

Research Paper

Histopathological Study of the Kidney Tissue of Neonatal Rats Born From Mothers Receiving Short-term and Long-term Ketamine Injections



Behrooz Yahyaei<sup>1,2</sup>, Hessamedin Babaei<sup>3</sup>, Leila Khojasteh<sup>2</sup>, Ali Jorjani<sup>2</sup>, \*Aref Arminfar<sup>1</sup>, Kimia Jannati Toupkanloo<sup>1</sup>, Alireza Avazzadeh<sup>1</sup>

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



**Citation** Babaei H, Yahyaei B, Khojasteh L, Jorjani A, Arminfar A, Jannati Toupkanloo K, Avazzadeh A. [Histopathological Study of the Kidney Tissue of Neonatal Rats Born From Mothers Receiving Short-term and Long-term Ketamine Injections (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 32(4):308-317. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.4.2089.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.4.2089.1>



**Received:** 16 Jan 2023  
**Accepted:** 24 Oct 2023  
**Available Online:** 01 Jan 2024

**Keywords:**  
Ketamine, Kidney,  
Neonatal rats,  
Histopathology

**ABSTRACT**

**Background** Ketamine is a widely used drug for anesthesia. Due to the increase in the number of different surgeries during pregnancy and the urgent need for a safe anesthetic agent, this study aims to investigate the histological changes in the kidneys of neonatal rats from mothers receiving ketamine injection.

**Objective** This study aims to investigate the histopathological changes in kidney tissue of neonatal rats born from mothers receiving ketamine.

**Methods** In this laboratory study, 15 female rats were randomly divided into three groups of control, short-term ketamine use, and long-term ketamine use. The histopathological changes in the kidneys of newborns from these rats were evaluated qualitatively with an optical microscope.

**Results** In the short-term group, most of the glomeruli were normal in terms of morphology; only some of them were disorganized, and there was shrinkage in a small number of them. In the long-term group, some glomeruli had irregular size and shape, and the urinary space showed a small decline. The structure and shape of proximal and distal tubules were normal in both groups.

**Conclusion** The histopathological changes in the kidneys of neonatal rats from mothers receiving short-term and long-term ketamine injections are not significant compared to controls.

\* **Corresponding Author:**

**Aref Arminfar**

**Address:** Department of Medical Sciences, Student Research Committee, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

**Tel:** +98 (933) 4651278

**E-Mail:** [mr.a.armin@gmail.com](mailto:mr.a.armin@gmail.com)

## Extended Abstract

### Introduction

General anesthesia is a medically-induced loss of consciousness with loss of protective reflexes due to the administration of one or more anesthetic agents [1]. One of these agents is ketamine which can provide short-term pain relief [2]. It is a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist. This drug is derived from phencyclidine and is an injectable or inhalational anesthetic or an illegally abused drug with sedative and antidepressant effects [3]. Ketamine is eliminated by the liver and kidneys [4]. The use of this drug in humans can be accompanied by mild or acute side effects such as increased saliva secretion, increased heart rate, systemic arterial pressure, and intracranial pressure [5]. If this drug is used on pregnant humans or animals, it may cause side effects on their fetuses and newborns.

Some pregnant women need surgery due to problems related to their pregnancy or other diseases, where ketamine is a common anesthetic drug [6]. Considering the importance of the kidney, which is the main organ for maintaining the homeostasis of the body [7], we aim to investigate the effect of ketamine on the kidney tissue of rats born from exposed mothers.

### Methods

This study was carried out in a laboratory on 15 Wistar female rats with almost similar weights in compliance with the medical ethics. The housing conditions were the same for all rats. After one week of adaptation to the environment, the rats were randomly divided into three groups of 5 including control, long-term anesthesia, and short-term anesthesia. To create pregnancy in rats, two male rats were used in each group. Pregnancy was confirmed after observing the vaginal plaque [8]. Pregnant rats in the long-term anesthesia group were anesthetized with ketamine at a dose of 75 mg/kg once a week, while pregnant rats in the short-term anesthesia group were anesthetized with ketamine at a dose of 25 mg/kg three times a week. The ketamine injection was done weekly and regularly from one week before pregnancy to one week after pregnancy [9].

After giving birth and during the lactation period, 10 rat newborns from each group (a total of 30 neonatal rats) were randomly selected for tissue sampling. With a surgical blade, their abdominal area was cut by scissors and fixed by forceps. Then, the kidney was separated and weighed by a digital scale. The samples were fixed with formalin and evaluated by optical microscope.

### Results

The histological results obtained from the samples of all neonatal rats in the control group were normal in the cortical and central areas. The glomeruli in the cortical area had adequate number and normal size along with healthy cell characteristics and the Bowman's capsule in the outer layer composed of normal squamous cells. Under the capsule, the urinary space had a normal size. Proximal complex tubules with relatively large and acidophilic cells, normal nuclei, and small lumen space as well as distal complex tubules with higher number of cells in cross-sections and larger lumen space were observed. In the central area of the tissue, the collecting tubules and different areas of Henle's arch were healthy and there were no signs of hyperemia, inflammation, or cysts.

