

Investigating the Effects of Short-Term and Long-Term Doses of Injectable Ketamine on the Histopathology of the Heart of Rats Born from Exposed Mothers

Hessamedin Babaei¹, Mahtab Ghasemi¹, Aref Arminfar¹, Leila Khojasteh², Shiva Shabanzadeh², Soheil Shahrami Rad¹, Afagh Zamen Ghadirli¹, Behrooz Yahyaei^{2,3*}

1. Student Research Committee, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran
2. Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran
3. Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Biological Nanoparticles in Medicine Research Center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Received: 2023/11/11

Accepted: 2024/03/08

Abstract

Introduction: Ketamine is a commonly used drug in modern anesthesia, particularly during pregnancy, for managing chronic pain by targeting the N-methyl-D-aspartate receptor. This study aims to investigate the impact of injected ketamine on the histological changes in the hearts of rats born to exposed mothers.

Materials and Methods: A laboratory experiment was conducted using 15 female Wistar rats, divided into three groups: control, short-term, and long-term exposure. After fertility induction, cardiac tissue dissection and sampling were performed on 10 newborn rats randomly selected from each group.

Results: In the short-term exposure group, the cellular characteristics and heart tissue appeared normal with minor changes such as small intercellular spaces and a slight decrease in density in some areas compared to the control group. In the long-term exposure group, there was evidence of slight inflammation in certain regions, but no significant alterations were observed in the cells, cytoplasm, or nuclei.

Conclusion: While long-term exposure of mother rats to ketamine may lead to mild inflammation and moderate hyperemia in the heart tissue of newborn rats, short-term exposure resulted in only minor changes in the heart muscle tissue similar to long-term exposure, albeit not significantly noticeable.

***Corresponding Author:** Behrooz Yahyaei

Address: Islamic Azad University of Shahrood, Tehran Street, Shahrood, Semnan, Iran.

Tel: 09123734327

E-mail: behroozyahyaei@yahoo.com

Keywords: Ketamine, Rats, Newborns, Histopathology, Heart

How to cite this article: Babaei H., Ghasemi M., Arminfar A., Khojasteh L., Shabanzadeh SH., Shahrami Rad S., Zamen Ghadirli A., Yahyaei B. Investigating the effects of short-term and long-term doses of injectable ketamine on the histopathology of the heart of rats born from exposed mothers, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(3):344-352.

Introduction

In the 19th century, modern anesthesia was first utilized in patients undergoing dental surgery, involving the local administration of nitrogen oxide. Among the drugs used in contemporary anesthesia is ketamine, known for its efficacy in managing chronic pain by targeting the NMDA receptor. Ketamine is commonly employed for anesthesia, analgesia, and sedation, and its unique pharmacodynamic properties have sparked interest in its potential for treating depression. Over the past fifty years, ketamine has maintained its significance in anesthesiology and pain management, available in various administration routes such as intravenous, oral, intramuscular, and inhalation. This study delves into the domain of anesthesia, focusing on its implications for maternal health, particularly regarding ketamine administration during pregnancy. The impact of maternal ketamine exposure on the cardiac development of offspring is a crucial aspect under investigation. The research aims to elucidate histological changes in the hearts of rats born to mothers who received ketamine injections, seeking to identify any potential abnormalities or alterations in cardiac tissue. Understanding the effects of ketamine during pregnancy is vital for both anesthesia practices and maternal welfare. By examining heart histology, the study aims to contribute to the existing knowledge on the safety and risks associated with ketamine use in pregnant individuals. The findings may guide healthcare professionals in developing safer anesthesia protocols, ensuring the well-being of both mothers and their unborn children.

Methodology

The study involved a laboratory experimental approach that allowed for the control of factors influencing the results. Fifteen female rats with similar average weights were acclimated for a week to the new environment before being randomly grouped into control, long-term anesthesia, and repeated short-term anesthesia groups, each consisting of five rats. The animals were housed in standard PVC cages with two rats per cage, provided with appropriate bedding and fed a specific diet from Mino Sabah Company. The rats were given access to clean city water, and environmental conditions such as humidity (50-55%) and temperature (20-25°C) were maintained on a 12-hour light-dark cycle. Following guidelines

for the ethical use and care of laboratory animals, the female rats were prepared for pregnancy by pairing them with male rats in each group. Pregnancy was confirmed, and ketamine was administered intraperitoneally based on the group allocations. Rats in the long-term anesthesia group received weekly ketamine doses of 75 mg/kg, while those in the short-term and repeated anesthesia group were anesthetized three times a week with 25 mg/kg doses, starting one week before pregnancy until one week after pregnancy. At the end of the study period, the rats were euthanized following a 10-hour fast to obtain tissue samples. The collected samples were fixed in formalin solution, sent to a histology laboratory in Tehran, and prepared for histological analysis. Hematoxylin-eosin staining was performed on the samples, and histological sections were examined under an optical microscope to assess any histopathological changes in the heart tissue. This study was conducted with an ethics code of IR.IAU.SAHROOD.REC.1398.013, ensuring compliance with ethical guidelines for animal research.

