مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۷، مهر ۱۳۹۷، ۶۵۶-۶۳۹

مطالعه تغییرات هماتولوژی، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی ناشی از تجویز طولانی مدت کتامین در موش صحرایی

محمد هاشم‌نیا[۱]، موسی جاودانی[۲]، زهرا نیکوصفت[۳]، صبا عبدلی جمور[۴]

دریافت مقاله: ۹۶/۹/۱۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۶/۱۲/۱۴ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۷/۴/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۷/۴/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: امروزه استفاده تفریحی از ماده مخدر کتامین رو به افزایش است، لذا این مطالعه به‌منظور تعیین اثر تجویز طولانی مدت کتامین بر روی برخی از پارامترهای خونی، بیوشیمیایی و تغییرات بافتی در موش صحرایی نر انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل (n=۲۰) و آزمایش (n=۲۰) تقسیم شدند. به موش‌های گروه کنترل (شاهد)، محلول سالین و هم‌چنین به گروه آزمایش، داروی کتامین روزانه با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. در روزهای صفر، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ از هر گروه ۵ سر موش بیهوش و پس از خون‌گیری تشریح شدند. برخی پارامترهای بیوشیمیایی سرم اندازه‌گیری شد و بافت کلیه و کبد مورد ارزیابی میکروسکوپی قرار گرفتند. برای تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey و آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان دهنده افزایش تعداد گلبول‌های سفید، افزایش سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی، افزایش غلظت اوره، کراتینین، گلوکز و کورتیزول و هم‌چنین کاهش غلظت پروتئین تام و گلبولین در گروه کتامین نسبت به گروه کنترل بود. در بررسی بافت کبد، دژنراسیون واکوئلی، اتساع و پرخونی سینوزوئیدها، تراوش سلول‌های تک هسته‌ای در اطراف ناحیه پورتال و نکروز پارانشیم مشاهده شد. در کلیه، دژنراسیون سلول اپی‌تلیال توبول‌ها، نکروز سلول اپی‌تلیال توبولی، آتروفی توبول‌ها و گلومرول‌ها و نفوذ سلول‌های التهابی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که کتامین می‌تواند باعث ایجاد ضایعات در کبد و کلیه شود. هر چند برای پی بردن به مکانیسم عمل کتامین در مصرف طولانی مدت، مطالعات جامع‌تری نیاز است.

واژه های کلیدی: کتامین، تغییرات هماتولوژی، تغییرات بیوشیمیایی، هیستوپاتولوژی، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسئول) استادیار آسیب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه ایران
تلفن: ۳۸۳۲۲۵۹۹-۰۸۳، دورنگار: ۳۸۳۲۲۵۹۹-۰۸۳، پست الکترونیکی: m.hashemnia@razi.ac.ir
۲- استادیار جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳- استادیار کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۴- دامپزشک عمومی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

مقدمه

کتامین از مشتقات فن‌سیکلیدین، آنتاگونیست انتخابی و غیر رقابتی گیرنده ان-متیل-دی-آسپارتات (N-methyl d-aspartate) است که با جلوگیری از اثر انتقال‌دهنده عصبی تحریکی گلوتامات بر این گیرنده‌ها، اثر بی‌هوش‌کنندگی خود را اعمال می‌کند. علاوه بر گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتات، کتامین با گیرنده‌های دیگر مانند گیرنده‌های اپیوئیدی، گیرنده مونوآمینرژیک، گیرنده‌های موسکارینی و کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ در تعامل است. علاوه بر این، کتامین ماده‌ای ضد درد کاتالپتیک است که از نظر تئوری موجب بلوک گیرنده‌های درد در طناب نخاعی شده و بدون ایجاد دپرسیون تنفسی موجب بی‌دردی می‌گردد [۳-۱]. دوزهای پایین کتامین تجویز شده قبل از عمل جراحی، سبب تسکین درد در طول عمل و بعد از عمل جراحی می‌شود. در انسان، دوزهای پایین کتامین (۰/۵-۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت) می‌تواند به‌عنوان بی‌حس‌کننده موضعی نیز استفاده شود [۴]. کتامین با دوز پایین در درمان سندرم درد منطقه‌ای پیچیده نیز مؤثر است [۵]. هم‌چنین کتامین برای از بین بردن درد حاد، مدیریت مراقبت‌های ویژه در موارد صرع طولانی مدت و تشنج، مورد استفاده قرار می‌گیرد [۶]. این دارو در درمان بیماران مبتلا به افسردگی مؤثر است و حتی در بعضی از موارد به جای الکتروشوک درمانی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷، ۳].

مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای بالای کتامین می‌تواند با برخی اثرات ناخواسته هم‌چون توهم، کابوس، افزایش ترشحات برونش و بزاق و افزایش فشار داخل مغز یا ریه همراه باشد و در دوز مصرفی جهت بی‌هوشی، احتمال افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش فشار خون شریانی و توهم وجود دارد. به دنبال تجویز دارو به صورت اپیدورال، اثرات جانبی هم‌چون تاری دید، افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش فشارخون و توهم گزارش شده است، اما در مورد ایجاد آسیب‌های نوروتوکسیک هنوز اتفاق نظر وجود ندارد [۱۰-۸]. برخی از ویژگی‌های کتامین شامل کاتاتونی (Catatonia)، فراموشی، اثرات ضد دردی و هم‌چنین ایجاد بعضی حالات روانی مانند عدم تشخیص زمان و مکان، توهمات حسی و ادراکی، توهم بصری و تجربه خارج شدن از بدن سبب سوء استفاده از این دارو در سال‌های اخیر شده و استفاده تفریحی از کتامین، در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته و مشکلات جدیدی را پدید آورده است [۱۱، ۳]. اگرچه در حال حاضر کتامین در بسیاری از کشورها تحت کنترل شبکه بین‌المللی مبارزه با مواد مخدر نیست و آمار و ارقام واقعی از میزان سوء استفاده از این دارو در دسترس نیست، با این‌حال طبق گزارش جهانی سازمان ملل، استفاده از این دارو در سراسر شرق آسیا، استرالیا، شمال امریکا و اروپا رو به گسترش است [۱۲].

هرچند مصرف طولانی مدت کتامین به‌عنوان یک ماده مخدر تفریحی در جوامع انسانی روبه افزایش است [۱۳] ولی بیشتر مطالعات انجام شده در مورد کتامین بر خواص دارویی و دوزهای موثر آن در موارد مختلف متمرکز است

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

و بجز مطالعات محدودی در مورد اثر طولانی مدت کتامین بر سیستم ادراری [۱۵-۱۳]، مطالعه تقریباً جامعی در خصوص تجویز طولانی مدت کتامین وجود ندارد. لذا، این مطالعه به‌منظور ارزیابی تغییرات پاتولوژی و هماتولوژی-بیوشیمیایی به دنبال تجویز طولانی مدت کتامین با دوز تحت بی‌هوشی در موش صحرایی و مشخص کردن برخی از ابعاد ناشناخته این دارو انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی در تابستان سال ۱۳۹۵ انجام شده است. جهت انجام این مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley با محدوده وزنی ۱۶۰-۱۴۰ گرم از دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی خریداری شد و در شرایط استاندارد (درجه حرارت ۲۴-۲۲ درجه سلیسیوس، رطوبت نسبی ۵۰-۴۰ درصد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی آزاد به آب و غذا به مدت ۳ روز، جهت تطابق موش‌ها با محیط و شرایط جدید، نگهداری شدند.

