتئین‌های وابسته به اتوفژی و آپوپتوز و کاهش T-AOC و ایجاد سطح بالایی از ROS و MDA می‌شود. بنابراین بیهوشی با کتامین در موش‌های بارداری ممکن است باعث افزایش میزان اتوفژی و آپوپتوز در هیپوکامپ جنین شود و این مکانیسم ممکن است از طریق مهار فعالیت آنتی‌اکسیدان و تجمع ROS انجام شود (۲۷). بنابراین بر اساس یافته‌های مطالعه ما و مطالعه مذکور شاید بتوان فیزیوپاتولوژی تغییر در تعداد سلول‌های میکروگلیا در گروه کتامین نسبت به گروه کنترل را ناشی از مهار فعالیت آنتی‌اکسیدان و تجمع ROS دانست. هر چند بررسی دقیق‌تر علل فیزیوپاتولوژی این یافته نیازمند بررسی

¹⁴ . Zhao T

¹² . Xinran Li

¹³ Morris water maze task

روی اینکه مواجهه اول با عوامل بیهوشی رایج نورودژنراسیون گسترده‌ای در مغز در حال تکامل موش و نقص یادگیری مداوم ایجاد می‌کند کار کردند. آنها به موش‌های نوزاد هفت روزه ترکیبی از داروهای رایج استفاده شده در بیهوشی کودکان (میدازولام و نیتروس اکساید و ایزوفلورانس) در دوزهای کافی برای نگره‌داری مرحله جراحی بیهوشی برای ۶ ساعت تجویز کردند و ثابت کردند که این نورودژنراسیون آپوپتوتیک گسترده در مغز در حال تکامل نقص‌هایی در عملکرد سیناپتیک هیپوکمپ و اختلالات یادگیری/حافظه مداوم ایجاد می‌کند (۴). این در حالی است که در مطالعه ما مشخص شد که نورودژنراسیون آپوپتوتیک گسترده در مغز ناشی از کتامین رخ نداد و تنها کاهش در سلول‌های میکروگلیا دیده شد و در سایر قسمت‌ها تفاوت معناداری با گروه کنترل دیده نشد. چنین اختلافی این نکته را پررنگ‌تر می‌کند که داروهای مختلف مورد استفاده در بیهوشی ممکن است دارای اثرات متفاوتی در بافت مغز باشند که نیازمند بررسی و مقایسه داروهای مختلف با یکدیگر است تا عوارض داروها به دقت بررسی شود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که در نمونه‌های گروه کنترل در بافت مغز و لایه‌های مختلف موجود هیچ‌گونه تغییراتی مشاهده نشد و نظم و انسجام بافت مغزی کاملاً مشخص و نرمال گزارش شد و در گروه دوز کوتاه مدت و بلندمدت کتامین هیچ تغییری نسبت به گروه کنترل نداشته و تنها تعداد سلول‌های میکروگلیا نسبت به گروه کنترل کمتر بود. بنابراین می‌توان دریافت کتامین چه به صورت کوتاه مدت و چه طولانی مدت سبب کاهش سلول‌های میکروگلیا می‌شود، بنابراین می‌توان دریافت که کتامین سبب آپوپتوز سلول‌های میکروگلیا در مغز می‌شود که بررسی علت آن نیازمند انجام مطالعات بیوشیمیایی و بررسی رادیکال‌های آزاد و سایر فاکتورهای مؤثر در آپوپتوز سلول‌ها است.