Results

The examination of heart tissues from newborn rats in the control group showed normal characteristics with well-organized and coherent structures. Both transverse and longitudinal sections of the heart tissue displayed distinct patterns, with cytoplasmic acidophilia and basophilic cell nuclei. Intercellular connections and tissue density were uniform throughout. In the short-term dose group, heart tissue sections from newborn rats exhibited no significant deviations from the control group. Minor changes such as decreased density and small intercellular distances were observed in some areas, but overall cell and tissue characteristics remained normal. There were no notable tissue alterations like cell hypertrophy or inflammation. For the long-term dose group, while the overall order and coherence of the tissue were maintained, there was a degree of blood accumulation, some cell release, and presence of an inflammatory process in most areas. Despite these changes, the cells and their cytoplasm remained unchanged, with normal cell shape and intact nuclear structures. Bifurcation pathways and cell junctions were reported to be normal compared to the control group. These observations suggest that

long-term exposure to ketamine in pregnant rats may lead to some tissue changes in the heart of newborn rats, particularly in terms of blood accumulation and inflammatory processes. Further investigation may be required to understand the implications of these findings on cardiac health and development.

Discussion

Considering the many uses of ketamine and its strong position as an anesthetic drug, as well as the important effect of ketamine in the treatment of some diseases, in this research, we investigated the histopathology of the heart tissue of rat babies whose mothers received ketamine during pregnancy.

According to the findings of this research, in the control group, the heart tissue had normal characteristics and complete order and coherence without changes. In the short-term dose group, the cellular and tissue characteristics of the heart were normal, and no clear changes were observed compared to the control group, although the longitudinal and transverse sections were consistent, in some areas, small intercellular spaces with reduced density were visible. In the long-term dose group, There were no changes in the cells, cytoplasm and nuclei, but a small amount of inflammatory process was observed in some areas. Moderate hyperemia and mild inflammation were

found in the long-term exposure group compared to the short-term exposure and control groups. Also in short-term and long-term groups; Slight changes in heart muscle tissue were seen compared to the control group.

Conclusion

Based on the findings of this study; Long-term exposure of mother mice to ketamine can cause mild inflammation and moderate hyperemia in the heart tissue of newborn mice. In cases of short-term exposure of mother rats to ketamine, only mild changes in the heart muscle tissue were observed, similar to long-term exposure, and these findings probably cannot cause clear functional disorders and endanger the life of the rat baby. Of course, more studies should be done by measuring the function of heart tissue and also in longer periods of time.

Acknowledgment

The authors appreciate the support of the Academic Vice-Chancellor and the Student Research Committee of Islamic Azad University of Shahrood.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.

بررسی تأثیرات دوزهای کوتاه مدت و بلندمدت کتامین تزریقی بر هیستوپاتولوژی قلب موش‌های صحرایی نوزاد حاصل از مادران در مواجهه قرار گرفته

حسام‌الدین بابایی^۱، مهتاب قاسمی^۱، عارف آرمینفر^۱، لیلا خجسته^۲، شیوا شعبان‌زاده^۲، سہیل شہرامی راد^۱، آفاق ضامن قدیرلی^۱، بہروز یحیایی^۳

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران
۲. استادیار، گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، ایران
۳. استادیار، گروه پزشکی، مرکز تحقیقات نانوذرات بیولوژیک در پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: یکی از داروهای شایع مورد استفاده در بیهوشی نوین به‌ویژه در حین بارداری کتامین است که با مهار گیرنده N_{MDA} متیل-D اسپاراتات (NMDA) برای درمان کنترل درد مزمن، استفاده می‌شود از این رو در این مطالعه به بررسی تأثیرات کتامین تزریقی بر تغییرات بافت‌شناسی قلب نوزادان موش‌های صحرایی مادران مواجهه قرار گرفته می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تجربی آزمایشگاهی بر روی ۱۵ موش ماده نژاد ویستار صورت گرفت. این موش‌ها در سه گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل، کوتاه مدت و بلندمدت دسته‌بندی شدند و پس از القای باروری از هر گروه ۱۰ نوزاد موش تصادفی انتخاب شدند و تحت تشریح و نمونه‌برداری بافت قلبی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه دوز کوتاه مدت، مشخصات سلولی و بافت قلب نرمال بودند و تغییرات واضحی به نسبت گروه کنترل مشاهده نشد ولی در برخی نواحی، اندکی فواصل بین سلولی همراه با کاهش تراکم بوده است. در گروه دوز بلندمدت، به میزان اندکی روند التهابی در برخی مناطق دیده شد ولی تغییرات در سلول‌ها، سیتوپلاسم و هسته‌ها وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** هرچند مواجهه بلندمدت موش مادر با کتامین می‌تواند التهاب خفیف و نیز پرخونی متوسط در بافت قلبی موش نوزاد را در پی داشته باشد و مواجهه کوتاه مدت موش مادر با کتامین نیز تنها تغییرات خفیف بافت عضلانی قلب همانند مواجهه بلندمدت به وجود آورد اما این تغییرات به وجود آمده محسوس نبوده‌اند.