جهت سهولت در انجام آزمایش، موش‌ها در قفس‌های مجزا نگه‌داری شدند و به صورت تصادفی در دو گروه مساوی قرار داده شدند. در گروه آزمایش، کتامین به صورت روزانه با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تجویز شد. در گروه کنترل، هم حجم با گروه کتامین، نرمال سالین استریل به همان شیوه تزریق شد. طول مدت مطالعه ۶۰ روز در نظر گرفته شد و در روزهای صفر (قبل از تجویز و به عنوان داده‌های پایه)، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ از هر گروه، ۵ سر موش بیهوش و پس از خون‌گیری تشریح شدند. ارزیابی ماکروسکوپیک از ارگان‌های مختلف آن‌ها صورت گرفت. بعد از سانتریفیوژ کردن (Hettich Zentrifugen, EBA20, Germany) خون هر موش و جدا کردن سرم، سرم‌ها برای انجام مراحل بعدی در فریزر (Samsung RT62NBPN Refrigerator, Korea) نگهداری شدند. برای ارزیابی میکروسکوپی، نمونه‌های بافتی به ابعاد تقریباً یک سانتی‌متر از کلیه، کبد و مثانه هر حیوان جدا شد و در ظرف‌های حاوی فرمالین ۱۰ درصد نگه‌داری شدند. در نهایت نمونه‌های بافتی طبق روش‌های معمول پردازش و پس از قالب‌گیری با پارافین، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون از آن‌ها تهیه شد. لام‌های تهیه شده با استفاده از رنگ‌های هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus CX21, Japan) مورد ارزیابی قرار گرفتند [۱۶].

جهت ارزیابی میکروسکوپیک ضایعات، آسیب‌های بافت کبد و کلیه در گروه‌های تحت مطالعه با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ در سه فیلد میکروسکوپ به صورت تصادفی انتخاب شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. این ضایعات شامل برهم خوردن طراحی و نظم ساختاری سلول‌های کبد و نفرون-های کلیه بودند. در صورت عدم مشاهده تغییرات در نظم ساختار کبد و کلیه با علامت منفی (-)، وجود اختلال به صورت کانونی در نظم و ساختار لبول‌های کبد و توبول-های کلیه به صورت خفیف و با علامت (+)، درگیری ۵۰ درصد از لبول‌ها و توبول‌های کبد و کلیه متوسط به صورت ۲+ و در صورت عدم تشخیص ساختار منظم کبد و

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

کلیه شدید با علامت ۳+ گزارش شدند. عدم مشاهده مجاری با ساختارهای سلول‌های اپی‌تلیال مکعبی هیپرپلاستیک با علامت - و مشاهده سه مجرای صفراوی در هر تریاد به صورت +، چهار یا پنج مجرا به همراه بافت همبند در هر تریاد با علامت ۲+ و بیش از پنج مجرای صفراوی در هر تریاد به صورت ۳+ تشخیص داده شدند. عدم نکروز قطعه‌ای در اطراف ناحیه پورتال و توبول‌های نزدیک گلومرولی به شکل -، نکروز قطعه قطعه‌ای خفیف به صورت +، درگیر شدن کمتر از ۵۰ درصد هپاتوسیت‌ها در اطراف پورتال تراکت و لوله‌های خمیده نزدیک و دور ناحیه کورتکس کلیه متوسط با علامت ۲+ و درگیر شدن بیش از ۵۰ درصد هپاتوسیت‌ها در اطراف پورتال تراکت و توبول-های ناحیه‌ی کورتکس به صورت ۳+ در نظر گرفته شد. عدم مشاهده سلول آماسی در ناحیه پورتال و بین توبول-های کلیه با علامت -، نفوذ سلول‌های التهابی در کمتر از ۱/۳ پورتال‌ها و بین توبول‌های کلیه خفیف با علامت +، نفوذ سلول‌های التهابی در ۱/۳ تا ۲/۳ از پورتال‌ها و بین توبول‌های کلیه متوسط به صورت ۲+ و سلول‌های التهابی فشرده در بیش از ۲/۳ ناحیه پورتال و بین توبول‌های کلیه شدید با علامت ۳+ گزارش شد. عدم مشاهده‌ی فیبروز در ناحیه پورتانل به صورت -،گسترش پورتال فیبروزین خفیف به صورت +، پل فیبروزی متوسط با علامت ۲+ و سیروز شدید به صورت ۳+ در نظر گرفته شد. تجمع نوتروفیل‌ها در مناطقی که سلول‌های کبدی از بین رفته و لیز هپاتوسیت اتفاق افتاده بود، به عنوان نکروز کانونی هپاتوسیت تعریف شد. هم‌چنین هپاتوسیت‌های آپوپتیک به وسیله سیتوپلاسم اسیدوفیلی و هیالینیزه مشخص شد. نکروز کانونی، نکروز منتشر، آپوپتوز، هیپرپلازی سلول‌های کوپفر، اتساع سینوزوئیدها و پرخونی در صورت وجود با علامت + یا عدم وجود با علامت - مشخص شدند [۱۷].

در مطالعه حاضر فاکتورهای خونی شامل تعداد تام گلبول‌های قرمز خون و تعداد تام گلبول‌های سفید خون با استفاده از دستگاه شمارش سلولی خودکار (Sysmex K-1000 automated analyzer, United States) و فاکتورهای سرمی شامل پروتئین تام (روش بیوره و با استفاده از کیت پارس آزمون)، قند خون (روش دستی و با استفاده از کیت پارس آزمون)، کورتیزول (روش دستی و با استفاده کیت کمیلومینسانس IBL)، هموگلوبین (روش سیانومت‌هموگلوبین)، هماتوکریت، آلبومین (روش برموکرزول گرین و با استفاده از کیت زیست شیمی)، غلظت گلبولین، نسبت آلبومین به گلبولین، و میزان آنزیم آسپارتات آمینو ترنسفراز (Aspartate aminotransferase; AST) و آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (Alanine aminotransferase; ALT) (روش اصلاح شده Reitman و Frankel)، آنزیم آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase; ALP) (روش اصلاح شده Bowers and McComb)، اوره (روش Urease-GLDH) و کراتینین (روش jaffe) اندازه‌گیری شدند.

داده های حاصل توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نرمال بودن توزیع فراوانی داده‌ها توسط آزمون ناپارامتری Kolmogorov-Smirnovتایید شد (P>۰/۰۵). برای مقایسه متغیرهای کمی از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌های تجربی و گروه

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

کنترل از آزمون t مستقل استفاده شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی رتبه‌ای در ارزیابی هیستوپاتولوژی از آزمون غیرپارامتریک Kruskal-Wallis استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج مربوط به تغییرات فاکتورهای خونی در جدول ۱ آورده شده است. در مقایسه تعداد گلبول‌های قرمز بین ۳ گروه دریافت کننده کتامین با گروه کنترل و هم‌چنین گروه‌های تجربی و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). بیشترین تعداد گلبول‌های سفید در گروه تجربی در روز ۲۰ مشاهده شد که این افزایش در تعداد سلول‌ها در مقایسه با گروه کنترل و گروه تجربی روز ۴۰ معنی‌دار بود (به ترتیب P=۰/۰۰۴ و P=۰/۰۲۲). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

جدول۱- میانگین و انحراف معیار تعداد گلبول‌های قرمز و سفید، درصد هماتوکریت و مقدار هموگلوبین موش‌های صحرایی در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف نسبت به گروه شاهد (n=۵)