In the kidney samples prepared from the short-term anesthesia group, the number of glomeruli in the cortical areas was adequate mostly with normal tissue characteristics; only some of them were disorganized and irregular. Also, in a small number of them, a shrinkage was observed which reduced the urinary space. The Bowman's capsule was visible with normal cells, appropriate cell spacing, and appropriate sizes. Proximal complex and distal complex tubules had proper lumen characteristics, normal cells and nuclei, and normal structure. The tubules in the center of the kidney were also normal.

In the kidney samples prepared from the long-term anesthesia group, the number and distribution of glomeruli were different compared to the control group; some of them had different sizes and shapes. The urinary space showed a very small decline. The Bowman's capsule had squamous and wide cells with a clear and normal nucleus. Proximal complex and distal complex tubules had also normal cell number and shape and appropriate lumen size in all areas. The characteristics of the tubules in the central area of kidney were also normal.

### Conclusion

Anesthetic drugs, including ketamine, can have a toxic effect on vertebrate and human fetuses [5]. According to the hematological, biochemical and histopathological evaluations in this study, the long-term administration of ketamine in rats, showed the degeneration of the epithelial cells of the tubules, tubular epithelial cell necrosis, glomerulus atrophy, and infiltration of inflammatory cells were observed in the kidney. The results of our study related to the histological evaluation of the group received short-term administration of ketamine, showed that only some glomeruli were disorganized and irregular and shrinkage

associated with reduced urinary space was observed in a small number of them. In the long-term administration group, the number and distribution of glomeruli in the kidney tissue were inappropriate and some of them had irregular size and shape, while in the control group, the characteristics of cortical and central areas, Bowman's capsule, urinary tubes and urinary spaces were normal. Therefore, it can be said that ketamine causes negative changes in the kidney tissue of the fetus born from the mother exposed to ketamine, but these changes were not significant in two ketamine groups compared to the control group. Hence, it can be concluded that ketamine does not cause any acute and important kidney damage in the newborns of rats exposed to ketamine. However, it is better to conduct more comprehensive studies to further investigate this effect to know more about the histological effects of ketamine and plan for its safer use in medical cases.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of [Islamic Azad University, Shahrood Branch](#) (Code: IR.IAU.SHAHROOD.REC.1398.049).

### Funding

This study was funded by the Student Research Committee of [Islamic Azad University, Shahrood Branch](#).

### Authors' contributions

Study concept, design, and supervision: Behrooz Yahyaei and Leila Khojasteh; Acquisition, analysis, or interpretation of data: Behrooz Yahyaei, Aref Arminfar, Ali Jorjani; Drafting of the manuscript: Aref Arminfar, Hesammedin Babaei, Alireza Avazzadeh, Kimia Jannati Toupkanloo; Critical revision: Hesammedin Babaei and Ali Jorjani; funding acquisition: Behrooz Yahyaei, Aref Arminfar.

### Conflicts of interest

According to the authors, there is no conflict of interest.

### Acknowledgments

The authors would like to thank the Student Research Committee of the [Islamic Azad University, Shahrood Branch](#) for their financial support in this research.



مقاله پژوهشی

مطالعه هیستوپاتولوژی کلیه در موش‌های صحرایی نوزاد حاصل از مادران دریافت‌کننده دُزهای کوتاه‌مدت و بلندمدت کتامین تزریقی

بهروز یحیایی<sup>۱، ۲</sup>، حسام‌الدین بابایی<sup>۳</sup>، لایلا خجسته<sup>۲</sup>، علی جرجانی<sup>۲</sup>، \*عارف آرمین‌فر<sup>۱</sup>، کیمیا جنتی توپکانلو<sup>۱</sup>، علیرضا عوض‌زاده<sup>۱</sup>

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. گروه پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.



**Citation** Babaei H, Yahyaei B, Khojasteh L, Jorjani A, Arminfar A, Jannati Toupanloo K, Avazzadeh A. [Histopathological Study of the Kidney Tissue of Neonatal Rats Born From Mothers Receiving Short-term and Long-term Ketamine Injections (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 32(4):308-317. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.4.2089.1>

**doi** <https://doi.org/10.32598/JGUMS.32.4.2089.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۴۰۱  
تاریخ پذیرش: ۰۲ آذر ۱۴۰۲  
تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۲

**مبینه:** امروزه اهمیت کتامین به‌عنوان یک داروی پرکاربرد در علم پزشکی به‌ویژه بیهوشی غیرقابل چشم‌پوشی است. از طرفی به‌علت افزایش میزان جراحی‌های مختلف حین بارداری و نیاز مبرم به یک ماده بیهوشی ایمن، مطالعه حاضر جهت بررسی تغییرات بافت‌شناسی کلیه که ارگانی حیاتی در حفظ هموستاز و عملکرد طبیعی بدن است، در اثر مواجهه با کتامین تزریقی در نوزادان موش صحرایی مادران دریافت‌کننده آن انجام شد.

**هدف:** این مطالعه با هدف بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک در بافت کلیه موش‌های صحرایی نوزاد متولدشده از مادران دریافت‌کننده کتامین انجام شده است.