* نویسنده مسئول: بہروز یحیایی
نشانی: آدرس: سمنان، شاهرود، خیابان تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود
تلفن: ۰۰۹۸۲۳۳۳۹۰۰۷۷
رایانامه:

behroozyahyaei@yahoo.com
شناسه ORCID: 0000-0001-7280-4188
شناسه ORCID نویسنده اول: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۸۰۵۰-۳۸۹۵

کلیدواژه‌ها:

کتامین، موش صحرایی، نوزاد، هیستوپاتولوژی، قلب

مقدمه

برای بیهوشی، بی‌دردی و آرام‌بخشی به‌کار می‌رود و به دلیل خواص فارماکودینامیکی منحصر به فردش شاهد افزایش علاقه به استفاده از آن برای درمان افسردگی نیز هستیم (۳). با گذشت نزدیک به پنجاه سال از ورود کتامین به حیطه علم بیهوشی، این دارو هنوز هم نقش مهمی را در تجهیزات پزشکی متخصصان بیهوشی و در درمان درد ایفا می‌کند. در طول دو دهه گذشته، تحقیقات زیادی در مورد مکانیسم‌های اثر دارو

اولین بار بیهوشی به صورت مدرن در بیمارانی که برای اعمال جراحی دندانپزشکی مراجعه می‌کردند مورد استفاده قرار گرفت. این عمل به صورت تزریق موضعی اکسید نیتروژن در قرن نوزدهم انجام می‌شد (۱). یکی از داروهای مورد استفاده در بیهوشی نوین، کتامین است که با مهار گیرنده NMDA برای درمان و کنترل درد مزمن استفاده می‌شود (۲). کتامین بیشتر

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۱، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۳، ص ۳۴۴-۳۵۲
آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

۲. مواد و روش

این مطالعه به روش آزمایشگاهی و تجربی است که در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود انجام گردیده است. به‌منظور انجام پژوهش، ۱۵ موش صحرایی ماده با میانگین وزنی مشابه تهیه شده و به مدت یک هفته شرایط تطابق اعمال شد تا موش‌های صحرایی با محیط جدید سازگار شوند. سپس وزن کشتی صورت گرفت و موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به سه گروه ۵ تایی شامل یک گروه کنترل که هیچ تیماری دریافت نکردند، گروه بلندمدت که به‌صورت یک بار در هفته ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند گروه مکرر کوتاه‌مدت نیز کتامین را به‌صورت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم سه بار در هفته دریافت کردند تقسیم شدند. شایان ذکر است مدت زمان دریافت کتامین از یک هفته قبل بارداری تا یک هفته پس از پایان بارداری به‌صورت منظم انجام شد. میانگین وزنی موش‌های مادر گروه کنترل و کوتاه‌مدت ۱۲۳.۵ گرم و در گروه بلندمدت ۱۱۸.۵ گرم قبل بارداری بوده است. بعد از گروه‌بندی بر اساس مداخله‌ها تزریق کتامین به‌صورت درون صفاقی انجام شد. شایان ذکر است طول زمان و دوزاژ دریافتی کتامین در دو گروه بلندمدت و کوتاه‌مدت کتامین مجموعاً یکسان بوده صرفاً در گروه بلندمدت تیمار یکبار در هفته و در گروه مکرر کوتاه‌مدت به‌صورت منقسم سه بار در هفته به موش‌های صحرایی تزریق شد.

حیوانات در گروه‌های بررسی در قفس‌های استاندارد مخصوص از جنس PVC در هر قفس ۲ موش صحرایی با درپوش توری فلزی که کف آنها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانیده شده بود نگهداری شدند. طی دوره آزمایش از خوراک مخصوص و فشرده جوندگان از شرکت مینو صباح (جدول ۱) (۲۵ گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن) و آب سالم شهری (روزانه ۵۰ میلی‌لیتر) در ظرف آبخوری از جنس PVC برای تغذیه آنها استفاده شد و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و میزان رطوبت محیط ۵۰-۵۵ درصد و دما ۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. این مطالعه طبق راهنمای استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی اجرا گردید. سپس موش‌های صحرایی ماده برای بارداری آماده شدند. به‌منظور ایجاد بارداری در موش‌های صحرایی در هر گروه از دو موش صحرایی نر استفاده گردید. تأیید بارداری با مشاهده پلاک واژنی صورت گرفت.

به‌خصوص مکانیسم انانتیومرها انجام شده است. همچنین امروزه از کتامین برای کنترل درد کودکان در بخش اورژانس نیز استفاده می‌شود و تأثیرات ضددردی و ضدالتهابی آن در مدیریت درد حاد و مزمن آشکار شده است (۴).

این دارو می‌تواند به شیوه‌های مختلفی همچون داخل وریدی (IV)، دهانی (OP)، درون عضلانی (IM) و دمیدنی (IN) مورد استفاده قرار گیرد (۵). با وجود گستردگی کاربردها این دارو خالی از مشکل و عارضه نیست. برای مثال در مطالعات بالینی عوارض روانی مانند توهم، نقص حافظه، حملات پانیک و تهوع، استفراغ، خواب‌آلودگی، تحریک قلبی عروقی و در تعداد کمی از بیماران سمیت کبدی مشاهده شد. از طرفی استفاده تفریحی از کتامین رو به افزایش است و این مورد با انواع خطرات ناشی از مصرف کتامین اعم از عوارض کلیه، مثانه و مشکلات نورولوژیک مثل نقص حافظه همراه است (۲). همچنین کتامین می‌تواند خاصیت جهش‌زایی از خود نشان دهد و بر روی جنین انسان و سایر مهره‌داران تأثیر بگذارند و روند رشد طبیعی آنان را مختل کند (۶). از این رو کتامین در بسیاری از کشورها داروی غیرقانونی شناخته می‌شود (۷).