پارامتر	زمان / گروه	روز ۰	روز ۲۰	روز ۴۰	روز ۶۰	مقدار P
گلبول قرمز (10^6 در میکرولیتر)	گروه تجربی	۷/۲۳ ± ۰/۱۹	۷/۳۷ ± ۰/۴۲	۷/۹۷±۰/۲۷	۷/۱۳ ± ۰/۴۷	۰/۳۹۴
	شاهد	۷/۱۲ ± ۰/۱۷	۸/۰۷ ± ۰/۳۷	۷/۱۴ ± ۰/۴۱	۸/۰۸ ± ۰/۵۰	۰/۱۵۵
	مقدار P	۰/۶۷۲	۰/۲۵۷	۰/۱۱۹	۰/۲۰۷	
گلبول سفید (10^3 در میکرولیتر)	گروه تجربی	^{a}۳/۷۸ ± ۰/۴۰	^{b}۵/۶۳ ± ۰/۲۷	^{ac}۴/۲۱ ± ۰/۲۴	^{a}۴/۴۳ ± ۰/۳۴	۰/۰۰۴
	شاهد	^{a}۳/۸۰ ± ۰/۳۸	^{ab}۵/۷۲ ± ۱/۰۱	^{a}۳/۸۰ ± ۰/۲۸	^{b}۸/۵۸ ± ۲/۰۵	۰/۰۳۳
	مقدار P	۰/۹۷۲	۰/۹۳۰	۰/۲۹۹	۰/۰۵۶	
هماتوکریت (درصد)	گروه تجربی	^{ab}۴۲/۳۴ ± ۱/۳۳	^{ab}۴۱/۹۸ ± ۱/۵۴	^{b}۴۶/۵۵ ± ۱/۶۶	^{b}۳۹/۳۳ ± ۲/۲۸	۰/۰۴۱
	شاهد	۴۱/۵۲ ± ۱/۶۰	۴۶/۶۴ ± ۱/۶۷	۴۲/۴۰ ± ۱/۴۰	۴۶/۲۸ ± ۲/۸۶	۰/۱۹۳
	مقدار P	۰/۷۰۵	۰/۰۷۱	۰/۰۴۴	۰/۰۸۷	
هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{ab}۱۳/۳۰ ± ۰/۳۸	^{a}۱۱/۵۶ ± ۰/۶۶	^{b}۱۴/۶۰ ± ۰/۲۳	^{ab}۱۲/۶۰ ± ۰/۶۹	۰/۰۰۶
	شاهد	۱۲/۹۸ ± ۰/۴۷	۱۳/۷۲ ± ۰/۴۳	۱۲/۸۲ ± ۰/۴۲	۱۴/۸۰ ± ۰/۶۸	۰/۰۵۷
	مقدار P	۰/۶۱۵	۰/۰۳۰	<۰/۰۰۱	۰/۰۵۲	

حروف غیریکسان در هر ردیف بیان‌گر وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد (P<۰/۰۵). جهت مقایسه میانگین‌ها در روزهای مختلف در هر دو گروه دریافت کننده کتامین و شاهد از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey و برای مقایسه میانگین‌ها بین دو گروه دریافت کننده کتامین و شاهد در روزهای ۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰، از آزمون t مستقل استفاده شد. نتایج به‌صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

جدول۲- میانگین و انحراف معیار مقدار فاکتورهای بیوشیمیایی موش‌های صحرایی در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف نسبت به گروه شاهد (n=۵)

پارامتر	زمان / گروه	روز ۰	روز ۲۰	روز ۴۰	روز ۶۰	مقدار P
پروتئین تام (گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۸/۲۴ ± ۰/۱۶	^{b}۶/۲۷ ± ۰/۰۳	^{b}۷/۱۳ ± ۰/۰۴	^{b}۶/۷۸ ± ۰/۴۱	<۰/۰۰۱
	شاهد	۷/۷۴ ± ۰/۲۳	۷/۶۲ ± ۰/۲۴	۷/۶۶ ± /۰۳۰	۷/۹۸ ± ۰/۲۳	۰/۷۶۰
	مقدار P	۰/۱۲۰	۰/۰۰۱	۰/۱۵۹	۰/۰۳۹	
آلبومین (گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	۴/۳۴ ± ۰/۰۵	۴/۲۱ ± ۰/۱۶	۴/۳۸ ± ۰/۱۰	۴/۱۳ ±۰/۱۲	۰/۳۱۷
	شاهد	۴/۳۰ ± ۰/۰۷	۴/۱۰ ± ۰/۱۵	۴/۴۰ ± ۰/۰۷	۴/۲۴ ± ۰/۱۳	۰/۳۳۵
	مقدار P	۰/۶۵۹	۰/۶۱۷	۰/۹۰۵	۰/۵۷۳	
گلبولین (گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۳/۴ ± ۰/۱۵	^{b}۱/۹۶ ± ۰/۰۴	^{a}۲/۷۵ ± ۰/۱۴	^{ab}۲/۶۵ ± ۰/۳۱	۰/۰۰۱
	شاهد	۲/۷۶ ± ۰/۴۵	۳/۲۴ ± ۰/۳۵	۳/۰۶ ± ۰/۴۰	۳/۲۶ ± ۰/۲۳	۰/۵۶۱
	مقدار P	۰/۲۴۰	۰/۰۰۵	۰/۵۲۴	۰/۱۵۹	
گلوکز (میکروگرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۱۰۹/۷۸ ± ۲/۶۶	^{a}۱۱۴/۷۰ ± ۰/۹۴	^{b}۱۴۶/۰۰ ± ۲/۵۲	^{b}۱۵۱/۸۳ ± ۴/۲	۰/۰۰۱
	شاهد	۱۰۷/۳۲ ± ۳/۴۲	۱۰۲/۸۴ ± ۴/۷۶	۹۹/۵۸ ± ۲/۷۳	۹۸/۱۰ ± ۷/۲۵	۰/۵۶۳
	مقدار P	۰/۵۸۶	۰/۰۶۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
کورتیزول (میکروگرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۱۳/۰۰ ± ۰/۶۲	^{a}۱۴/۷۶ ± ۰/۷۵	^{b}۴۶/۴۰ ± ۷/۱۲	^{c}۸۶/۳۱ ± ۷/۱۲	۰/۰۰۱
	شاهد	۱۲/۹۸ ± ۰/۵۱	۱۱/۸۸ ± ۰/۵۱	۱۲/۹۸ ± ۰/۵۱	۱۱/۱۴ ± ۱/۱۶	۰/۲۵۲
	مقدار P	۰/۹۸۱	۰/۰۱۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
آسپارتات آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)	گروه تجربی	^{a}۱۳۵/۶۰ ± ۱۲/۴۴	^{a}۱۴۶/۵۰ ± ۴/۰۷	^{b}۲۰۹/۰۰ ± ۱۴/۵۱	^{b}۲۴۵/۳۳ ± ۹/۱۹	<۰/۰۰۱
	شاهد	۱۳۳/۲۰ ± ۸/۲۶	۱۰۲/۲۰ ± ۲۵/۸۵	۱۳۶/۶۰ ± ۲۲/۳۰	۱۳۸/۸۰ ± ۱۲/۱۶	۰/۴۸۶
	مقدار P	۰/۸۷۶	۰/۱۶۲	۰/۰۲۰	<۰/۰۰۱	
آلانین آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)	گروه تجربی	۳۳/۰۰ ± ۴/۳۳	۴۲/۸۳ ± ۹/۱۹	۳۷/۶۶ ± ۴/۳۷	۶۷/۸۳ ± ۱۳/۷۰	۰/۰۶۲
	شاهد	۳۴/۶۰ ± ۳/۶۹	۲۶/۴۰ ± ۷/۵۲	۳۱/۸۰± ۴/۲۰	۴۳/۶۰ ± ۹/۶۱	۰/۳۶۰
	مقدار P	۰/۷۸۶	۰/۲۱۲	۰/۳۶۵	۰/۱۹۹	
آلکالین فسفاتاز (واحد در لیتر)	گروه تجربی	^{a}۲۶۹/۲۰ ± ۱۵/۹۶	^{a}۲۹۶/۳۳ ± ۳۴/۰۵	^{b}۵۲۳ ± ۳۰/۸۱	^{b}۵۸۷/۱۶ ± ۵۶/۴۸	<۰/۰۰۱
	شاهد	۲۶۱/۸۰ ± ۱۴/۷۰	۲۰۵/۸۰ ± ۲۱/۴۷	۲۵۴/۴۰ ± ۱۶/۱۷	۲۵۸/۲۰ ± ۱۲/۵۹	۰/۰۹۵
	مقدار P	۰/۷۴۲	۰/۰۶۱	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	
اوره (میلی‌گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۳۱/۰۰ ± ۳/۹۲	^{ab}۴۵/۸۳ ± ۲/۷۳	^{b}۵۱/۸۳ ± ۳/۳۰	^{b}۵۳/۱۶ ± ۴/۲۸	۰/۰۱۹
	شاهد	۳۱/۶۰ ± ۱/۰۷	۳۱/۶۰ ± ۳/۴۲	۳۲/۴۰± ۱/۳۰	۳۰/۸۰ ± ۰/۸۶	۰/۹۰۹
	مقدار P	۰/۸۸۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۰/۰۲۲	
کراتینین (میلی‌گرم در دسی لیتر)	گروه تجربی	^{a}۰/۴۸ ± ۰/۰۳	^{ab}۰/۶۱ ± ۰/۰۴	^{ab}۰/۶۰ ± ۰/۰۳	^{b}۰/۶۶ ± ۰/۰۴	۰/۰۵۵
	شاهد	۰/۴۴ ± ۰/۰۴	۰/۵۰ ±۰/۰۳	۰/۵۰ ± ۰/۰۴	۰/۴۶ ± ۰/۰۳	۰/۸۲۶
	مقدار P	۱	۰/۰۸۲	۰/۱۴۸	۰/۰۱۰	

