

ارزیابی اثرات هیستوپاتولوژیک دوزهای کوتاه‌مدت و بلندمدت تزریق کتامین بر بافت قلب موش‌های صحرایی نر و ماده

بهروز یحیایی^{۱،۲}، فائزه قلی‌پور^۲، لیلا خجسته^۲، محمدباقر گیلک حکیم‌آبادی^۲، فاطمه باهوش فیض‌آبادی^۲، فاطمه دنکوب^۲، ملیکا ناصحی^{۳*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: کتامین دارویی است که با مهار گیرنده (N-methyl-D-aspartate (NMDA که از اجزای مهم انتقال عصبی تحریکی است، اثرات بیهوش‌کنندگی عمومی دارد. وجود گیرنده NMDA در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی و نوع خاص بیهوشی که توسط کتامین القا می‌شود و بیهوشی انفکاک‌ی نام دارد زمینه‌ساز کاربرد آن به‌عنوان یک آنالژزیک شده و هم‌چنین زمینه را برای سوء‌مصرف نیز فراهم کرده‌است. اثرات کتامین بر روی سیستم قلب و عروق به صورت افزایش اندکس‌هایی همچون ضربان قلب، فشارخون و بازده قلبی بروز می‌یابد.

روش بررسی: در مطالعه تجربی حاضر جهت بررسی بیشتر اثرات کتامین روی بافت قلب، ۱۵ موش صحرایی ماده و ۱۵ موش صحرایی نر نژاد ویستار با رعایت موازین اخلاقی بر اساس جنسیت و دوز دریافت کتامین به ۶ گروه تقسیم شدند. شامل گروه‌های کنترل نر و ماده، گروه‌های دوز کوتاه‌مدت نر و ماده و گروه‌های دوز بلندمدت نر و ماده. گروه دریافت‌کننده دوز کوتاه‌مدت کتامین، هفته‌ای یکبار به مدت ۴ هفته ۷۵ mg کتامین در عضله خلفی ران دریافت کردند و گروه دوز بلندمدت هفته‌ای سه بار به مدت ۴ هفته دوز ۲۵ mg کتامین در همان محل دریافت کردند.

نتایج: پس از تهیه لام هیستوپاتولوژیک مشاهده شد که تنها در گروه موش‌های ماده دریافت‌کننده کتامین بلندمدت، فضاهای خالی و فواصل بین سلولی افزایش یافت و در گروه موش‌های نر دریافت‌کننده کتامین بلندمدت، علاوه بر افزایش فضاهای بین سلولی، تجمعات بافتی در عضله قلب نیز مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد که تجویز بلندمدت کتامین در هر دو جنس موش می‌تواند تغییرات کیفی را روی بافت قلب ایجاد کند. بلندتر شدن بازه دریافت کتامین و هم‌چنین مطالعات بیشتر به تفکیک جنس می‌تواند به یافته‌های بیشتری منجر شود.

واژه‌های کلیدی: کتامین، هیستوپاتولوژی، قلب، موش‌های صحرایی نر، موش‌های صحرایی ماده، دوز کوتاه‌مدت، دوز بلندمدت

IR.IAU.SHAHROOD.REC.1397.050

ارجاع: یحیایی بهروز، قلی‌پور فائزه، لیلا خجسته، گیلک حکیم‌آبادی محمدباقر، باهوش فیض‌آبادی فاطمه، دنکوب فاطمه، ناصحی ملیکا. ارزیابی اثرات هیستوپاتولوژیک دوزهای کوتاه‌مدت و بلندمدت تزریق کتامین بر بافت قلب موش‌های صحرایی نر و ماده. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۵): ۳۵-۷۸۲۷.

۱- گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

۲- گروه پزشکی، مرکز تحقیقات نانوذرات بیولوژیک در پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۳۶۲۶۵۸۳۳۳، پست الکترونیکی: nasehimelika@gmail.com، صندوق پستی: ۳۶۱۹۹۴۳۱۸۹