کتامین با افزایش فعالیت سمپاتیک، سبب افزایش خفیف تا متوسط گذرا در فشار خون، ضربان قلب و برون‌ده قلبی می‌شود (۳). این تغییرات فیزیولوژی می‌تواند منجر به افزایش نیاز به اکسیژن در میوکارد قلب شود که ممکن است بیماری زمینه‌ای قلبی را تشدید کند (۸). وظیفه قلب، منقبض کردن و پمپاژ خون حاوی اکسیژن به تمام بدن و خون بدون اکسیژن به ریه‌هاست. برای رسیدن به این هدف، قلب طبیعی انسان باید در تمام عمر به‌طور منظم و پیوسته بکوبد که این نظم تحت تأثیر سیستم عصبی خودمختار و غدد درون‌ریز بدن است (۹) و تغذیه تمام ارگان‌های بدن، متکی به این نظم است (۱۰).

با توجه به کاربردهای فراوان کتامین در بالین و عوارض آن بر عملکرد ارگان‌های مختلف از طرفی افزایش شیوع مصرف آن به‌خصوص در حین بارداری به علت افزایش جراحی‌های مینور و ماژور (۱۱) در این پژوهش بر آن شدیم تا تأثیرات تزریق کتامین به موش‌های صحرایی مادر بر بافت‌شناسی قلب نوزادان حاصل از باروری آنها بپردازیم.

جدول ۱. ترکیب مواد غذایی در موش‌های صحرایی مورد آزمایش

ترکیب	مقدار در ۱۰۰ گرم	درصد
کربوهیدرات	۱۷۵	۵۸
چربی	۳۹	۱۳
پروتئین	۸۴	۲۹
مجموع	۲۹۸	۱۰۰

بافت قلبی مطالعه می‌شوند به کمک میکروسکوپ نوری ارزیابی شدند.

۳. یافته‌ها

ارزیابی داده‌های پژوهش به صورت کاملاً کیفی و بصری بر پایه دانش هیستوپاتولوژی بوده است. نتایج به دست آمده از بررسی هیستوپاتولوژی نمونه قلب نوزاد موش صحرایی حاصل از مادران در مواجهه قرار گرفته با کتامین به تفکیک گروه‌ها به صورت زیر بوده است.

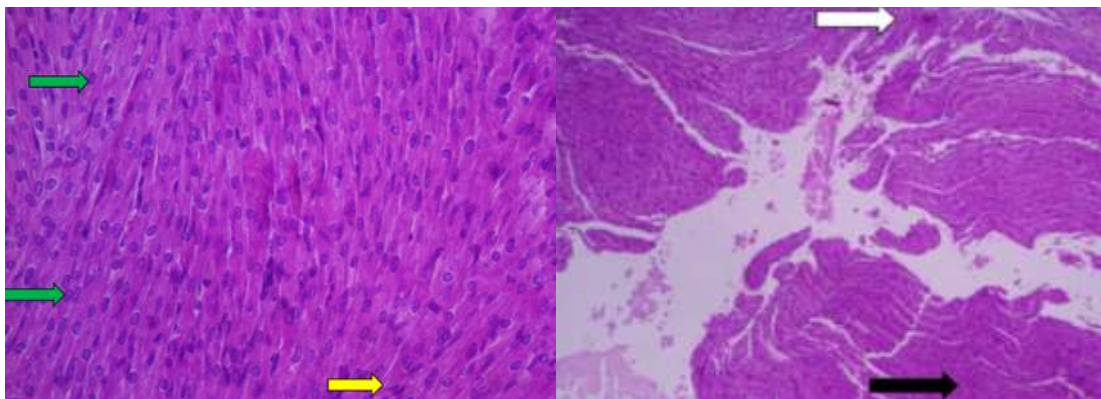
در تمام طول مدت بارداری برای تنظیم دوز کتامین به صورت مرتب وزن‌کشی انجام گردید و پیش از آخرین تزریق میانگین وزن گروه کنترل و کوتاه‌مدت به ۱۷۵ گرم و بلندمدت به ۱۸۷ گرم رسیده بود. در وزن موش‌های مادر قبل از بارداری و پس از بارداری تفاوت معناداری مشاهده گردید که به دلیل افزایش وزن ناشی از بارداری بوده است.

گروه کنترل: در مقاطع تهیه شده از بافت قلب نوزادان موش صحرایی گروه کنترل بافت قلب دارای مشخصات طبیعی همراه با نظم و انسجام کامل و بدون تغییرات مشاهده می‌گردد. مقاطع عرضی (فلش سفید) و مقاطع طولی (فلش سیاه) بافت قلب مشخص و منسجم می‌باشد. در سلول‌های قلبی سیتوپلاسم کاملاً اسیدوفیل و هسته‌های سلولی به رنگ بازوفیلی (فلش سبز) قابل مشاهده هستند. مسیره‌های دوشاخه‌شدگی و اتصالات بین سلولی نیز (فلش زرد) در تمامی نواحی بافت دیده می‌شود. تراکم و ضخامت سلولی و بافت در تمامی نواحی طبیعی گزارش می‌گردد (شکل ۱).