حروف غیریکسان در هر ردیف بیان‌گر وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد (P<۰/۰۵). جهت مقایسه میانگین‌ها در روزهای مختلف در هر دو گروه دریافت کننده کتامین و شاهد از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey و برای مقایسه میانگین‌ها بین دو گروه دریافت کننده کتامین و شاهد در روزهای ۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰، از آزمون t مستقل استفاده شد. نتایج به‌صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شده‌اند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

در مقایسه درصد هماتوکریت بین ۳ گروه دریافت کننده کتامین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، میزان افزایش هماتوکریت در گروه تجربی روز ۴۰ نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود (P=۰/۰۴۴).

در مقایسه میزان هموگلوبین بین ۳ گروه دریافت کننده کتامین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵)، اما در مقایسه بین گروه‌های تجربی تفاوت بین گروه‌های روز ۲۰ و ۴۰ معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۴). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، کاهش مقدار هموگلوبین در گروه‌های تجربی روز ۲۰ و ۶۰ نسبت به گروه شاهد مشاهده شد که در گروه روز ۲۰ این تفاوت معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۰).

نتایج مربوط به بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی در جدول ۲ آورده شده است. در مقایسه بین گروه‌های مختلف، کاهش معنی‌دار غلظت پروتئین تام در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، کاهش غلظت پروتئین تام در هر ۳ گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد، که این اختلاف در روز بیستم معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱).

در بررسی غلظت آلبومین بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری بین ۳ گروه دریافت کننده کتامین و گروه کنترل و نیز بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، مشاهده نشد (P>۰/۰۵). در مقایسه بین گروه‌های مختلف، کاهش غلظت گلبولین در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که این اختلاف در روز بیستم معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، میزان کاهش گلبولین در گروه روز ۲۰ نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۵).

در بررسی سطح گلوکز خون، غلظت گلوکز در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود که این میزان افزایش در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ معنی‌دار بود (P<۰/۰۱۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی کمترین غلظت گلوکز در روز بیستم مشاهده شد که این اختلاف نسبت به دو گروه دیگر معنی‌دار بود (P<۰/۰۱۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، هرچند میزان گلوکز در هر ۳ گروه تجربی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود، اما این اختلاف تنها در گروه‌های روز ۴۰ و ۶۰ معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱).

در بررسی سطح کورتیزول خون، تفاوت بین گروه‌های کنترل و گروه تجربی روز ۲۰ با گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ (P<۰/۰۵) و هم‌چنین تفاوت بین گروه تجربی روز ۴۰ با گروه تجربی روز ۶۰ معنی‌دار بود (P<۰/۰۵۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، افزایش سطح کورتیزول در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود (P<۰/۰۱۰).

در بررسی آنزیم AST، میزان فعالیت آنزیم در سرم موش‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده کتامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل افزایش یافته بود که این اختلاف در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ در مقایسه با گروه کنترل معنی‌داری بود (P<۰/۰۱۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی اختلاف در میزان افزایش آنزیم بین گروه روز ۲۰ با گروه‌های روز ۴۰ و ۶۰ معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، افزایش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

آنزیم AST در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه شاهد مشاهده شد که این میزان افزایش در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ معنی‌دار بود (P<۰/۰۵۰).

بیشترین میزان فعالیت آنزیم ALT سرم در موش‌های گروه تجربی روز ۶۰ مشاهده شد. هرچند میزان فعالیت این آنزیم در موش‌های گروه‌های دریافت‌کننده کتامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل افزایش یافته بود، اما این افزایش معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد (P>۰/۰۵۰).

در بررسی آنزیم ALP، میزان فعالیت آنزیم در سرم موش‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کتامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل افزایش یافته بود که این اختلاف در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ در مقایسه با گروه کنترل معنی‌داری بود (P<۰/۰۱۰). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، افزایش معنی‌دار آنزیم ALP در گروه های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ نسبت به گروه شاهد مشاهده شد (P<۰/۰۱۰).

جدول ۳- شدت تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد موش‌های صحرایی در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف (n=۵)

تغییرات بافت کبد	کنترل	روز۲۰	روز ۴۰	روز ۶۰	مقدار P
دژنراسیون هپاتوسیت‌ها	-	+	+۲	+۳	<۰/۰۰۱
دژنراسیون واکوئلی	-	+	+	+۲	<۰/۰۰۱
پرخونی سینوزوئیدها	-	+	۲+	+۳	<۰/۰۰۱
اتساع سینوزوئیدها	-	+	۲+	+۲	<۰/۰۰۱
پرخونی عروق پورتال	-	+	+	+۲	۰/۰۰۱
اتساع و بزرگ شدن ناحیه پورتال	-	-	+	+	۰/۰۱۸
پرخونی سیاهرگ‌های مرکزی کبد	+	+	+۲	+۲	۰/۰۰۱
پرولیفراسیون مجاری صفراوی	-	-	–	+	۰/۰۰۱
تراوش سلول تک هسته‌ای در بافت کبد	-	-	+	+۲	<۰/۰۰۱
هپاتوسیت‌های پلئومورفیک	-	-	-	+	۰/۱۶۷
هپاتوسیت‌ها با سیتوپلاسم ائوزینوفیل	+	+	+۲	+۲	۰/۰۰۱
نکروز پارانشیم کبد	-	+	+	۲+	<۰/۰۰۱
صفحات نامنظم سلولی	-	+	+	۲+	<۰/۰۰۱
افزایش بافت فیبروز	-	-	-	+	۰/۰۱۸

علامت منفی (-) به معنای عدم مشاهده تغییرات بافتی (ساختار طبیعی) و علامت‌های (+)، (+۲) و (+۳) به‌ترتیب نشان‌دهنده آسیب خفیف، آسیب ملایم و آسیب شدید است. جهت مقایسه شدت ضایعات در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف از آزمون ناپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شد.