**روش‌ها:** این مطالعه از نوع آزمایشی بود و از ۱۵ سر موش صحرایی ماده استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۳ گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده دُز کوتاه‌مدت کتامین به‌صورت تزریق مکرر و گروه دریافت‌کننده دُز بلندمدت کتامین تقسیم شدند. سپس تغییرات هیستوپاتولوژیک نوزادان حاصل از باروری این موش‌ها به روش کیفی با کمک میکروسکوپ نوری ارزیابی شدند.

**یافته‌ها:** در گروه دُز کوتاه‌مدت بیشتر گلوبول‌ها از نظر مورفولوژی طبیعی بوده و تنها برخی از گلوبول‌ها دچار تحلیل و بی‌نظمی شده بودند و در تعداد اندکی از آن‌ها جمع‌شدگی مشاهده شد. در گروه دُز بلندمدت، برخی گلوبول‌ها دارای اندازه و شکل نامنظم بودند و فضای ادراری کاهش بسیار اندکی را نشان داده بود. همچنین ساختار و شکل سلول‌های لوله پروگزیمال و دیستال در هر دو گروه کوتاه‌مدت و بلندمدت طبیعی بوده است.

**نتیجه‌گیری:** تغییرات کیفی هیستوپاتولوژی در هر دو گروه دریافت‌کننده دُز کوتاه‌مدت و بلندمدت کتامین در مقایسه با گروه کنترل چشمگیر نبوده است.

کلیدواژه‌ها:

کتامین، کلیه، نوزاد موش صحرایی، هیستوپاتولوژی

\* نویسنده مسئول:

عارف آرمین‌فر

نشانی: شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه پزشکی.

تلفن: ۴۶۵۱۲۷۸ (۹۳۳) ۹۸+

رایانامه: [mr.a.armin@gmail.com](mailto:mr.a.armin@gmail.com)

## مقدمه

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد کتامین می‌تواند ساختار و عملکرد ارگان‌های مختلف بدن را تحت تأثیر قرار دهد؛ برای مثال این دارو در کلیه می‌تواند تغییراتی را در سطوح هیستولوژی و فیزیولوژی ایجاد کند [۱۵].

از آنجایی که حدود ۲ درصد از زنان باردار به علت مشکلات مربوط به حاملگی خود یا سایر بیماری‌ها نیاز به عمل جراحی پیدا می‌کنند و کتامین یک انتخاب رایج جهت بیهوشی است [۱۶]، از طرفی، هنوز اثرات بلندمدت این دارو بر بافت‌های بدن ناشناخته مانده است [۴]. همچنین سلامت و کارکرد صحیح اندام کلیه در بدن انسان و نوزادان تضمین‌کننده برقراری هموستاز بدن است [۱۸]. به همین دلیل ضرورت انجام پژوهش‌های این چنینی بیش از پیش احساس می‌شود و بررسی و پژوهش پیرامون عوارض جانبی استفاده آن بر بافت کلیه انسان، سایر مهره‌داران و همچنین نوزادان حاصل از آن‌ها حائز اهمیت است. بنابراین در این تحقیق به بررسی اثر این داروی بیهوشی بر بافت کلیه نوزادان موش‌های صحرایی به دنیا آمده از مادران دریافت‌کننده پرداخته می‌شود.

## روش‌ها

## حیوانات

این پژوهش از نوع آزمایشی است که در آن از ۱۵ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار با وزن  $200 \pm 20$  گرم با رعایت تمام قوانین اخلاق پزشکی استفاده شد. ویژگی‌های محل نگهداری برای تمامی حیوانات کاملاً یکسان و شامل درجه حرارت  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۵۰-۵۵ درصد بود و دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در نظر گرفته شد و تمامی موش‌ها رژیم غذایی نرمال (خوراک مخصوص جوندگان شرکت مینو صبا) و آب شهری در ظرفی از جنس PVC دریافت کردند؛ در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌ماکولون شفاف نگهداری شدند که هر روز تمیز و ضد عفونی می‌شدند [۱۹].

## گروه‌های مورد مطالعه

این موش‌ها به مدت ۱ هفته در درجه حرارت اتاق و رطوبت ۶۰ درصد با روزی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، جهت عادت و حذف عوامل تأثیرگذار محیطی نگهداری و پس از این مدت موش‌ها به‌طور جداگانه در قفس استاندارد جداگانه قرار داده شدند. پس از ۱ هفته سازگاری با محیط، موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به ۳ گروه ۵ تایی شامل گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده دُز بلندمدت کتامین، گروه دریافت‌کننده دُز کوتاه‌مدت و مکرر کتامین تقسیم شدند [۲۰].