در شروع و پایان دوره قبل از بارداری و در طول بارداری، موش‌های باردار توسط ترازوی دیجیتال با حساسیت دو رقم اعشار وزن شدند و اعداد به دست آمده بر حسب گرم ثبت شدند. پس از زایمان، ماده‌ها ۱۰ عدد نوزاد موش صحرایی از هر گروه به صورت نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شد که جمعاً ۳۰ نمونه نوزاد موش صحرایی که در سه گروه تقسیم شده بودند برای انجام نمونه‌برداری بافتی انتخاب شدند.

در انتهای دوره آزمایش به منظور نمونه‌گیری بافتی، موش‌های صحرایی توسط کتامین ۷ واحد و زایلازین ۳ واحد که توسط سرنگ انسولین تزریق شد و به ازای هر ۱۰۰ گرم افزایش وزن ۰.۰۲ کتامین بر میزان فوق افزوده شد سپس نمونه‌گیری انجام گرفت. ابتدا تمامی موش‌ها قبل از قربانی شدن به مدت ۱۰ ساعت ناشتا بودند تا وزن خالص موش‌ها بدون غذا در اختیار باشد و اینکه سیستم گوارش برای نمونه‌گیری خالی باشد. سپس موش‌ها مجدد وزن‌کشی شدند.

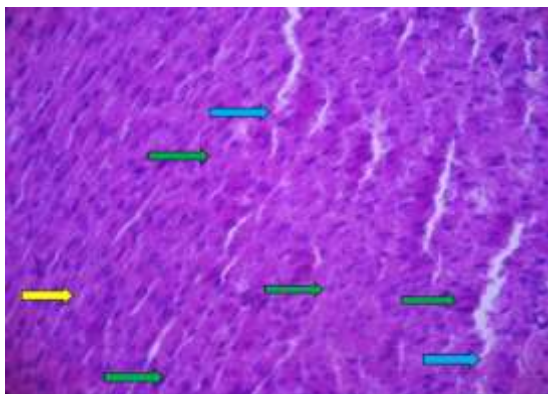
در این مرحله، موش‌ها برای نمونه‌برداری روی تخته جراحی فیکس شدند سپس با تیغ جراحی، ناحیه جعبه قفسه سینه برش داده شد و بافت قلب توسط قیچی و پنس جدا شد و توسط ترازوی دیجیتال وزن گردید. سپس نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌های صحرایی بلافاصله درون ظرف حاوی محلول فرمالین ۱۰ درصد به منظور ثبوت بافت قرار داده شد و پس از ۲۴ ساعت محلول فرمالین تعویض گردید. نمونه اخذ شده برای تهیه مقطع هیستولوژیک به آزمایشگاه بافت‌شناسی ارسال گردید. نمونه‌ها توسط هماتوکسیلین-اوتوزین رنگ‌آمیزی شدند. پس از آماده‌سازی مقاطع تهیه شده به لحاظ متغیرهایی که به طور معمول و قراردادی برای بررسی روند تغییرات هیستوپاتولوژیکی



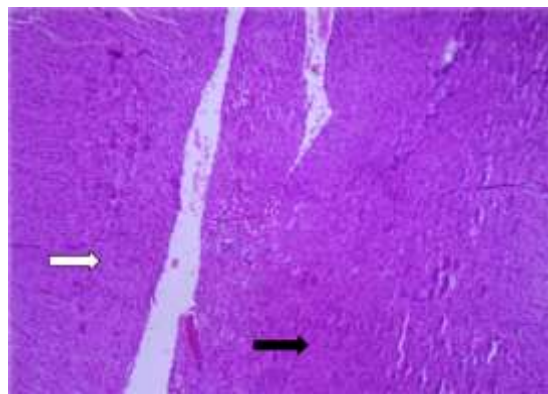
شکل ۱

سمت راست: مقطع بافت شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)
سمت چپ: مقطع بافت شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

سیتوپلاسمی و شکل هسته‌ها (فلش سبز) و همچنین دوشاخگی و اتصالات سلولی (فلش زرد) طبیعی هستند و در مقایسه با گروه کنترل فاقد تغییر چشم‌گیری می‌باشند. تغییرات بافتی محسوساً جمله هیپرتروفی سلولی، پرخونی و تجمع سلول‌های التهابی در بافت قلب گروه مذکور مشاهده نمی‌شود (شکل ۲).



گروه دوز کوتاه‌مدت: در مقاطع تهیه‌شده از بافت قلب نوزادان موش صحرایی گروه دوز کوتاه‌مدت در مقایسه با گروه‌های کنترل تغییر خاصی مشاهده نشده و مشخصات سلولی و بافت نرمال است و تنها در برخی نواحی اندکی فواصل بین سلولی همراه با کاهش تراکم دیده می‌شود (فلش آبی). مقاطع عرضی (فلش سفید) و مقاطع طولی (فلش سیاه) منظم و منسجم دیده می‌شوند. ویژگی‌های سلولی از جمله مشخصات