در مقایسه بین گروه‌های مختلف، افزایش غلظت اوره در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که این اختلاف در گروه‌های روز ۴۰ (P=۰/۰۳۲) و روز ۶۰ (P=۰/۰۲۱) معنی‌دار بود. در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، میزان افزایش اوره در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود (P<۰/۰۵۰). افزایش غلظت کراتینین در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین نسبت به گروه

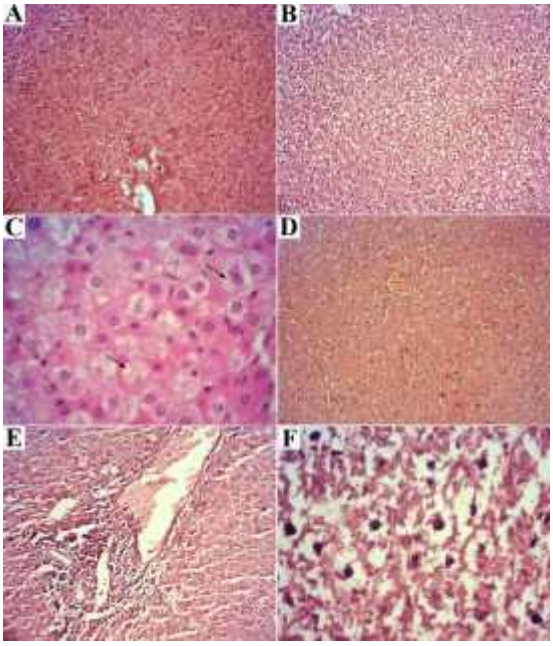
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

کنترل مشاهده شد که این اختلاف در گروه روز ۶۰ معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۹). در مقایسه بین گروه‌های تجربی و گروه شاهد، میزان کراتینین در هر ۳ گروه تجربی افزایش یافته بود که این میزان افزایش در گروه روز ۶۰ معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۹).

در بررسی هیستوپاتولوژیک کبد، مهم‌ترین یافته‌ها عبارت بودند از: دژنراسیون هپاتوسیت‌ها، دژنراسیون واکوئلی، پرخونی و اتساع سینوزوئیدها، اتساع و بزرگ شدن ناحیه‌ی پورتال، ارتشاح سلول تک هسته‌ای در اطراف ناحیه پورتال، هپاتوسیت‌های پلئومورفیک، پرخونی ورید مرکزی، نکروز پارانشیم کبد و افزایش بافت فیبروز در اطراف ناحیه پورتال (جدول ۳).

در موش‌های گروه کنترل، ساختار بافت‌شناسی کبد کاملاً طبیعی بود (شکل ۱-A). در مقایسه شدت ضایعات بین گروه‌های مختلف، دژنراسیون هپاتوسیت‌ها در گروه تجربی روز ۴۰ متوسط و در گروه تجربی روز ۶۰ شدید بود (شکل ۱-B). دژنراسیون واکوئلی خفیف تا متوسط در هر ۳ گروه دریافت کننده کتامین مشاهده شد (شکل ۱-C). گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ بیشترین میزان پرخونی و اتساع سینوزوئیدها و اتساع و بزرگ شدن ناحیه پورتال را نسبت به سایر گروه‌ها نشان دادند (شکل ۱-D). تراوش خفیف تا متوسط سلول تک هسته‌ای در اطراف ناحیه پورتال در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ مشهود بود (شکل ۱-E). بیشترین تعداد هپاتوسیت‌های پلئومورفیک در گروه تجربی روز ۶۰ ثبت گردید. افزایش خفیف بافت فیبروز در اطراف ناحیه‌ی پورتال تنها در گروه تجربی روز ۶۰ مشاهده شد. نکروز خفیف پارانشیم کبد در گروه تجربی روز ۴۰ و نکروز متوسط پارانشیم کبد در گروه تجربی روز ۶۰ از دیگر یافته‌های هیستوپاتولوژیک در این مطالعه بودند (شکل ۱-F).



شکل ۱-A) ساختار طبیعی کبد موش صحرایی در گروه کنترل (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰)؛ B) دژنراسیون هپاتوسیت‌ها در گروه تجربی روز ۶۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰)؛ C) دژنراسیون واکوئلی هپاتوسیت‌ها (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۲۸۰۰)؛ D) اتساع و پرخونی سینوزوئیدها به همراه پرخونی ورید مرکزی در گروه تجربی روز ۴۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰)؛ E) تراوش متوسط سلول تک هسته‌ای در اطراف ناحیه پورتال در گروه تجربی روز ۶۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰)؛ F) نکروز پارانشیم کبد در گروه تجربی روز ۶۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۲۸۰۰).

در ارزیابی بافتی‌شناسی کلیه در گروه‌های مختلف، مهم‌ترین یافته‌های هیستوپاتولوژیک عبارت بودند از دژنراسیون سلول اپی‌تلیال توبولار، نکروز سلول اپی‌تلیال توبولار، آتروفی توبول‌ها و گلومرول‌ها، پرخونی گلومرول‌ها،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

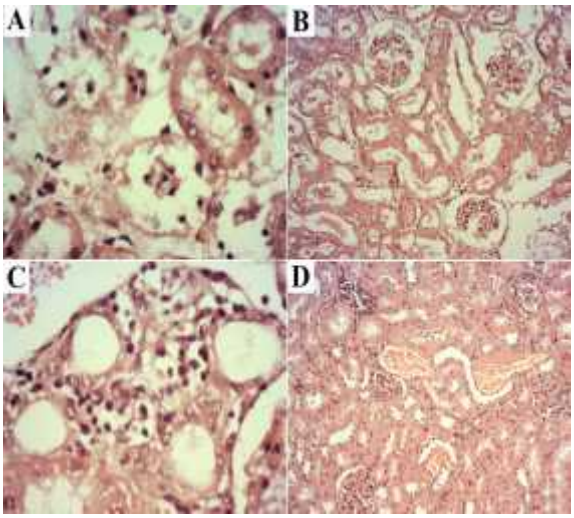
پرخونی عروق در بافت بینابینی و پرخونی سیاهرگ‌های کلیه (جدول ۴).

جدول۴- شدت تغییرات هیستوپاتولوژیک کلیه موش‌های صحرایی در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف (n=۵)

تغییرات بافت کلیه	کنترل	روز۲۰	روز ۴۰	روز ۶۰	مقدار P
دژنراسیون سلول اپیتلیال توبولار	+	+۲	+۲	+۳	<۰/۰۰۱
نکروز سلول اپیتلیال توبولار	-	+	+۲	+۳	<۰/۰۰۱
آتروفی گلومرول‌ها	-	+	+	+۲	<۰/۰۰۱
آتروفی توبول‌ها	-	-	+	+	۰/۰۰۱
ترشحات پروتئینی در توبول‌ها	+	+	-	+	۰/۳۷۶
تراوش سلول تک هسته‌ای در اطراف بافت بینابینی	-	-	-	+	۰/۳۳۹
افزایش بافت فیبروز	-	-	-	-	۱
پرخونی گلومرول‌ها	+	+۲	+۳	+۳	<۰/۰۰۱
پرخونی عروق در بافت بینابینی	+	+	+۲	+۲	<۰/۰۰۱
پرخونی سیاهرگ‌های کلیه	+	+	+۲	+۲	۰/۰۰۱

علامت منفی (-) به معنای عدم مشاهده تغییرات بافتی (ساختار طبیعی) و علامت‌های (+)، (+۲) و (+۳) بترتیب نشان‌دهنده آسیب خفیف، آسیب ملایم و آسیب شدید است. جهت مقایسه شدت ضایعات در گروه دریافت کننده کتامین در روزهای مختلف از آزمون ناپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شد.