مقدمه

اولین عمل جراحی موفقیت‌آمیز با بیهوشی عمومی در سال ۱۸۴۶ به واسطه گاز اتر انجام شد و بدین صورت نگرانی بشر از درد جراحی از میان رفت (۱). کتامین یکی از داروهای بیهوشی است که از دهه ۱۹۶۰ به منظور بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار گرفت. کتامین در واقع یک آنالوگ از داروی Phencyclidine با قدرت یک دهم برابر آن می‌باشد (۲). این دارو ترکیبی از ۲ ایزومر نوری یا انانتیومر محلول در آب S-کتامین و R-کتامین است. مکانیسم عمل به صورت بلاک کردن گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDARs) می‌باشد. کانال‌های یونی NMDA نوعی از گیرنده‌های گلوتامات می‌باشند (۳). کتامین با ورود به این کانال‌های یونی و جذب شدن در منافذ کانال مانع از عملکرد آن می‌شود. هر دو ایزومر این توانایی را دارند با این تفاوت که S-کتامین قدرت بیشتری در بلاک کردن NMDARs دارد لذا اغلب در بیهوشی عمومی ترجیح داده می‌شود (۴،۵). کانال NMDA از اجزای مهم انتقال عصبی تحریکی و تشکیل حافظه است (۶). همین مکانیسم باعث اثرات تجزیه‌ای کتامین می‌شود (۷) به این معنا که ادراکات حسی فرد در عین هوشیاری مختل می‌شود به طوری که با افزایش دوز این تجربه عمیق تر شده و به سمت حالت‌های رویا مانند بصری حتی با چشم باز و آشفستگی فکری می‌رود (۵). دوزهای بالای کتامین منجر به یک حالت تفکیک عمیق همراه با از دست دادن هوشیاری و فراموشی می‌شود (۶). کتامین در کبد متابولیزه شده و متابولیت‌هایی همچون نورکتامین (با قدرت اثر ۳/۱ الی ۵/۱ کتامین)، دهیدرونورکتامین، هیدروکسی کتامین، هیدروکسی نورکتامین (HNK) تشکیل می‌دهد (۸). امروزه کاربرد کتامین به بیهوشی جنرال محدود نمی‌شود بلکه در درمان درد در ترکیب با سایر داروها و افسردگی موثر می‌باشد (۹،۱۰). هم‌چنین مطالعات اثرات مثبتی از کتامین در درمان Post-traumatic stress disorder (PTSD) نشان داده است (۱۱). امروزه با توجه به اثرات سایکومیمتیک این دارو، سوءاستفاده از آن در حال افزایش است به طوری که در سال