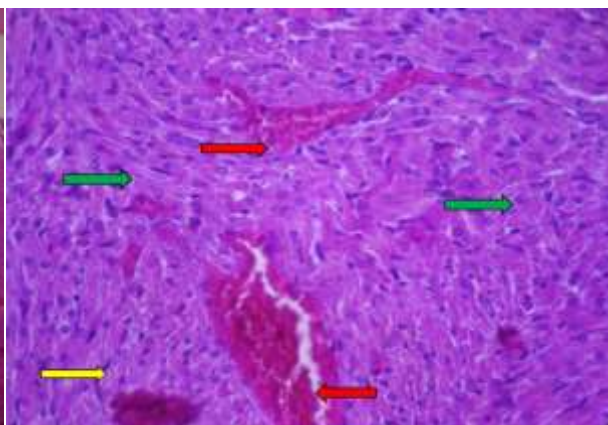
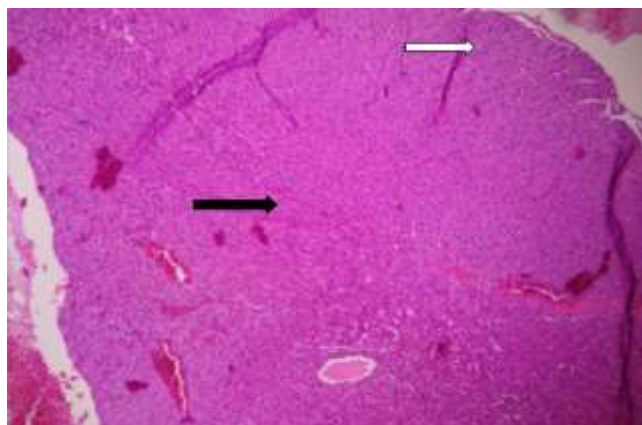


شکل ۲

سمت راست: مقطع بافت‌شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه دوز کوتاه‌مدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین - ۱۰۰×)
سمت چپ: مقطع بافت‌شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه دوز کوتاه‌مدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین ۴۰۰×)

مناطق همراه با انتشار اندکی از سلول‌های روند التهاب وجود دارد. تغییراتی در سلول‌ها و سیتوپلاسم آنها و نیز تغییرات هسته‌ای وجود ندارد و شکل سلول طبیعی است (فلش سبز). در بافت گروه حاضر، دوشاخگی و اتصالات سلولی (فلش زرد) در مقایسه با گروه کنترل طبیعی و نرمال می‌باشد (شکل ۳).

گروه دوز بلندمدت: در مقاطع تهیه‌شده از بافت قلب نوزادان موش صحرایی گروه دوز بلندمدت در بافت گرچه به صورت کلی و به لحاظ نظم و انسجام و شکل مقاطع عرضی (فلش سفید) و مقاطع طولی (فلش سیاه) تغییرات چشمگیری دیده نمی‌شود اما میزانی از تجمعات خونی (فلش قرمز) در اغلب



شکل ۳

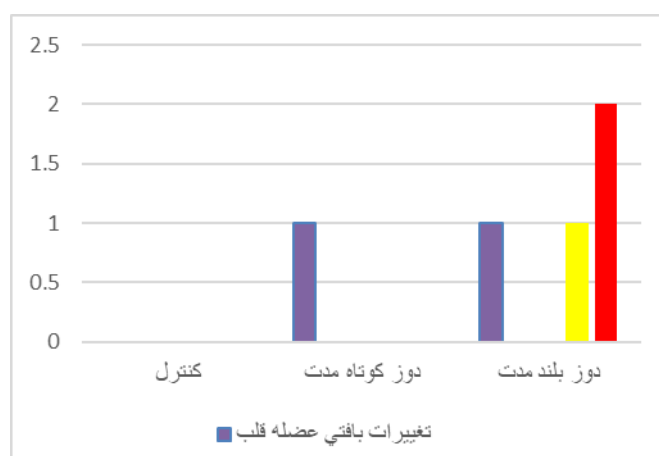
سمت راست: مقطع بافت‌شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه دوز بلندمدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین ۱۰۰×)
سمت چپ: مقطع بافت‌شناسی قلب نوزاد موش صحرایی گروه دوز بلندمدت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین ۴۰۰×)

نتایج تفکیک و درجه‌بندی تغییرات کیفی پدیدآمده در متغیرهای موردارزیابی بافت قلب در جدول ۲ و نمودار ۱ ارائه شده است.

جدول ۲. تفکیک و درجه‌بندی تغییرات کیفی پدیدآمده در متغیرهای موردارزیابی بافت قلب

گروه	تغییرات بافتی عضله قلب	سلول‌های قلبی	نکروز	التهاب	پرخونی
کنترل	۰	۰	۰	۰	۰
دوز کوتاه‌مدت	۱	۰	۰	۰	۰
دوز بلندمدت	۱	۰	۰	۱	۲

* توضیح: تغییرات کیفی پدیدآمده و مشاهده‌شده از عدد ۰ تا ۳ درجه‌بندی گردیده است. درجه ۰ بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید هستند.



نمودار ۱. تفکیک و درجه‌بندی تغییرات کیفی پدیدآمده در متغیرهای موردارزیابی بافت قلب

بلندمدت؛ تغییرات خفیف بافت عضله قلب به نسبت گروه کنترل دیده شد.

در مطالعه Gou به تأثیرات کوتاه‌مدت کتامین بر بزرگی قلب و اختلالات عملکردی آن پرداخته شده بود. همچنین میزان افزایش مرگومیر و نیز کاهش طول بدن در گروه مواجهه یافته دیده شد. در این مطالعه همانند مطالعات ما مواجهه طولانی‌مدت به‌صورت پرخونی و التهاب متوسط تا خفیف رویت شده بود (۱۳).