دقیقتر در مطالعات بعدی است. در سال ۲۰۱۶ دونگ سی^{۱۵} و همکاران بر روی اثر کتامین در دوره امبریوژنزیس^{۱۶} بر تکثیر سلولی در ناحیه‌های نوروزنیک قشر مغز جنین موش صحرایی مطالعه کردند. در این مطالعه موش‌ها در روز ۱۷ جنینی دوزهای مختلف کتامین (۰، ۲، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت کردند. سپس سلول‌های پرولیفیریشن مغز جنین موش با تزریق ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم BrdU به صورت داخل صفاقی علامت‌گذاری شد. سلول‌های علامت‌گذاری شده با BrdU با روش immunostaining شناسایی شدند. نتایج حاصل نشان داد که قرار گرفتن در معرض کتامین (وابسته به دوز) طی دوران امبریوژنزیس می‌تواند مانع تکثیر سلولی در ناحیه‌های نورونی قشر مغز جنین موش صحرایی شود (۲۸). یافته‌های مطالعه مذکور مشابه با یافته‌های مطالعه ما است. در مطالعه ما نیز مشخص شد که تجویز کتامین به صورت معناداری سبب کاهش تعداد سلول‌های میکروگلیا می‌شود اما بر سایر شاخص‌ها مؤثر نیست. در سال ۲۰۱۲ برامبرینک^{۱۷} و همکاران بر روی اثر کتامین روی آپوپتوز سلول‌های عصبی در نوزاد و جنین میمون رزوس^{۱۸} مطالعه کردند. در این مطالعه نوزاد ۶ روزه و میمون رزوس باردار در سن حاملگی ۱۲۰ روزه را به مدت ۵ ساعت تحت بیهوشی با کتامین وریدی قرار دادند و بعد از آن میمون باردار تحت عمل سزارین قرار گرفت و جنین خارج شد. مغز نوزاد و جنین تازه متولد شده توسط رنگ‌آمیزی ۳ caspase از نظر دژنره شدن و آپوپتوز سلول‌های عصبی مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد مغز در حال رشد میمون رزوس در نوزادی و جنینی بسیار حساس به کتامین است. البته الگوی نورودژنریشن در نوزاد و جنین میمون رزوس متفاوت است به طوری که از دست دادن نورون‌ها در مغز جنین نسبت به مغز نوزاد ۲.۲ برابر بیشتر بوده است (۱). هرچند نمونه پژوهش در مطالعه ما با مطالعه مذکور متفاوت بود اما نتایج به دست آمده در مورد تأثیر کتامین بر کاهش تعداد سلول‌ها و آپوپتوز آنها مشابه با یافته‌های مطالعه ما است. هرچند در مطالعه ما تنها بر روی سلول‌های میکروگلیا مؤثر بود. در سال ۲۰۰۳ جوتوویچ-تودوروویچ^{۱۹} و همکاران بر