۲۰۱۵، ۵۸ کشور مصرف غیرقانونی آن را گزارش کرده‌اند (۱۲). گیرنده NMDA در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی وجود دارد و بدین‌صورت کتامین اثرات گسترده‌ای در اکثر ارگان‌های بدن دارد (۱۳). از ویژگی‌های مطلوب کتامین در بیهوشی، عدم سرکوب تنفسی و حفظ رفلکس‌های حلقی-حنجره‌ای است هم‌چنین کتامین بر کاهش التهاب ریه موثر است و اثرات حفاظتی بر آسیب‌های ریوی و بیماران تحت ونتیلاسیون دارد (۱۴،۱۵). هم‌چون سایر داروها کتامین نیز در کنار فواید، عوارض جانبی دارد. تجویز مزمن کتامین می‌تواند منجر به آسیب کبدی و کلیوی، فیبروز بافت‌ها و پروتئینوری و دژنره شدن سلول‌ها شود (۱۶) هم‌چنین کتامین با افزایش متابولیسم مغزی می‌تواند باعث افزایش فشار داخل جمجمه می‌شود (۲). از جمله مهم‌ترین اثرات آن بر سیستم قلبی عروقی می‌باشد به طوری که منجر به منع مصرف کتامین جهت بیهوشی از سوی FDA در بیمارانی که افزایش فشارخون می‌تواند سلامتی آن‌ها را به خطر اندازد، شده است (۱۷). مطالعات متعدد حاکی از آن است که کتامین با اثرات سمپاتومیمتیک خود روی سیستم قلبی عروقی اثر گذاشته و موجب افزایش فشارخون، ضربان قلب و افزایش برون‌ده قلبی می‌شود. در افرادی که در شوک هستند نیز به علت درماندگی نوروترانسمیترهای آدرنژیک ممکن است ضعف عضله میوکارد رخ دهد (۱۷،۱۴،۱۳). هم‌چنین در پژوهشی تجویز طولانی‌مدت کتامین در موش‌ها منجر به تغییر در نوار قلب به صورت بلند شدن ST و افزایش تروپونین سرم و نیز افزایش لاکتات‌دهیدروژناز در سلول‌های قلبی شده است (۱۸). حال آنکه مطالعات انجام شده جهت بررسی تاثیر کتامین بر همودینامیک کودکان مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلب تغییر معناداری را نشان نداده است (۱۹). با توجه به کاربردهای روزافزون کتامین و نیز سوءاستفاده از آن، مطالعات بیشتر بر روی عوارض قلبی - عروقی این دارو را می‌طلبد. پژوهش حاضر به اثرات تزریق کتامین به صورت کوتاه‌مدت و بلندمدت بر روی بافت قلب موش‌های صحرایی نر و ماده پرداخته است.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت تجربی و کاملاً تصادفی انجام پذیرفت. در این پژوهش ۳۰ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار شامل ۱۵ موش صحرایی ماده ۱۵ موش صحرایی نر و در بازه وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم، انتخاب شدند و پس از انتقال به آزمایشگاه از نظر فعالیت قلبی عروقی همچون ضربان قلب و فشارخون مورد بررسی قرار گرفتند. سپس به مدت دو هفته در قفس‌های جنس PVC شفاف در شرایط یکسان با درجه حرارت اتاق و رطوبت ۶۰٪ و با روزی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ تاریکی و بدون شرایط استرس‌زا قرار گرفتند تا عوامل محیطی که احتمال خطا در مطالعه را ایجاد می‌کردند حذف گردند. پس از این مدت موش‌ها به صورت جداگانه در قفس‌های استاندارد قرار گرفته و به صورت تصادفی به شش گروه کنترل نر سالم (MC) و کنترل ماده سالم (FC) و موش‌های نر بیهوش شده با کتامین بلندمدت ((ML) و موش‌های ماده بیهوش شده با کتامین بلندمدت ((FL) و موش‌های نر بیهوش شده با کتامین کوتاه‌مدت مکرر ((MS) و گروه موش‌های ماده بیهوش شده با کتامین کوتاه‌مدت مکرر (FS) تقسیم شدند. تزریق کتامین در همه موش‌ها به جز گروه‌های کنترل در عضله خلفی ران و به مدت ۴ هفته صورت گرفت. گروهی که تحت بیهوشی بلندمدت با کتامین قرار می‌گرفتند یک بار در هفته کتامین با دوز ۷۵ میلی‌گرم دریافت می‌کردند و گروهی که تحت بیهوشی کوتاه‌مدت مکرر با کتامین قرار گرفتند ۳ بار در هفته کتامین با دوز ۲۵ میلی‌گرم دریافت می‌کردند. پس از گذشت چهار هفته موش‌ها با استفاده از کلروفرم آسان‌کشی شدند و از ناحیه قفسه سینه مورد کالبد شکافی قرار گرفتند. قلب و عروق جدا شده و در محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند. پس از ۲۴ ساعت از تثبیت نمونه توسط فرمالین، لام هیستوپاتولوژیک از بافت‌ها تهیه شده و نمونه‌ها توسط هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج

در مطالعه حاضر ۳۰ راس موش به ۶ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل نر سالم و گروه کنترل ماده سالم و گروه موش نر بیهوش شده با کتامین بلندمدت و گروه موش ماده بیهوش شده با کتامین بلندمدت و گروه موش نر بیهوش شده با کتامین کوتاه‌مدت مکرر و گروه موش ماده بیهوش شده با کتامین کوتاه‌مدت مکرر. تزریق ماده بیهوشی به صورت عضلانی در داخل عضله خلفی ران به مدت ۴ هفته صورت گرفت که در بیهوشی کوتاه‌مدت مکرر تزریق ۳ بار در هفته، هر بار ۲۵mg کتامین و در بیهوشی بلندمدت یک‌بار در هفته با دوز ۷۵mg صورت گرفت که پس از ۴ هفته تمامی موش‌ها بیهوش و قلب و عروق جدا شد.

نتایج بافت‌شناسی به دست آمده از نمونه‌های قلب گروه‌های مورد آزمایش بدین صورت بوده است:

۱- گروه کنترل موش‌های نر سالم (MC): در بررسی نمونه‌های بافتی گروه MC بافت قلب با مشخصات طبیعی بافتی و همراه با نظم کامل رویت شد. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) بافت مشخص و منظم بودند (تصویر ۱-A). سلول‌های قلبی دارای سیتوپلاسم اسیدوفیل و هسته‌های بازوفیلیک (فلش سبز) و حاشیه مشخص بودند. دوشاخگی (فلش زرد) در اغلب نواحی بافتی و مسیر سلولی دیده شد. هیچ نوع تغییری از جمله خونریزی، التهاب و پراکندگی در بافت دیده نشد (تصویر ۱-B).