در سال ۲۰۲۲ تحقیقاتی برای بررسی تأثیرات کتامین بر قلب و دستگاه ادراری موش‌های شیرده با افسردگی پس از زایمان (PPD) انجام گرفت که در این مطالعه Fukushima و همکاران (۱۴) با تزریق انواع دوزهای کتامین به ۹۰ موش صحرایی و بررسی آناتومی و هیستوپاتولوژی قلب این موش‌ها همانند آنچه در تحقیقات ما مشاهده شد تفاوتی بین گروه‌های مختلف آزمایش با گروه کنترل مشاهده نگردید.

براساس مطالعه یحیایی بر روی ۳۰ موش صحرایی در برخی لایه‌های مخچه، تغییرات خفیف تا متوسط بافت‌شناسی مشاهده

۴. بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به کاربردهای فراوان کتامین و جایگاه مستحکم آن به‌عنوان داروی بیهوش‌کننده و همچنین تأثیر مهم کتامین در درمان برخی بیماری‌ها (۱۲) در این پژوهش به بررسی هیستوپاتولوژی بافت قلب نوزادان موش‌های صحرایی که مادران آنها طی بارداری کتامین دریافت کردند پرداختیم.

طبق یافته‌های این پژوهش در گروه کنترل، بافت قلب با مشخصات طبیعی و همراه با نظم و انسجام کامل بدون تغییرات بود. در گروه دوز کوتاه‌مدت مشخصات سلولی و بافت قلب نرمال بود و تغییرات واضحی به نسبت گروه کنترل مشاهده نشد با این وجود که مقاطع طولی و عرضی منسجم بودند در برخی نواحی، اندکی فواصل بین سلولی با کاهش تراکم قابل مشاهده بود. در گروه دوز بلندمدت، تغییرات در سلول‌ها، سیتوپلاسم و هسته‌ها وجود نداشت اما در برخی مناطق، میزان اندکی روند التهابی مشاهده شد. میزان پرخونی متوسط و التهاب خفیف در گروه مواجهه بلندمدت نسبت به گروه مواجهه کوتاه‌مدت و کنترل بوده است. همچنین در گروه‌های کوتاه‌مدت و نیز

قلبی موش نوزاد را در پی داشته باشد. در موارد مواجهه کوتاه‌مدت موش مادر با کتامین نیز تنها تغییرات خفیف بافت عضلانی قلب همانند مواجهه بلندمدت به‌وجود آمده بود که این یافته‌ها احتمالاً نمی‌توانند اختلالات عملکردی واضحی به همراه داشته باشند و زندگی نوزاد موش صحرائی را به خطر بیندازند. البته مطالعات بیشتری با سنجش عملکرد بافت قلبی و نیز در بازه‌های زمانی طولانی‌تر باید صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت معاونت علمی و کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود قدردانی می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

در طول مطالعه، شرایط حقوق حیوانات از قبیل تشنگی و گرسنگی رعایت شد و در طی آزمایش‌ها حداقل درد بر آنها تحمیل شد و سعی بر آن بود که آسیب کمتری متحمل شوند؛ در حین قربانی کردن نیز از کتامین برای بی‌دردی آنها استفاده شد. فرایند در کمیته اخلاق ثبت و تمامی پروسه طبق چک‌لیست و پروتکل‌های سازمان‌های تابعه انجام گردیده است. کد اخلاق این مطالعه IR.IAU.SAHROOD.REC.1398.013 می‌باشد.

سهم نویسندگان

مفهوم و طرح مطالعه: لیلیا خجسته. جمع‌آوری داده‌ها: شیوا شعبان‌زاده، سهیل شهرامی‌راد. تجزیه و تحلیل داده‌ها: بهروز یحیایی. تجزیه و تحلیل آماری: حسام‌الدین بابایی، آفاق ضامن قدیرلی. بازنگری انتقادی نسخه اولیه: مهتاب قاسمی. نظارت بر مطالعه: عارف آرمین فر.

حمایت مالی

ندارد.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

شد ولی از لحاظ تعادلی، تغییرات بین گروه‌ها معنادار نبودند درواقع تفاوت بین گروه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت کتامین در مواجهه یافته‌ها معنادار نبود. در مطالعه ما نیز تغییرات خفیف تا متوسط بافت قلب به‌صورت پرخونی و التهاب در موارد مواجهه یافته دیده شده بود ولی این موضوع بین موارد مواجهه کوتاه‌مدت و بلندمدت متفاوت بود (۱۵).