در بررسی میکروسکوپیک کلیه در موش های گروه کنترل، ساختار بافت‌شناسی آن‌ها طبیعی بود. در مقایسه شدت ضایعات بین گروه‌های مختلف، دژنراسیون و نکروز متوسط سلول اپی‌تلیال توبولار در گروه‌های تجربی روز ۲۰ و ۴۰ و ضایعات شدید در گروه تجربی روز ۶۰ مشاهده شد (شکل ۱-A). آتروفی توبول‌ها در گروه‌های تجربی روز ۴۰ و ۶۰ خفیف بود و در سایر گروه‌ها مشاهده نشد. آتروفی گلومرول‌ها خفیف تا متوسط در هر ۳ گروه تجربی مشاهده شد (شکل ۱-B). تراوش خفیف سلول‌های تک هسته‌ای تنها در گروه تجربی روز ۶۰ مشاهده شد (شکل ۱-C). پرخونی متوسط تا شدید عروق در بافت بینابینی و سیاهرگ‌های کلیه در بیشتر کلیه‌ها در گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد (شکل ۱-D).



شکل ۲- A) نکروز شدید سلول‌های اپیتلیال توبول‌های موش صحرایی در گروه تجربی روز ۶۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۲۸۰۰)؛ B) آتروفی متوسط گلومرول ها در گروه تجربی روز ۴۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰)؛ C) تراوش خفیف سلول‌های تک هسته‌ای در گروه تجربی روز ۶۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۲۸۰۰)؛ D) پرخونی متوسط تا شدید عروق در بافت بینابینی در گروه تجربی روز ۴۰ (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ بزرگ‌نمایی ×۷۵۰).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

بحث

به نظر می‌رسد اولین گزارش از مصرف غیر پزشکی کتامین مربوط به سال ۱۹۶۰ است. هرچند مصرف غیر پزشکی این دارو به عنوان ماده مخدر تا دهه ۹۰ مرسوم نبوده است؛ اما در سال‌های اخیر، استفاده تفریحی از کتامین در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته و مشکلات بسیاری را پدید آورده است. توهم بصری، دوگانگی شدید شخصیتی و احساس خارج شدن از بدن به دنبال مصرف کتامین از جذاب‌ترین جنبه‌های سوء مصرف این دارو هستند [۳، ۱۱، ۱۸]. هرچند تاکنون مطالعات فراوانی در زمینه مکانیسم و اثرات بی‌هوشی کتامین انجام شده است، اما تحقیقات پیرامون اثرات جانبی کتامین بر بدن بسیار محدود است [۱۹]. بنابراین، در مطالعه حاضر تلاش شد برخی اثرات پاتولوژیک، هماتولوژیک و بیوشیمیایی مصرف طولانی مدت داخل صفاقی داروی کتامین در موش بررسی شود. در بررسی فاکتورهای خونی، هرچند تفاوت معنی‌داری در تعداد تام گلبول‌های قرمز به دنبال تجویز کتامین در گروه‌های تجربی ایجاد نشد، اما افزایش در تعداد گلبول‌های سفید در گروه‌های دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. Kim و همکاران در مطالعه‌ای بر روی میمون، کاهش قابل ملاحظه تعداد گلبول‌های سفید و افزایش در تعداد گلبول‌های قرمز و میزان هموگلوبین را به دنبال تجویز کتامین گزارش کرده‌اند [۲۰]. در مطالعه‌ای مشابه، میزان کاهش تعداد گلبول‌های سفید و قرمز به ترتیب ۲۳ و ۸ درصد گزارش شده است [۲۱]. Yoshida و همکاران نشان دادند که بی‌هوشی با کتامین باعث کاهش در تعداد گلبول‌های سفید می‌شود ولی بر تعداد تعداد گلبول‌های قرمز و میزان هموگلوبین تأثیری ندارد [۲۲]. اندازه‌گیری گلبول‌های سفید خون نقش مهمی در تعیین وضعیت ناشی از استرس موقت یا دائمی دارد. حضور کاتکول‌آمین-ها می‌تواند به سرعت بر روی برون‌ده قلبی، انقباض طحال و آزاد سازی نوتروفیل‌های حاشیه‌ای در عروق اثر بگذارد؛ از این رو به سرعت میزان نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و مجموعاً تابلوی خونی گلبول‌های سفید دست‌خوش تغییر می‌شود [۲۳-۲۴]. چنین به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر، استرس وارد شده به موش‌ها به دنبال مقید کردن آن‌ها و تزریق دارو به صورت روزانه نقش مهمی در افزایش تعداد گلبول‌های سفید داشته است. با این وجود احتمال تأثیر کتامین به عنوان یک ترکیب مقلد سمپاتیک بر تعداد گلبول‌های سفید را نیز نمی‌توان نادیده گرفت، هرچند برای پی بردن به مکانیسم اثر کتامین بر تعداد گلبول‌های سفید، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است [۲۵]. در بررسی میزان هماتوکریت بین گروه‌های دریافت کننده کتامین با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. هماتوکریت اولین و دقیق‌ترین ایندکس برای سنجش وضعیت کم خونی است. اندازه‌گیری هموگلوبین همراه با شمارش گلبول‌های قرمز و تعیین هماتوکریت برای تشخیص کم خونی به کار می‌رود [۲۶]. چنین به نظر می‌رسد که داروی کتامین با دوز استفاده شده در این مطالعه بر روی فرآیند تولید گلبول‌های قرمز خون و تعدد آن‌ها بی‌تأثیر است. در مقایسه غلظت آلبومین بین گروه-