برای تقسیم‌بندی تصادفی موش‌ها، ابتدا ۱۵ موش ماده وزن‌گیری شدند و میانگین وزنی آن‌ها محاسبه شد. سپس موش‌های صحرایی ماده جهت باردار شدن آماده می‌شدند. به

علم بیهوشی با کم کردن درد بیماران حین جراحی، کمک زیادی به پیشرفت علم پزشکی کرده و موجب شده است اعمال جراحی به سهولت انجام شود. بیهوشی به شیوه مدرن اولین بار در اکتبر سال ۱۸۴۶ میلادی به وسیله اتر صورت گرفت [۱]. بیهوشی عمومی یک کمای القا شده مطابق قاعده طبی و از دست دادن رفلکس‌های محافظتی در نتیجه تجویز یک یا تعداد بیشتری عامل بیهوشی است [۲]. اصطلاح بیهوشی از کلمه‌ای یونانی به معنای بی‌حسی گرفته شده است و بر حالتی دلالت می‌کند که در آن ارگان‌های دیگر مستعد درک محرک‌های دنیای بیرون نیست [۳]. در سال ۱۹۷۰ با پیشرفت مواد و شیوه‌های بیهوشی، پزشکان برای اولین بار از کتامین به منظور القای بیهوشی و بی‌دردی کوتاه‌مدت بالینی بهره بردند [۴]. در واقع کتامین یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده گلوتامات<sup>۱</sup> است [۵]. این دارو از فن سیکلیدین مشتق شده و به‌عنوان یک داروی بی‌حس‌کننده تزریقی، بیهوش‌کننده انفکاک‌ی، آرام‌بخش، ضد اسپرمدگی و همچنین یک داروی تفریحی غیرقانونی استفاده می‌شود [۶]. دفع کتامین از بدن توسط اندام‌های کبد و کلیه صورت می‌گیرد [۷].

در طول ۵۰ سال گذشته، کتامین جایگاه خود را در پزشکی انسانی و دامپزشکی به‌عنوان یک داروی بیهوش‌کننده مهم با کاربردهای فراوان در سطح جهان مستحکم کرده است [۸]. استفاده از این دارو در بدن انسان می‌تواند همراه با عوارض خفیف یا حادی باشد. عوارض جانبی حاد مانند افزایش ترشح بزاق، افزایش ضربان قلب، فشار شریانی سیستمتیک و فشار داخل جمجمه‌ای می‌باشد. با این حال عارضه جانبی عمده تجویز کتامین ایجاد شرایط سایکومیمتیک و دلیریوم است [۹]. کتامین از جمله موادی است که علاوه بر خاصیت ضد درد در مهمانی‌های غیرقانونی مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد و مصرف بیش از اندازه آن می‌تواند حتی باعث مرگ شود [۱۰، ۱۱]. در واقع کتامین دارویی محبوب جهت سوء مصرف در جمعیت‌های مختلف از جمله در بین زنان باردار در غرب و جنوب آسیا است [۱۲، ۱۳]. همچنین استفاده درمانی آن به‌عنوان داروی ضد اسپرمدگی در کنار استفاده تفریحی آن، باعث شیوع چشمگیر مصرف کتامین در سراسر جهان شده است [۱۴].

چنانچه این دارو در مادران باردار یا حیوانات باردار مصرف شود، ممکن است عوارضی در جنین و نوزادان آن‌ها بر جای بگذارد. به‌طور مثال اخیراً مسمومیت‌ها و عوارض بالقوه ایجاد شده توسط کتامین، نگرانی‌های جدی را در مورد استفاده غیرقانونی آن در دوران بارداری، نوزادی و دوران کودکی ایجاد کرده است. اثرات نامطلوب کتامین به‌عنوان اختلالات رشدی و چند اندامی، مسمومیت قلبی، عصبی و اسکلتی شناخته شده است [۵].

1. NMDA (N-methyl-D-aspartate)

شد. همچنین به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن، ۰/۰۲ کتامین به میزان فوق اضافه شد که توسط سرنگ انسولین تزریق شد. در مرحله بعدی موش‌ها مجدد وزن‌کشی و جهت نمونه‌برداری روی تخته جراحی فیکس شدند. سپس با تیغ جراحی، ناحیه حفره شکمی آن‌ها برش داده شد و ساختار کلیه توسط قیچی و پنس جدا و توسط ترازوی دیجیتال وزن شد [۱۹].

#### مطالعه و بافت‌شناسی

نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌های صحرایی بلافاصله درون ظروف حاوی محلول فرمالین ۱۰ درصد جهت ثبوت بافت قرار داده شد و پس از ۲۴ ساعت محلول فرمالین تعویض می‌شد. سپس به روی نمونه‌های دریافت‌شده جهت آماده‌سازی اعمال آب‌گیری، شفاف‌سازی، قالب‌گیر و برش زدن صورت گرفت. در نهایت نمونه‌ها توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی با بزرگ‌نمایی‌های ۴۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ قرار گرفتند [۱۹].

#### یافته‌ها

همان‌طور که تصاویر A و B در تصویر شماره ۱ نشان می‌دهند، نتایج بافت‌شناسی به‌دست‌آمده از نمونه‌های کلیه نوزادان موش‌های صحرایی در گروه کنترل در نواحی قشری و مرکزی طبیعی بودند. گلومرول‌های موجود در ناحیه قشری با تعداد مناسب و اندازه طبیعی همراه با مشخصات سلولی سالم رویت شده (فلش سفید) و کپسول بومن (فلش سیاه) در اطراف آن‌ها نیز در لایه خارجی با سلول‌های سنگفرشی شکل و طبیعی همراه است. در ناحیه داخلی و زیر کپسول، فضای ادراری (فلش زرد) دارای اندازه نرمال است. لوله‌های پیچیده پروگزیمال با سلول‌های نسبتاً بزرگ و اسیدوفیل و هسته‌های طبیعی و فضای لومن کوچک (فلش آبی) و لوله‌های پیچیده دیستال (فلش سبز) با

منظور ایجاد بارداری در موش‌های صحرایی در هر گروه از ۲ موش صحرایی نر استفاده شد. تأیید بارداری پس از مشاهده پلاک واژنی انجام شد. هر موش مادر به‌طور متوسط بین ۴ الی ۱۴ نوزاد در هر بارداری به دنیا می‌آورد [۱۹].