سمیت کتامین بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم اداری گزارش شده است اما تأثیرات نامطلوب احتمالی آن بر روی قلب هنوز چندان مورد توجه قرار نگرفته است از این رو Chan و همکاران در سال ۲۰۱۱ با استفاده از مدل اعتیاد طولانی‌مدت به کتامین که در آن به موش‌های یک‌ماهه کتامین به‌صورت داخل صفاقی برای دوره‌های مختلف داده شد این مسئله را بررسی کردند. الکتروکاردیوگرام (ECG) و سطح تروپونین و همچنین حضور لاکتات دهیدروژناز با هم برای تعیین عملکرد قلبی موش استفاده شد. افزایش ST در ۳۰ درصد از موش‌ها از ۶ هفته به بعد مشاهده شد. افزایش همزمان تروپونین در سرم و حضور سلول‌های قلبی مثبت لاکتات دهیدروژناز با هم برای نشان‌دادن آسیب‌های قلبی گرفته شد (۱۶). در پژوهش حاضر ما نیز تغییرات هیستوپاتولوژیک قلب شامل نکروز، التهاب و پرخونی رویت و ثبت گردید که می‌تواند توجیه‌کننده تأثیرات کتامین بر عملکرد و آنزیم‌های قلبی باشد. مطالعه Ahiskaliglou در سال ۲۰۱۸ با هدف بررسی تأثیرات کتامین و تیوپنتال بر بافت قلب و مغز و برونش‌های موش‌های صحرائی انجام شد. در این پژوهش از ۵۶ موش نر نژاد ویستار با سن سه ماه به‌صورت رندوم شش گروه انتخاب شد که شامل گروه اول کتامین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه دوم تیوپنتال با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه سوم کتامین با دوز ۳۰ و تیوپنتال با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سه گروه دیگر با دوز دو برابر گروه‌های قبلی بودند. پس از بررسی مارکرهای استرس اکسیداتیو و هورمون آدرنالین مشاهده گردید که کتامین می‌تواند باعث افزایش تأثیراتی بر بافت قلب این موش‌ها شود (۱۷). در مطالعه ما نیز کتامین، درجاتی از تغییر در هیستوپاتولوژی قلب موش‌ها را ایجاد کرده بود.

بر اساس یافته‌های این مطالعه، مواجهه بلندمدت موش مادر با کتامین می‌تواند التهاب خفیف و نیز پرخونی متوسط در بافت

References

[1]. Edwards ML, Bause GS. From Dental to Mental Institutions: A Quadruple Threat of Nitrous-Oxide

Administration Before and During Mental Asylum Admission. J Anesth Hist. 2018;4(4):237-239. DOI: 10.1016/j.janh.2018.07.006

- [2]. Zhang Y, Ye F, Zhang T, Lv S, Zhou L, Du D, et al. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*. 2021;596(7871):301-5. DOI: 10.1038/s41586-021-03769-9
- [3]. Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čaćić M. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatr Danub*. 2020;32(3-4):325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325
- [4]. Corwell BN, Motov SM, Davis NL, Kim HK. Novel uses of ketamine in the emergency department. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022;21(8):1009-25. DOI: 10.1080/14740338.2022.2100883
- [5]. Zanza C, Saglietti F, Giamello JD, Savioli G, Biancone DM, Balzanelli MG, et al. Effectiveness of Intranasal Analgesia in the Emergency Department. *Medicina*. 2023;59(10):1746. DOI: 10.3390/medicina59101746
- [6]. Félix LM, Serafim C, Martins MJ, Valentim AM, Antunes LM, Matos M, et al. Morphological and behavioral responses of zebrafish after 24 h of ketamine embryonic exposure. *Toxicology and applied pharmacology*. 2017;321:27-36. DOI: 10.1016/j.taap.2017.02.013
- [7]. Usman MA. Should ketamine not be banned? A scoping review. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2023;17:e47. Doi:10.1017/dmp.2021.292
- [8]. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-67. DOI:10.1111/bcp.12094
- [9]. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015;7(4):204-14. Doi: 10.4330/wjc.v7.i4.204
- [10]. King J, Lowery DR. Physiology, Cardiac Output. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29262215.
- [11]. Tang Y, Liu R, Zhao P. Ketamine: An update for obstetric anesthesia. *Transl Perioper Pain Med*. 2017;4(4):1-2. DOI: 10.31480/2330-4871/058
- [12]. Ivan Ezquerro-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*. 2018;142:72-82. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.01.017
- [13]. Guo R, Liu G, Du M, Shi Y, Jiang P, Liu X, et al. Early ketamine exposure results in cardiac enlargement and heart dysfunction in *Xenopus* embryos. *BMC Anesthesiol*. 2016 18;16:23. DOI: 10.1186/s12871-016-0188-z
- [14]. Fukushima AR N-SP, Peña Muñoz JW, Ricci EL, Leoni LAB, Caperuto EC, et al. Post-Partum Depression Lactating Rat Model for Evaluating Ketamine's Safety as a Pharmacotherapeutic Treatment: Roles in Cardiac and Urinary Functio *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(9):299. DOI:10.3390/jcdd9090299
- [15]. Yahyaei B, Khojasteh L, Saeedmeh M. The effects of ketamine on balance behavior and histology changes of cerebellum in short- and long- term anesthesia in rats. *Journal Of Neyshabur University Of Medical Sciences*. 2018;6(1):53-69.(persian)
- [16]. Chan WM, Liang Y, Wai MS, Hung AS, Yew DT. Cardiotoxicity induced in mice by long term ketamine and ketamine plus alcohol treatment. *Toxicology letters*. 2011;207(2):191-6. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.09.008
- [17]. Ahiskalioglu EO, Aydin P, Ahiskalioglu A, Suleyman B, Kuyruklyildiz U, Kurt N, et al. The effects of ketamine and thiopental used alone or in combination on the brain, heart, and bronchial tissues of rats. *Archives of Medical Science*. 2018;14(3):645-54. DOI: 10.5114/aoms.2016.59508