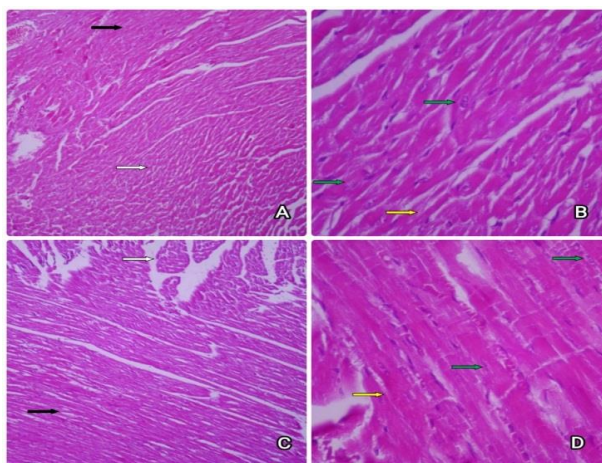
۲- گروه کنترل موش‌های صحرایی ماده سالم (FC): در نمونه‌های گروه FC بافت قلب دارای مشخصات طبیعی بافتی و همراه با نظم بوده است. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) بافت مشخص بوده (تصویر ۱-C) و سلول‌های بافت قلب دارای سیتوپلاسم اسیدوفیل و هسته‌های بازوفیلیک (فلش سبز) بودند. دوشاخگی (فلش زرد) در اغلب نواحی بافت دیده شد (تصویر ۱-D). هیچ نوع تغییری از جمله خونریزی، التهاب و پراکندگی در بافت رویت نشد.

۳- دوزهای کوتاه مدت کتامین در موش‌های صحرایی نر (MS): در نمونه‌های بافت قلب موش‌های صحرایی نر تیمار شده با دوز کوتاه مدت کتامین بافت قلبی با ظاهر و مشخصات طبیعی دیده شد. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) مشخص و منظم بودند (تصویر ۲-۲-A). ویژگی‌های سلولی، سیتوپلاسم، هسته‌ها (فلش سبز)، دوشاخگی سلولی (فلش زرد) دارای نظم و شکل نرمال بودند (تصویر ۲-۲-B). اثری از تغییرات بافتی همانند هیپرتروفی و تجمع خونی و سلول‌های التهابی مشاهده نشد و به‌طور کل در مقایسه با گروه کنترل تغییر خاصی در این گروه وجود نداشت.

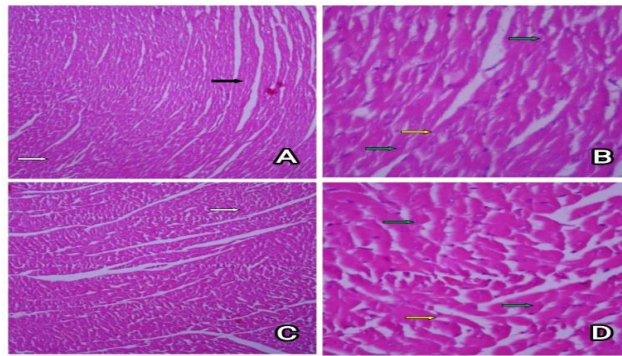
۴- دوز کوتاه مدت کتامین در موش‌های صحرایی ماده (FS): در نمونه‌های بافتی موش‌های صحرایی ماده تیمار شده با دوزهای کوتاه مدت کتامین مانند گروه‌های کنترل و نیز نرهای تیمار شده با دوزهای کوتاه مدت بافت قلبی ظاهر و مشخصات طبیعی داشته است. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) منظم بوده (تصویر ۲-۲-C) و ویژگی‌های سلولی، سیتوپلاسم، هسته‌ها (فلش سبز)، دوشاخگی سلولی (فلش زرد) در حالت طبیعی بودند (تصویر ۲-۲-D). تغییرات بافتی از جمله هیپرتروفی و تجمع خون و سلول‌های التهابی مشاهده نگردید.