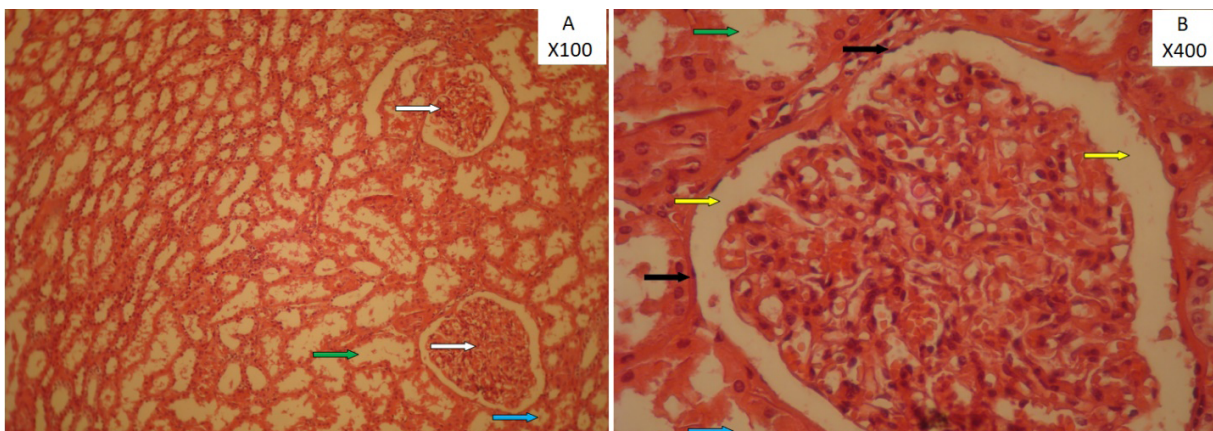
#### بییهوشی

برای تنظیم دُز کتامین، در طول بارداری موش‌ها که حدود ۱۹ الی ۲۱ روز طول کشید، به‌صورت مرتب وزن‌کشی انجام شد و باتوجه‌به وزن جدید موش میزان مختلفی از کتامین به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. در این پژوهش موش‌های صحرایی ماده باردار در گروه بییهوشی بلندمدت با کتامین به تعداد دفعات ۱ بار در هفته با دُز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بییهوش می‌شدند و موش‌های صحرایی ماده باردار در گروه بییهوشی کوتاه‌مدت و مکرر با کتامین به تعداد دفعات ۳ بار در هفته و هر مرتبه با دُز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بییهوش می‌شدند. تزریق کتامین از ۱ هفته قبل از بارداری تا ۱ هفته پس از بارداری به‌صورت هفتگی و منظم به‌صورت درون صفاقی انجام شد [۲۰].

#### نمونه‌گیری و آماده‌سازی بافتی

پس از زایمان و طی دوره شیردهی به منظور نمونه‌گیری بافتی ۱۰ عدد نوزاد موش صحرایی از هر گروه به‌صورت نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند که جمعاً ۳۰ نوزاد موش صحرایی برای نمونه‌گیری بافتی انتخاب شد. در ابتدا تمامی موش‌ها شب قبل از قربانی شدن به‌مدت ۱۰ ساعت ناشتا بودند تا هم وزن خالص موش‌ها بدون غذا را داشته باشیم و هم سیستم گوارش برای نمونه‌گیری خالی باشد [۲۰].

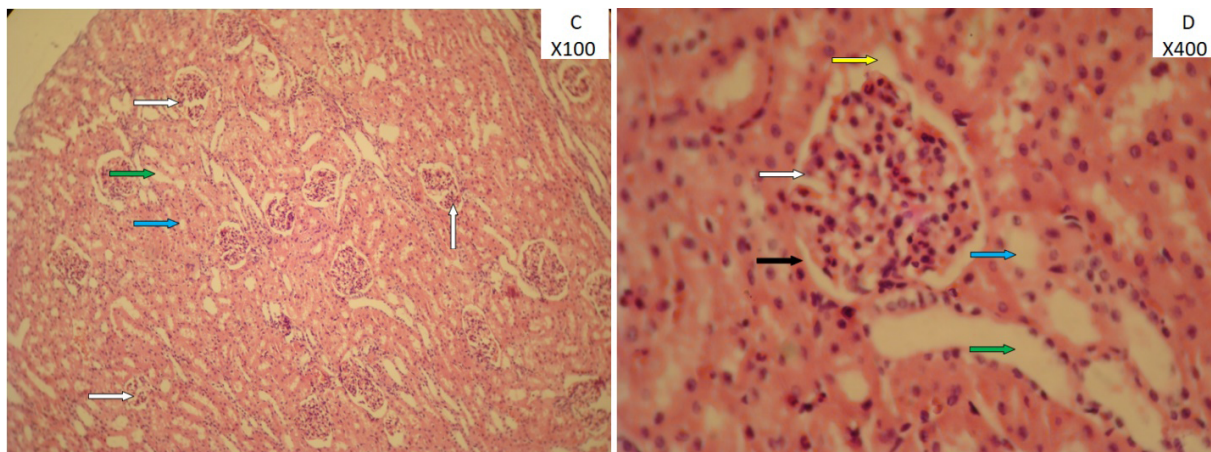
سپس جهت بییهوش کردن از کتامین به میزان ۷ واحد (۰/۷ میلی‌لیتر) و زایلازین به میزان ۳ واحد (۰/۳ میلی‌لیتر) استفاده