¹⁸. Rhesus Macaque

¹⁹. Jevtovic-Todorovic

¹⁵. Dong C

¹⁶. embryogenesis

¹⁷. Brambrink AM

REFERENCES

1. Brambrink, A. M. Evers, A. s., Avidan, M. s., Farber, N. B., Smith, D. J., Martin, L. D., et al. 2012. Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain. *J. Am. Soc. Anesthesiol.* 116, 372-384. doi: 10.1097/ALN.0b013e318242b2cd
2. Miller RD, Pardo M. 2011. Basics of anesthesia. Etezadi F. 6th ed
3. Anesthesiology Aug 2007-volume 107-Issue 2-pp 195-198
4. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci.* 2003; 23(3): 876-82
5. Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamin: new indication for an old drug. *Curr Drug Targets.* 2005 Nov 6; (7): 789
6. Grany JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curropin Anaesthesiol.* 2000 Jun; 13(3): 299-302
7. Ivani G, Vercellino C, Tonnetti F. Ketamin: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol.* 2003 may; 69(5): 468-71
8. Burbulis D. Procedural sedation and Anesthesia. In: Marx JA, editor. ROSEN'S EMERGENCY MEDICINE: CONCEPTS AND CLINICAL PRACTICE. 8th ed. Philadelphia: MOSBY, ELSEVIER; 2014. p. 50-60
9. Miner JR, Burton J. Pain Management. In: Marx JA, editor. ROSEN'S EMERGENCY MEDICINE: CONCEPTS AND CLINICAL PRACTICE. 8th ed. Philadelphia: MOSBY, ELSEVIER; 2014. p. 31-49
10. Ducharme J. Acute pain Management in Adults. In: Judith E T, editor. Tintinalli's EMERGENCY MEDICINE: A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 259-64
11. Ikonomidou C, Bosch F, MiKsa M, Bittigau P, Vockler J, Dikranian K, et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *science.* 1999; 283: 70-4
12. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig Jp, et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci.* 2002; 68(1): 9-17
13. Duman RS, Li N, Liu RJ, Duric V, Aghajanian G. Signal pathways underlying the rapid antidepressant action of ketamine. *Neuropharmacology.* 2012; 62(1): 35-41
14. Wai Ms, Luan P, Jiang Y, Chan WM, Therese YM, Tsui TY, et al. Long term ketamine and ketamine plus alcohol toxicity: What can we learn from animal models? *mini Rev Med Chem.* 2012 Apr 17 Morgan CJ, Curran HV 2012 ketamin
15. Greene SA. Chronic pain: pathophysiology and treatment implications. *top Companion Anim Med.* 2010 Feb; 25(1): 5-9
16. Mescher AL. 2013. Junqueira's basic histology. Montazeri M. 13th ed
17. Guyton AC, Hall JE. 2013. Medical physiology. Golestan Jahromi M. 13th ed, season 57, page 934-951
18. Gharavifard M1, Boroumand Reza Zadeh B2, Zamani Moghadam H. A Randomized Clinical Trial of Intravenous and Intramuscular Ketamine for Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. *Emerg (Tehran).* 2015 Spring; 3(2): 59-63.
19. Ramaswamy P1, Babl FE, Deasy C, Sharwood LN. Pediatric procedural sedation with ketamine: time to discharge after intramuscular versus intravenous administration. *Acad Emerg Med.* 2009 Feb; 16(2): 101-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00311.x. Epub 2008 Dec 6.
20. Arash Forouzan, Kambiz Masoumi*, Hassan Motamed, Seyed Reza Naji Esfahani, Ali Delirrooyfard. Comparison of the Analgesic Effect of Intravenous Ketamine versus Intravenous Morphine in Reducing Pain of Renal Colic Patients: Double-blind Clinical Trial Study. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2019; 14(4): 28-35.
21. Cyrus Ali, Pazki Shirin, Goodarzi Davood, Yavari Malihah, Babaei Esmat, Pirasteh Hadi. THE EFFECT OF ORAL KETAMIN AS ASSOCIATIVE TREATMENT IN PATIENTS WITH RENAL COLIC. *Arak University of Medical Sciences Journal (Rahavard Danesh): Summer 2008, Volume 11, Number 2 (43); From page 56 to page 63.*
22. Abbasi S1, Bidi N2, Mahshidfar B1, Hafezimoghadam P1, Rezai M3, Mofidi M1, Farsi D4. Can low-dose of ketamine reduce the need for morphine in renal colic? A double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2018 Mar; 36(3): 376-379. doi: 10.1016/j.ajem.2017.08.026. Epub 2017 Aug 14.
23. Mehran Sotoodehnia, Mozghan Farmahini-Farahani. Low-dose intravenous ketamine versus intravenous ketorolac in pain control in patients with acute renal colic in an emergency setting: a double-blind randomized clinical trial. *Korean J Pain.* 2019 Apr; 32(2): 97-104.
24. Xinran Li, Cen Guo, Yanan Li, Lina Li, Yuxin Wang, Yiming Zhang, Yue Li, Yu Chen, Wenhan Liu, Li Gao. Ketamin administered pregnant rats impair learning and memory in offspring via the CREB pathway; impact. *Journal of Oncotarget.* 2017, vol. 8, (No. 20), pp: 32433-32449
25. Tianyun Zhao, Chuanxiang Li, Wei Wei, Haixing Zhang, Daqing Ma, Xingrong Song, Libing Zhou. Prenatal ketamin exposure causes abnormal development of prefrontal cortex in rat; *SCIENTIFIC REPOORTS.* 2016; 6: 26865/DOI: 10.1038/srep26865 2016
26. Xinran Li, Yanan Li, Jinghua Zhao, Lina Li, Yuxin Wang, Yimin Zhang, Yue Li, Yu Chen, Wenhan Liu, Li Gao. Administration of ketamin causes autophagy and apoptosis in rat fetal hippocampus and in Pc12 cells; *frontiers in cellular Neuroscience.* 02 February 2018. doi: 10.3389/fncel.2018.00021
27. Chaoyuan Dong, Cynthia R, Rovnaghi, Kan Waljeet J. S. Anand et al. Ketamin exposure during embryogenesis inhibits cellular proliferation in rat fetal cortical neurogenic region; *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016 May; 60(5): 579-587. doi: 10.1111/aas.12689.