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

های مختلف، هرچند میزان آن در گروه‌های روز ۲۰ و ۶۰ نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود، اما این تفاوت معنی‌دار نبود. به طور کلی، تجویز مکرر کتامین می‌تواند منجر به مرگ سلولی در کبد شود. کتامین به طور غیرمستقیم سیستم عصبی سمپاتیک را فعال کرده و به دنبال حضور کاتکول‌آمین‌ها داخل گردش خون، آسیب کبدی به دنبال ورود $Ca2^{+}$ به سلول‌های کبدی روی می‌دهد. از طرف دیگر، بازجذب آب به فضای داخل عروق و ازدست رفتن پروتئین‌ها از داخل عروق پس از تجویز کتامین مشاهده شده است. در حقیقت پس از ورود آب به داخل عروق جهت بالانس شدن حجم و فشار خون، پروتئین‌های داخل عروقی از عروق خارج می‌شوند تا نقشی جبران کننده داشته باشند [۲۹-۲۷، ۲۱]. بنابراین، تجویز مکرر کتامین در مطالعه حاضر از طریق آسیب به هپاتوسیت‌ها، منجر به کاهش غلظت سرمی آلبومین و پروتئین‌های تام پلاسمایی شده است. در مطالعه حاضر، در بررسی سطح گلوکز خون، غلظت گلوکز در گروه‌های دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود که این میزان افزایش در گروه‌های روز ۴۰ و ۶۰ معنی‌دار بود. افزایش قند خون ممکن است نتیجه مهار گیرنده α2 آدرنرژیک آزاد کننده انسولین به وسیله تحریک α2-adrenoreceptors در سلول‌های β پانکراس یا افزایش تولید گلوکوز در کبد باشد [۳۱-۳۰]. در مطالعه حاضر در بررسی سطح کورتیزول خون، افزایش سطح کورتیزول در گروه‌های دریافت کننده کتامین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. کتامین دارای اثرات سمپاتومیمتیک است، بنابراین با تحریک نورون‌های نورآدرنرژیک و ممانعت از جذب کاتکولامین‌ها، باعث آزاد شدن نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین می‌شود. این واسطه‌های شیمیایی با قرار گرفتن بر روی گیرنده‌های کورتیزول، باعث افزایش ترشح کورتیزول و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌شوند [۳۳-۳۲]. در بررسی آنزیم‌های کبدی، نتایج به دست آمده نشان‌دهنده افزایش فعالیت هر ۳ آنزیم AST، ALT و ALP در سرم موش‌های دریافت‌کننده کتامین در مقایسه با موش‌های گروه کنترل و شاهد بود. این نتایج با یافته‌های به دست آمده از مطالعات مشابه بر روی گاو و میمون هم‌خوانی داشت [۳۵-۳۴، ۲۱]. افزایش سطح آنزیم‌های کبدی می‌تواند با التهاب کبدی در نتیجه فرآیند متابولیسم دارو، القاء آنزیمی یا افزایش سطح متابولیسم کبد در ارتباط باشد [۳۲]. برخی پژوهش‌گران افزایش کراتینین و اوره پلاسما را به اثر مهاری موقت کتامین بر روی جریان خون کلیه که به نوبه خود ممکن است باعث افزایش مقادیر کراتینین و اوره پلاسما شود، نسبت داده‌اند [۳۶]. هرچند این نتیجه‌گیری بر اساس مطالعاتی بوده است که از کتامین به صورت تک دوز استفاده شده و اندازه‌گیری این فاکتورها بلافاصله پس از تزریق دارو انجام شده است. غلظت کراتینین در طولانی مدت هنگامی غیرطبیعی می‌شود که حدوداً ۵۰ درصد نفرون‌ها در اثر بیماری مزمن پیشرونده کلیه فاقد عملکرد باشند، بنابراین کراتینین سرم شاخص حساسی برای شروع بیماری کلیه نمی‌باشد و تا زمانی که عملکرد کلیه به طور قابل توجهی دچار اختلال

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

نشده باشد، مقدار آن افزایش نمی‌یابد. به طور کلی بیماری‌هایی که بر عملکرد کلیه تأثیر می‌گذارند، موجب افزایش و یا کاهش کراتینین و اوره می‌شوند [۳۷]. در این مطالعه برای اولین بار ضایعات هیستوپاتولوژیک کبد و کلیه به دنبال تجویز طولانی مدت کتامین مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مطالعه بافت کبد، ضایعات خفیف تا شدید در تمام گروه‌ها مشاهده شد که مواردی مانند دژنراسیون واکوئلی، اتساع و پرخونی سینوزوئیدها، عروق ناحیه پورتال و سیاهرگ‌های مرکزی، تراوش سلول تک هسته‌ای در اطراف ناحیه پورتال و نکروز پارانشیم کبد بارز بودند. بین شدت ضایعات و تعداد روزهای تجویز کتامین رابطه مستقیم وجود داشت. این یافته‌ها که نشان‌دهنده تخریب خفیف تا متوسط بافت کبد هستند، افزایش آنزیم‌های کبدی سنجش شده در این مطالعه را توجیه می‌کنند. در بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک کلیه متعاقب تجویز کتامین، ضایعات خفیف تا متوسط شامل دژنراسیون سلول اپی‌تلیال توبول‌ها، نکروز سلول اپی‌تلیال توبولار، آتروفی توبول‌ها و گلومرول‌ها و پرخونی عروق در بافت بینابینی کلیه بارز بودند. از آن‌جایی‌که تعیین مقادیر کراتینین و اوره خون به عنوان شاخص‌های عملکرد کلیه به شمار می روند، وجود ضایعات کلیوی ذکر شده در گروه‌های تجربی متفاوت، افزایش اوره و کراتینین سرم را توجیه می‌کند. هر چند تاکنون گزارشاتی مبنی بر درگیری دستگاه ادرای مانند افزایش ضخامت دیواره مثانه، التهاب مثانه اولسراتیو، سوزش ادرار، بی‌اختیاری ادرار و هماچوری دردناک در انسان به دنبال مصرف کتامین گزارش شده است [۳۹-۳۷ ،۱۳]، اما در این مطالعه شواهدی مبنی بر آسیب به مثانه وجود نداشت. پایین بودن دوز کتامین یا کوتاه بودن دوره آزمایش در مطالعه حاضر، می‌تواند از دلایل این تفاوت باشد. در این مطالعه به دلیل محدودیت‌های موجود، تنها از کتامین با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد و نمونه‌برداری در روزهای ۲۰، ۴۰ و ۶۰ انجام شد. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده دوزهای دیگری نیز مورد آزمایش قرار گیرد و تعداد روزهای مصرف کتامین افزایش یابد. هم‌چنین پیشنهاد می‌گردد که مطالعات آینده بر روی حیواناتی مانند سگ که شباهت فیزیولوژیک بیشتری با انسان دارد، انجام شود و سیستم اعصاب مرکزی نیز مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش آنزیم‌های AST، ALT و ALP و نیز افزایش غلظت قند خون، کورتیزول، اوره و کراتینین و کاهش فاکتورهایی مانند غلظت پروتئین تام و گلبولین به دنبال تجویز طولانی مدت کتامین بود. در بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد و کلیه متعاقب تجویز کتامین نیز ضایعات خفیف تا شدید در تمام گروه‌ها مشاهده شدند که با تغییرات آنزیمی و بیوشیمیایی ذکر شده هم‌خوانی داشتند. چنین به نظر می‌رسد که عوارض سوء مصرف کتامین به علت ضایعات ایجاد شده در بافت کلیه و کبد توسط این دارو می‌باشد. هرچند به دلیل محدودیت‌های موجود در این مطالعه، جهت پی بردن به مکانیسم عمل کتامین در مصرف طولانی مدت، مطالعات بیشتر و جامع‌تری مورد نیاز است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

References

[1] Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 1711.

[2] Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* 2014; 8(3): 283-90.

[3] Morgan CJ, Curran HV. Ketamine use: a review. *Addiction* 2012; 107 (1): 27-38.

[4] Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain* 2005; 6 (10): 644-49.

[5] Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004; 5 (3): 263-75.

[6] Fujikawa DG. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia* 1995; 36 (2): 186-95.

[7] Larkin GL, Beautrais AL. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14 (8): 1127-31.

[8] Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37(7): 865-72.

[9] Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous atientcontrolled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111(4): 630–35.

[10] Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: a new look to an old drug. *Min Anestesiol* 2003; 69 (5): 468-71.

[11] Stewart CE. Ketamine as a street drug. *Emerg Med Serv* 2001; 30: 30, 32, 34 passim

[12] United Nations Office on Drug Control (UNODC). World Drug Report 2010. New York: United Nations Publications; 2010. United Nations Publication Sales no. E.10.XI.132010. Available from http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2010.html (accessed 19 July 2011; archived by Website at http://www.webcitation.org /60IJkzhGx).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

[13] Chu PSK, Ma WK, Wong SCW, Chu RWH, Cheng CH, Wong S, et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int* 2008; 102 (11): 1616-22.