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۱. بخش A: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه کنترل (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین×۱۰۰) بخش B: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه کنترل (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین×۴۰۰)

راهنمای تصاویر: فلش سفید: گلومرول‌ها؛ فلش زرد: فضای ادراری؛ فلش سیاه: کپسول بومن؛ فلش آبی: لوله پیچیده خورده پروگزیمال؛ فلش سبز: لوله پیچیده دیستال

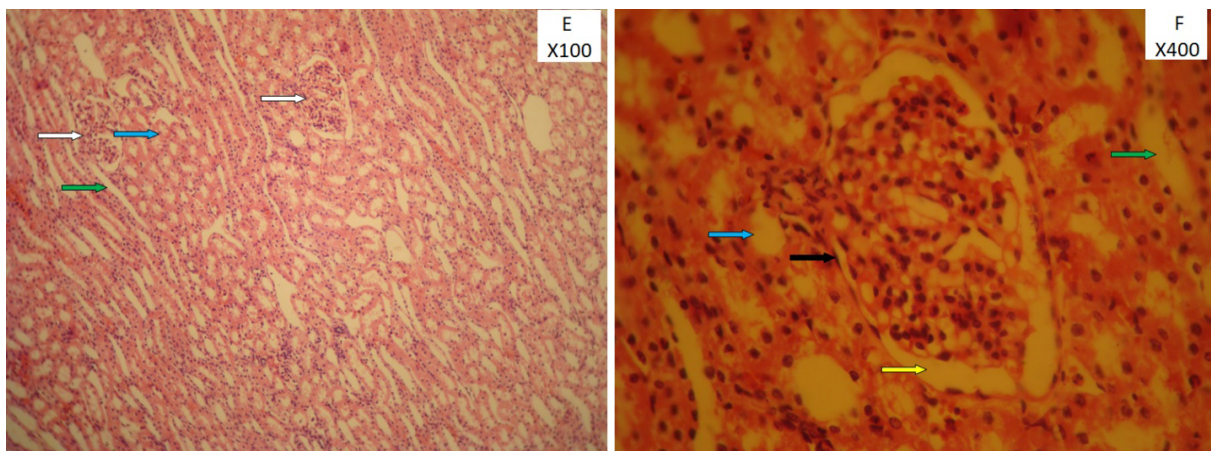


تصویر ۲. بخش C: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه دُز کوتاه‌مدت. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 100$ )  
 بخش D: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه دُز کوتاه‌مدت. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 400$ )  
 راهنمای تصاویر: فلش سفید: گلومرول‌ها؛ فلش زرد: فضای ادراری؛ فلش سیاه: کپسول بومن؛ فلش آبی: لوله پیچ‌خورده پروگزیمال؛ فلش سبز: لوله پیچیده دیستال

(فلش سیاه). لوله‌های پیچیده پروگزیمال (فلش آبی) و پیچیده دیستال (فلش سبز) دارای مشخصات لومن مناسب، سلول‌ها و هسته‌های مشخص و طبیعی و ساختار نرمال هستند. لوله‌های ناحیه مرکز کلیه نیز طبیعی هستند (تصویر شماره ۲-C و D).

#### گروه دُز بلندمدت

همان‌طور که در تصویر شماره ۳، تصاویر E و F نشان می‌دهند، در مقاطع تهیه‌شده از گروه دُز بلندمدت در بافت کلیه تعداد و پراکندگی گلومرول‌ها نامناسب بودند و برخی از آن‌ها دارای اندازه و شکل نامنظم هستند (فلش سفید). فضای ادراری (فلش زرد) کاهش بسیار اندکی را نشان داده و به‌طور کل اندازه طبیعی دارد. کپسول بومن نیز دارای سلول‌های سنگفرشی و پهن با هسته مشخص و نرمال می‌باشد (فلش سیاه). لوله‌های پیچیده پروگزیمال (فلش آبی) و لوله‌های پیچیده دیستال (فلش سبز)



تصویر ۳. بخش E: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه دُز بلندمدت (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 100$ )  
 بخش F: مقطع بافت‌شناسی کلیه نوزاد موش صحرایی گروه دُز بلندمدت (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین  $\times 400$ )  
 راهنمای تصاویر: فلش سفید: گلومرول‌ها؛ فلش زرد: فضای ادراری؛ فلش سیاه: کپسول بومن؛ فلش آبی: لوله پیچ‌خورده پروگزیمال؛ فلش سبز: لوله پیچیده دیستال

تعداد سلولی بیشتر در مقاطع عرضی و فضای لومن بزرگتر قابل رویت می‌باشند. در ناحیه مرکزی بافت، لوله‌های جمع‌کننده و نواحی مختلف قوس هنله سالم بودند و هیچ‌گونه اثری از پرخونی، التهاب یا کست دیده نمی‌شد (تصویر شماره ۱-A و B).