۵- دوز بلندمدت کتامین در موش‌های صحرایی نر (ML): در نمونه‌های بافتی قلب موش‌های صحرایی تیمار شده با دوز بلندمدت کتامین میزانی از تجمعات بافتی (فلش قرمز) همراه با فضاهای خالی و فواصل بین سلولی (فلش آبی) دیده شد. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) منظم و مشخص بوده‌اند. سایر تغییرات سلولی از جمله تغییرات سیتوپلاسم، هسته (فلش سبز)، پرخونی و التهاب قابل رویت نشد. (تصویر ۳-۳-A, B)

۶- دوز بلندمدت کتامین در موش‌های صحرایی ماده: در نمونه‌های بافتی موش‌های صحرایی ماده تیمار شده با دوز بلندمدت کتامین در مقایسه با نرهای تیمار شده با دوز بلندمدت در بافت قلب شواهدی از تجمعات بافتی وجود نداشته اما اندکی فضاهای خالی و فواصل بین سلولی (فلش آبی) دیده شد. مقاطع عرضی (فلش سفید) و ستون‌های مقاطع طولی (فلش سیاه) منظم و مشخص بوده‌اند. سایر تغییرات سلولی از جمله تغییرات سیتوپلاسم، هسته (فلش سبز)، پرخونی و التهاب همانند گروه دوز بلندمدت نر، وجود نداشت. (تصویر ۳-۳-D, C)

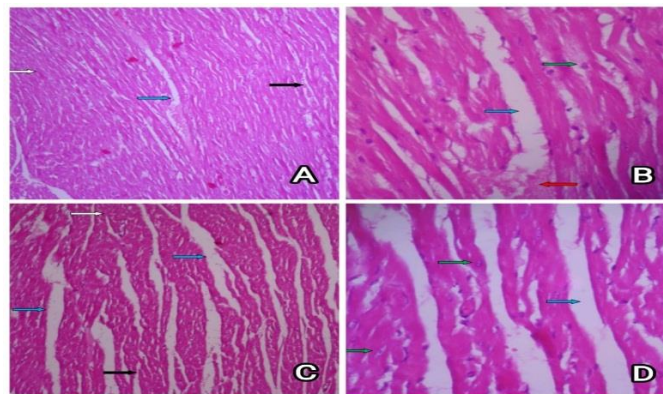


تصویر ۱: A) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرایی گروه MC. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$).
 B) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرایی گروه MC. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$).
 C) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرایی گروه FC. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$).
 D) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرایی گروه FC. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$).



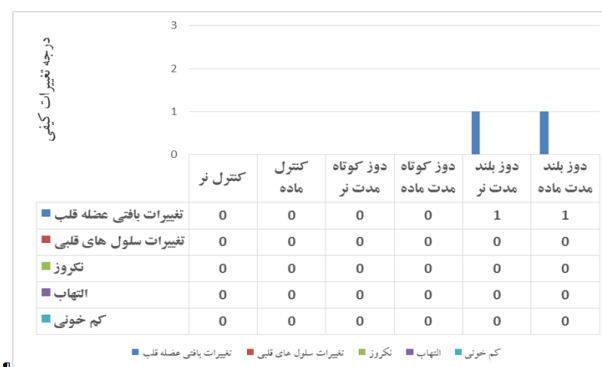
تصویر ۲: (A) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه MS. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۱۰۰).

- (B) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه MS. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۴۰۰).
 (C) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه FS. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۱۰۰).
 (D) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه FS. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۴۰۰).



تصویر ۳: (A) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه ML. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۱۰۰).

- (B) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه ML. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۴۰۰).
 (C) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه FL. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۱۰۰).
 (D) مقطع بافت شناسی قلب موش صحرائی گروه FL. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۴۰۰).



نمودار ۱: تفکیک و درجه بندی تغییرات کیفی پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت قلب

تغییرات کیفی پدید آمده و مشاهده شده در بافت قلب هر گروه به صورت زیر تفکیک و درجه بندی شده است. بدین صورت که درجه ۰ بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید می‌باشند.