[14] Oxley J. D., Cottrell A. M., Adams S., Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 2009; 55 (6): 705–8.

[15] Cottrell A., Warren K., Ayres R., Weinstock P., Kumar V., Gillatt D. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? BJU Int 2008; 102 (9): 1178–9.

[16] Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Theory and practice of histological techniques. Seven Edn. Churchil livingstone, New York, London, San Francisco, Tokyo, 2012; pp: 105-176.

[17] Ozden H, Bildirici K, Ustuner D, Ustuner C, Cengiz BP, Tülay A, et al. Histopathologic examination of rat liver after experimental application of fluoxetine. *Turk Journal Ecopathol* 2005; 11 (1): 9-15.

[18] Dalgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *J Psychoactive Drugs* 1996; 28 (2): 191-99.

[19] Naddaf H, Najafzade-Varzi H, Sabiza S, Falah H. Effects of xylazine-ketamine anesthesia on plasma levels of cortisol and vital signs during laparotomy in dogs. *Open Vet J* 2014; 4(2): 85-9.

[20] Kim CY, Lee HS, Han SC, Heo JD, Kwon MS, Ha CS, et al. Hematological and serum biochemical values in cynomolgus monkeys anesthetized with ketamine hydrochloride. *J Med Primatol* 2005; 34 (2): 96-100

[21] Bennett JS, Gossett KA, McCarthy MP, Simpson ED. Effects of ketamine hydrochloride on serum biochemical and hematologic variables in rhesus monkeys. *Vet Clin Path* 1992; 21 (1):15-8.

[22] Yoshida T, Suzuki K, Shimizu T, Cho F, Honjo S. The effects of ketamine anesthesia hematological and serum biochemical values in female cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). *Exp Anim* 1986; 35 (4): 455-61.

[23] Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun* 1996; 10(2): 77-91.

[24] Dimitrov S, Lange T, Born J. Selective mobilization of cytotoxic leukocytes by epinephrine. *J Immunol* 2010; 184(1): 503-11.

[25] Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19 (6): 370-80.

[26] Torino AB, Gilberti Mde F, da Costa E, de Lima GA, Grotto HZ. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. Rev *Bras Hematol Hemoter* 2015; 37(2): 77-81.

[27] Cheung HM, Chow TCH, Yew DTW. How Ketamine Affects Livers of Pregnant Mice and Developing Mice? *Int J Mol Sci* 2017; 18(5). pii: E1098.

[28] Kiba T. The role of the autonomic nervous system in liver regeneration and apoptosis: recent developments. *Digestion* 2002; 66(2): 79-88.

[29] Spinella R, Sawhney R, Jalan R. Albumin in chronic liver disease: structure, functions and therapeutic implications. *Hepatol Int* 2016; 10(1): 124-32.

[30] Angel I, Langer SZ. Adrenergic induced hyperglycaemia in anaesthetized rats: involvement of peripheral α2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1988; 154 (2): 191-96.

[31] Hsu WH, Hummel SK. Xylazine induced hyperglycaemia in cattle: a possible involvement of α2-adrenergic receptors regulating insulin release. *Endocrinology* 1981; 109 (3): 825-29.

[32] Kubota T, Anzawa N, Hirota K, Yoshida H, Kushikata T, Matsuki A. Effects of ketamine and pentobarbital on noradrenaline release from the medial prefrontal cortex in rats. *Can J Anaesth* 1999; 46 (4): 388-92.

[33] Ko YY, Jeong YH, Lim DY. Influence of Ketamine on Catecholamine Secretion in the Perfused Rat Adrenal Medulla. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008; 12 (3): 101-9.

[34] Kilic N. Cardiopulmonary, biochemical, and haematological changes after detomidine-midazolam-ketamine anaesthesia in calves. *Bull Vet Inst Pulawy* 2008; 52: 453-56.

[35] Lugo-Roman LA, Rico PJ, Sturdivant R, Burks R, Settle TL. Effects of serial anesthesia using ketamine or ketamine/ medetomidine on hematology and serum biochemistry values in rhesus macaques (Macaca Mulatta). *J Med Primatol* 2010; 39 (1): 41-9.

[36] Renuga DTS, Gunasekaran S, Wesley HJ, Angelah SJ. Analysis on renal failure patient's blood samples: Characterization and efficacy study. *Indian J Sci Technol* 2009; 2 (2): 46-50.

[37] Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, Taylor J, Morgan CJA, Curran HV. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

use. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95 (3): 219-29.

[38] Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 2009; 55 (6): 705-8.

[39] Morgan CJA, Muetzelfeldt L, Curran HV. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1 year longitudinal study. *Addiction* 2010; 105 (1): 121-33.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]

Study of Hematological, Biochemical and Histopathological Changes Due to Long-Term Administration of Ketamine in Rat

M. Hashemnia[1], M. Javedani[2], Z. Nikoosafat[3], S. Abdoli Jamoor[4]

Received: 02/12/2017 Sent for Revision: 05/12/2017 Received Revised Manuscript: 02/07/2018 Accepted: 10/07/2018

Background and Objectives: Nowadays, the use of ketamine has spread as a recreational drug. Therefore, this study was performed to evaluate the effects of long-term administration of ketamine on some hematological and biochemical parameters and tissue changes in rats.

Material and Methods: in this experimental study, forty male Sprague-Dawley rats were randomly allocated into two control (sham) (n=20) and experimental (n=20) groups. The animals in the sham group received saline solution and the experimental group received ketamine (15 mg/kg) as intraperitoneal injection. At the days of 0, 20, 40, and 60 post injection, five rats from each group were euthanized and anatomized. Some biochemical parameters of the serum were measured and the livers and kidneys tissues underwent microscopic examination. The ANOVA,Tukey post hoc test, and non-parametric Kruskal-Wallis test were used for data analysis.

Results: The results indicated that ketamine caused an increase in the number of White Blood Cells and liver enzymes levels, the creatinine, urea, cortisol, and glucose concentrations and a decrease in the total protein and globulin in serum of ketamine group as compared to the control group. In examining the liver, vacuolar degeneration, congestion and dilation of sinusoids, infiltration of mononuclear cells around the portal area, and parenchymal necrosis were observed, and tubular epithelial cell degeneration and necrosis, tubular and glomerular atrophy, and infiltration of mononuclear cells were observed in the kidney.

Conclusion: The results indicated that ketamine causes kidney and liver tissues damages in rats. However more comprehensive studies are needed to determine the mechanism of ketamine's action in long-term use.

Key words: Ketamine, Hematological changes, biochemical changes, Histopathology, Rat

Funding: There was no fund for this study.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Razi University of Kermanshah approved the study (397-2-02).

How to cite this article: Hashemnia M, Javedani M, Nikoosafat Z, Abdoli Jamoor S. Study of Hematological, Biochemical and Histopathological Changes Due to Long-Term Administration of Ketamine in Rat. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2018; 17 (7): 639-56. [Farsi]

1- Assistant Prof. of Pathology, Veterinary Faculty, Razi University, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000-0002-2899-4794
(Corresponding Author) Tel: (083) 38322599, Fax: (083) 38322599, Email: m.hashemnia@razi.ac.ir
2- Assistant Prof. of Surgery, Veterinary Faculty, Shahrekord University, Shahrekord, Iran, ORCID: 0000-0003-0975-2295
3- Assistant Prof. of Clinical Pathology, Veterinary Faculty, Razi University, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000-0003-1971-3433
4- Vet, Veterinary Faculty, Razi University, Kermanshah, Iran, ORCID: 0000-0002-2928-3302

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1397.17.7.3.4]