#### گروه دُز کوتاه‌مدت

همان‌طور که تصاویر C و D در تصویر شماره ۲ نشان می‌دهند در مقاطع تهیه‌شده از گروه دُز کوتاه‌مدت در بافت کلیه‌ها تعداد گلومرول‌ها در فضای قشری مناسب بودند و اکثراً مشخصات بافتی نرمالی را نشان می‌دهند، اما تنها برخی از آن‌ها دچار تحلیل و بی‌نظمی (فلش سفید) شدند. همچنین در تعداد اندکی از آن‌ها جمع‌شدگی مشاهده می‌شود و این امر سبب کاهش فضای ادراری شده است (فلش زرد). کپسول بومن با سلول‌های طبیعی، فاصله سلولی مناسب و اندازه‌های مناسب قابل مشاهده است

جدول ۱. تفکیک و درجه‌بندی تغییرات کیفی پدیدآمده در متغیرهای موردارزیایی بافت کلیه

گروه	گلومرول	کپسول بومن	لوله پروگزیمال	لوله دیستال	پرخونی و التهاب
کنترل	۰	۰	۰	۰	۰
دُز کوتاه‌مدت	۲	۰	۰	۰	۰
دُز بلندمدت	۱	۰	۰	۰	۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

گرفته می‌شود که این موضوع در مطالعات پیش‌گفت مطابق با پژوهش حال حاضر است، اما این تغییرات در مطالعه ما در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل چشمگیر نبوده است.

تاکنون مطالعات انجام‌شده بیشتر به تأثیر کتامین بر عملکرد ارگان‌ها پرداختند که می‌توانند در راستای مطالعه ما و تأییدکننده آن باشند، به طوری که شواهد نوظهور نشان داده است که استفاده طولانی‌مدت و مزمن یا سوءمصرف کتامین می‌تواند منجر به آسیب در دستگاه ادراری شود و طیفی از تظاهرات بالینی از علائم تحریک‌کننده خفیف دستگاه تحتانی تا هماچوری شدید درون‌ناک و آسیب‌های کلیوی را ایجاد کند [۲۵]. همچنین در موش‌های معتادشده به کتامین برخی از بخش‌های بافت کلیه فیبروز شده و از کارکرد عادی خود خارج شده است [۲۶]. اثرات استفاده بلندمدت از کتامین نیز بر روی کاهش عملکرد فیلتراسیون گلومرول‌ها و هیدرونفروز کلیه‌ها گزارش شد [۲۷].

### نتیجه‌گیری

در مطالعه ما تغییرات کیفی هیستوپاتولوژی در هر دو گروه دریافت‌کننده دُز کوتاه‌مدت و بلندمدت کتامین در مقایسه با گروه کنترل چشمگیر نبوده است.

هرچند تغییراتی در مورفولوژی و نظم بافتی در گروه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، اما این تغییرات چشمگیر نبوده است و موجب آسیب بافتی در نوزادان نمی‌شود. به همین منظور بهتر است برای بررسی بیشتر این موضوع تحقیق جامع‌تری انجام شود تا تأثیرات بافت‌شناسی کتامین که یک داروی پرکاربرد با مصارف متنوع است را بیش از پیش شناخته و در موارد پزشکی برای استفاده ایمن‌تر آن برنامه‌ریزی شود.

### ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود (کد اخلاق: IR.IAU.SHAHROOD. REC.1398.049) تصویب شد.

نیز با تعداد سلول‌های نرمال و شکل سلولی طبیعی و اندازه لومن مناسب در تمامی نواحی مشاهده می‌شوند. مشخصات لوله‌های ناحیه مرکزی کلیه نیز طبیعی گزارش می‌شود (تصویر شماره ۳-E و F).

در جدول شماره ۱، تغییرات کیفی پدیدآمده و مشاهده‌شده از عدد صفر تا ۳ درجه‌بندی شده است. درجه صفر بیانگر عدم مشاهده تغییر، درجه ۱ بیانگر تغییرات خفیف، درجه ۲ بیانگر تغییرات متوسط و درجه ۳ بیانگر تغییرات شدید می‌باشند.

### بحث

باتوجه به شیوع استفاده از کتامین در مصارف بیهوشی، افسردگی و سایر موارد درمانی دیگر طی دهه‌های اخیر در افراد مختلف از جمله مادران باردار و تأثیر احتمالی داروهای بیهوشی بر بافت‌های مختلف جنین، این پژوهش به بررسی و ارزیابی مقاطع بافت‌شناسی کلیه در نوزادان موش‌های صحرایی مادران مواجهه‌یافته با کتامین در دُزهای کوتاه‌مدت و بلندمدت می‌پردازد [۲۱-۲۳].