بحث

کتامین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA، از اجزای مهم انتقال عصبی تحریکی و تشکیل حافظه، میباشد. مطالعات گذشته عوارض قلبی - عروقی متعددی از جمله افزایش مارکرهای قلبی، مختل شدن همودینامیک و تغییرات بافتی و سلولی را بیان داشتند (۱۳، ۱۴، ۱۷، ۱۸). مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات بیهوشی کوتاه مدت مکرر و بلندمدت با کتامین بر روی تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت قلب در موش های صحرایی نر و ماده انجام شد. براساس نتایج هیستوپاتولوژیک پژوهش حاضر، تزریق بلندمدت کتامین موجب تجمع بافتی در بافت قلب موش های نر و افزایش فواصل بین سلولی در موش های نر و ماده می شود. در مقاطع بافت شناسی قلب موش های دریافت کننده دوزهای کوتاه مدت، تغییرات کیفی مشاهده نمیشود. مطالعه ای بر روی رت ها و خرگوش ها به منظور بررسی اثرات تزریق کتامین بر روی بطن و نیز اثرات حفاظتی متوپرولول انجام شد. تزریق به صورت داخل صفاقی و 40 mg/kg روزانه به مدت ۱۲ هفته در موش ها و ۸ هفته در خرگوش ها انجام شد. در بررسی هیستوپاتولوژیک با رنگ آمیزی H&E کاردیومیوسیت های هایپر تروفیک و ادوماتو با هسته های تحریف شده و با اندازه های متفاوت هم در خرگوش ها و هم در موش ها مشاهده شد. کتامین باعث افزایش سلول های آپوتوتیک شد به طوری که تعداد این سلول ها در گروه کتامین در هر HPF تقریباً ۳۰ برابر نسبت به بافت قلب گروه کنترل بوده است (۲۰). نتایج مشابهی در مطالعه لی و همکاران به دست آمد. پس از ۱۴ روز مواجهه موش ها با کتامین با داشتن حق انتخاب به این صورت که با انتخاب سوراخ فعال 0.5 mg/kg کتامین تزریق میشده بافت قلب و کلیه دچار آسیب شدند از جمله هایپر تروفی و افزایش وزن ارگان نسبت به وزن بدن، چینش نامنظم سلول ها و هسته های نامنظم و تحریف شده و نیز افزایش چشمگیر درصد سلول های آپوتوتیک در قلب (۲۱). پژوهشی دیگر فیروز میوکارد متعاقب تزریق داخل عضلانی دوز بالای کتامین (175 mg) به همراه دوز پایین تری از زایلازین (35 mg)، دارویی بیهوشی مورد استفاده در دام پزشکی، ۸-۱۰ مرتبه طی یکسال را

بیان داشته است (۲۲). کاراکورت و همکاران در بررسی هیستوپاتولوژیک قلب موش های نر بعد از تزریق 30 mg/kg/daily به مدت ۳۰ روز شاهد دژنراسیون شدید کاردیومیوسیت ها و انفیلتراسیون سلول های تک هسته ای و نیز خونریزی در بافت بودند (۲۳). در مطالعه ما تغییرات هیستوپاتولوژیک در دوزهای طولانی مدت محدود به تجمعات بافتی و افزایش فواصل بین سلولی است و تغییرات سلولی مشاهده نمی شود. این تفاوت با توجه به کوتاه تر بودن مدت درمان و یا دوز در مطالعه حاضر نسبت به مطالعات ذکر شده می تواند قابل توجه باشد. در مطالعه دیگری اثرات دوره های زمانی متفاوت تزریق کتامین داخل صفاقی بر بافت قلب رت های نر بررسی شده است. کتامین با دوز 30 mg/kg روزانه تزریق شد. از نظر هیستوپاتولوژی گروهی از رت ها که ۶ هفته مواجهه داشتند Score ۱ دریافت کردند به این معنا که دژنراسیون سلول ها (لیز و وزیکوله شدن سیتوپلاسم) تنها در نوک بطن مشاهده شد. گروهی که کتامین را به مدت ۱۶ هفته دریافت کردند Score ۲ به این معنا که دژنراسیون سلول ها در همه جای بطن مشاهده شد و گروه سوم که ۲۸ هفته کتامین دریافت کردند Score ۳ به این معنا که دژنراسیون سلولی در کل بافت قلب قابل رویت بوده. تغییرات هیستوپاتولوژی مشابه مطالعه حاضر بوده از این جهت که تغییرات وابسته به دوز بوده است و در دوز های بالا تغییرات بیشتری رویت شده است. در مطالعه حاضر نیز تغییرات بافتی تنها در دوزهای طولانی مدت مشاهده می شود. تفاوت در شدت تغییرات را می توان به تفاوت در بازه های مواجهه در دو مطالعه نسبت داد (۱۸). در مطالعه حاضر، تغییرات هیستوپاتولوژیک اعم از تجمعات سلولی و افزایش فواصل سلولی در تجویز یک ماهه کتامین در موش ها به تفکیک جنس مشاهده شد. تفاوت معناداری در تغییرات هیستوپاتولوژیک به تفکیک جنس مشاهده نشد. با ادامه تجویز کتامین به مدت بیشتر، امکان پی بردن به تغییرات بیشتر سلولی و هیستوپاتولوژیک احتمالی و نیز تاثیر جنسیت بر عوارض قلبی کتامین می توانست فراهم شود که از محدودیت های مطالعه حاضر بوده است. لذا مطالعات بیشتر با دوزهای بالای کتامین به

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه پیش رو کلیه موازین اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق پروتکل رعایت شده و با کد IR.IAU.SHAHROOD.REC.1397.050 به تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود رسیده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر بهروز یحیایی، محمدباقر گیلک حکیم آبادی و دکتر لیلا خجسته در ارائه ایده، دکتر بهروز یحیایی، ملیکا ناصحی و فائزه فلی پور در طراحی مطالعه، محمدباقر گیلک حکیم آبادی، فاطمه باهوش فیض آبادی و فاطمه دنکوب در جمع‌آوری داده‌ها، دکتر بهروز یحیایی و ملیکا ناصحی در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

تفکیک جنس می‌تواند به این پرسش پاسخ دهد که آیا جنسیت از فاکتورهای تاثیرگذار بر اثرات قلبی کتامین است یا خیر.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر تغییرات هستوپاتولوژیک بافت قلب به‌صورت تجمعات سلولی و افزایش فواصل سلولی در دوزهای بلندمدت کتامین در موش‌های صحرایی مشاهده شد. تغییرات در دو جنس نر و ماده تفاوت معناداری نداشت. این نتایج در راستای نتایج مطالعات پیشین بوده و تناقض فاحشی به‌دست نیامد.

سپاس‌گزاری

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه دانشجویی می‌باشد. بدینوسیله از حمایت‌های حوزه پژوهش و کمیته تحقیقات دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود کمال تشکر و قدردانی را داریم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1-Robinson DH, Toledo AH. *Historical Development of Modern Anesthesia*. J Invest Surg 2012; 25(3): 141-9.
- 2-Li L, Vlisides PE. *Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind*. Front Hum Neurosci 2016; 10: 612.
- 3-Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, et al. *Structure, Function, and Allosteric Modulation of NMDA Receptors*. J Gen Physiol 2018; 150(8): 1081-1105.
- 4-Bonaventura J, Lam S, Carlton M, Boehm MA, Gomez JL, Solís O, et al. *Pharmacological and Behavioral Divergence of Ketamine Enantiomers: Implications for Abuse Liability*. Mol Psychiatry 2021; 26(11): 6704-22.
- 5-Kohtala S. *Ketamine—50 Years in Use: From Anesthesia to Rapid Antidepressant Effects and Neurobiological Mechanisms*. Pharmacol Rep 2021; 73(2): 323-45.
- 6-Mathew CA, Mathew SJ, Zarate Jr CA. *Ketamine for Treatment-Resistant Depression*: Adis; 2016.
- 7-Sinner B, Graf BM. *Ketamine*. In: Schüttler J, Schwilden H, editors. Modern Anesthetics. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008; 313-33.
- 8-Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. *Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms*. Pharmacological reviews 2018; 70(3): 621-60.

- 9- Ahern TL, Herring AA, Stone MB, Frazee BW. *Effective Analgesia with Low-Dose Ketamine and Reduced Dose Hydromorphone in ED Patients with Severe Pain*. The American Journal of Emergency Medicine 2013; 31(5): 847-51.
- 10- Chen MH, Lin WC, Tu PC, Li CT, Bai YM, Tsai SJ, et al. *Antidepressant and Antisuioidal Effects of Ketamine on the Functional Connectivity of Prefrontal Cortex-Related Circuits in Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Longitudinal Resting Fmri Study*. Journal of Affective Disorders 2019; 259: 15-20.
- 11- Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. *Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry 2014; 71(6): 681-8.
- 12- Orhurhu VJ, Orhurhu VJ, Vashisht R, Claus LE, Cohen SP. *Ketamine Toxicity*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
- 13- Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. *Intravenous Sub-Anesthetic Ketamine for Perioperative Analgesia*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2016; 32(2): 160-7.
- 14- Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. *Ketamine: Current Applications in Anesthesia, Pain, and Critical Care*. Anesth Essays Res 2014; 8(3): 283-90.
- 15- Wang W, Liu S, Xu B. *A Study of the Protective Effect and Mechanism of Ketamine on Acute Lung Injury Induced by Mechanical Ventilation*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21(6):1362-7.
- 16- Wai MSM, Chan WM, Zhang AQ, Wu Y, Yew DT. *Long-Term Ketamine and Ketamine Plus Alcohol Treatments Produced Damages in Liver and Kidney*. Hum Exp Toxicol 2012; 31(9): 877-86.
- 17- Behlke LM, Lenze EJ, Carney RM. *The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those with or at High Risk for Cardiovascular Diseases*. CNS Drugs 2020; 34(11): 1133-47.
- 18- Chan WM, Liang Y, Wai MSM, Hung ASM, Yew DT. *Cardiotoxicity Induced In Mice By Long Term Ketamine And Ketamine Plus Alcohol Treatment*. Toxicol Lett 2011; 207(2): 191-6.
- 19- Loomba RS, Gray SB, Flores S. *Hemodynamic Effects of Ketamine in Children with Congenital Heart Disease and/or Pulmonary Hypertension*. Congenit Heart Dis 2018; 13(5): 646-54.
- 20- Li Y, Shi J, Yang B, Liu L, Han C, Li W, et al. *Ketamine-Induced Ventricular Structural, Sympathetic and Electrophysiological Remodelling: Pathological Consequences and Protective Effects of Metoprolol*. Br J Pharmacol 2012; 165(6): 1748-56.
- 21- Li X, Li S, Zheng W, Pan J, Huang K, Chen R, et al. *Environmental Enrichment and Abstinence Attenuate Ketamine-Induced Cardiac and Renal Toxicity*. Sci Rep 2015; 5(1): 11611.
- 22- Marini RP, Li X, Harpster NK, Dangler C. *Cardiovascular Pathology Possibly Associated with Ketamine/Xylazine Anesthesia in Dutch Belted Rabbits*. Comparative Medicine 1999; 49(2):153-60.
- 23- Ölmeztürk Karakurt TC, Emir İ, Bedir Z, Ozkaloglu Erdem KT, Süleyman H, Sarıgül C, et al. *Effects of Carvacrol on Ketamine-Induced Cardiac Injury in Rats: An Experimental Study*. Drug Chem Toxicol 2024; 47(2): 166-171.

Evaluating the Histopathological Effects of Short-term and Long-term Doses of Ketamine Injection on Heart Tissue of Male and Female Rats

Behrooz Yahyaei^{1,2}, Faeze Gholipour³, Leila Khojasteh², Mohammadbagher Gilak Hakimabadi²,
Fatemeh Bahoosh Feyzabadi³, Fatemeh Dankoub³, Melika Nasehi^{†3}

Original Article

Introduction: Ketamine is a general anesthetic drug that acts by inhibiting the NMDA receptor an important component of excitatory neurotransmission. Existing of NMDA receptors all over the central nervous system and the special type of anesthesia induced by ketamine, called dissociative anesthesia has led to its use as an analgesic and also paved the way for abuse. Ketamine affects the cardiovascular system by increasing indices such as heart rate, blood pressure, and cardiac output.

Methods: For further evaluation of ketamine effects on heart tissue, we used 15 male and 15 female Wistar rats and divided them into 6 groups, including male and female control groups (MC and FC), male and female short-term exposure (MS and FS), and male and female long-term exposure (ML and FL) to ketamine. Each group included 5 Wistar rats. The ML and FL groups received 75mg of ketamine once a week for 4 weeks in the posterior muscle of the thigh and the MS and FS groups received 25mg of ketamine 3 times a week for 4 weeks at the same site.

Results: After preparation of histopathological slides, it was observed that only in the group of female mice receiving long-term ketamine, empty spaces and intercellular distances increased, and in the group of male mice receiving long-term ketamine, in addition to the increase of intercellular spaces, tissue accumulations were also observed in the heart tissue.

Conclusion: This study showed that long-term ketamine injection in both sexes can cause some qualitative changes in heart tissue. Expanding the duration of long-term exposure to ketamine and more studies based on sexes can lead to more findings.

Keywords: Ketamine, Histopathology, Heart, Male rats, Female rats, Short-term Doses, Long-term Doses.

Citation: Yahyaei B, Gholipour F, Khojasteh L, Gilak Hakimabadi M.B, Bahoosh Feyzabadi F, Nasehi M, Dankoub F. **Evaluating the Histopathological Effects of Short-term and Long-term Doses of Ketamine Injection on Heart Tissue of Male and Female Rats.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(5): 7827-35.

¹Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

²Department of Medical Sciences, Biological Nanoparticles in Medicine Research Center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

³Student Research Committee, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

*Corresponding author: Tel: 0936 265 8333, email: Nasehimelika@gmail.com