از آنجایی که داروهای بیهوشی از جمله کتامین بر جنین مهره‌داران و انسان می‌تواند اثر سمی داشته باشد [۲۴]؛ باتوجه به ارزیابی‌های هماتولوژی، بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی ناشی از تجویز طولانی‌مدت کتامین بر بافت کلیه موش‌های صحرایی دژنراسیون سلول‌های اپیتلیال توبول‌ها، نکروز سلول اپیتلیال توبولی، آتروفی گلومرول‌ها و نفوذ سلول‌های التهابی رویت شد [۱۵]. همچنین با اهتمام به نتایج حاصل از مطالعه حاضر که در ارزیابی مقاطع بافت‌شناسی گروه دُز کوتاه‌مدت تنها برخی از گلومرول‌ها دچار تحلیل و بی‌نظمی شده‌اند و همچنین در تعداد اندکی از آن‌ها جمع‌شدگی مشاهده شد که این امر سبب کاهش فضای ادراری شده است.

در گروه دُز بلندمدت در بافت کلیه، تعداد و پراکندگی گلومرول‌ها نامناسب بوده و برخی از آن‌ها دارای اندازه و شکل نامنظم بوده است، درحالی که در گروه کنترل مشخصات نواحی قشری، مرکزی و کپسول بومن، لوله‌های ادراری و فضاهای ادراری طبیعی بوده است. پس می‌توان استنباط کرد که کتامین باعث تغییرات منفی در بافت کلیه جنین حاصل از مادر در مواجهه قرار



## حامی مالی

مطالعه حاضر با حمایت مالی کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود انجام شده است.

## مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: بهروز یحیایی، لیلا خجسته؛ تحلیل و تفسیر داده‌ها: بهروز یحیایی، عارف آرمین‌فر و علی جرجانی؛ تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: عارف آرمین‌فر، حسام‌الدین بابایی، علیرضا عوض‌زاده و کیمیا جنتی توپکانلو؛ بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: حسام‌الدین بابایی و علی جرجانی؛ جذب منابع مالی: بهروز یحیایی و عارف آرمین‌فر؛ حمایت اداری، فنی یا موادی: کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود؛ نظارت بر مطالعه: بهروز یحیایی و لیلا خجسته.

## تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی شاهرود و سایر بزرگوارانی که در این پژوهش ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

## References

- [1] Hoggard A, Shienbaum R, Mokhtar M, Singh P. Gaseous anesthetics. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [PMID]
- [2] Roy K, Panigrahi M, Mukhopadhyay B, Bisak S, Kumar B. Efficacy of preoperative melatonin and ramelteon (melatonin agonist) therapy on dose requirement of propofol for induction of general anaesthesia: A comparative prospective study. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*. 2020; 7(1):172-6. [DOI:10.18231/j.ijca.2020.030]
- [3] Kelz MB, Mashour GA. The biology of general anesthesia from paramecium to primate. *Current Biology*. 2019; 29(22):R1199-R210. [DOI:10.1016/j.cub.2019.09.071] [PMID]
- [4] Iqbal SZ, Mathew SJ. Ketamine for depression clinical issues. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*. 2020; 89:131-62. [DOI:10.1016/bs.apha.2020.02.005] [PMID]
- [5] Huang W, Wu T, Wu K. Zebrafish (*Danio rerio*): A potential model to assess developmental toxicity of ketamine. *Chemosphere*. 2022; 291(Pt 3):133033. [DOI:10.1016/j.chemosphere.2021.133033] [PMID]
- [6] Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. [History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today (French)]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2022; 80(1):1-8. [DOI:10.1016/j.pharma.2021.04.005] [PMID]
- [7] Tarwade P, Smischney NJ. Endotracheal intubation sedation in the intensive care unit. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2022; 11(1):33-9. [DOI:10.5492/wjccm.v11.i1.33] [PMID]
- [8] Kohtala S. Ketamine-50 years in use: From anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports*. 2021; 73(2):323-45. [DOI:10.1007/s43440-021-00232-4] [PMID]
- [9] Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, Čačić M. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatria Danubina*. 2020; 32(3-4):325-33. [Link]
- [10] Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Research*. 2017; 6:F1000 Faculty Rev-1711. [DOI:10.12688/f1000research.11372.1] [PMID]
- [11] Bokor G, Anderson PD. Ketamine: An update on its abuse. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014; 27(6):582-6. [DOI:10.1177/0897190014525754] [PMID]
- [12] Degenhardt L, Dunn M. The epidemiology of GHB and ketamine use in an Australian household survey. *International Journal of Drug Policy*. 2008; 19(4):311-6. [DOI:10.1016/j.drugpo.2007.08.007] [PMID]
- [13] Dargan PI, Wood DM. Recreational drug use in the Asia Pacific region: Improvement in our understanding of the problem through the UNODC programmes. *Journal of Medical Toxicology*. 2012; 8(3):295-9. [DOI:10.1007/s13181-012-0240-4] [PMID]
- [14] Kokane SS, Armant RJ, Bolaños-Guzmán CA, Perrotti LI. Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant. *Behavioural Brain Research*. 2020; 384:112548. [DOI:10.1016/j.bbr.2020.112548] [PMID]
- [15] 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 (Persian)]. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018; 17(7):639-56. [Link]
- [16] Cheek TG, Baird E. Anesthesia for nonobstetric surgery: Maternal and fetal considerations. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2009; 52(4):535-45. [DOI:10.1097/GRF.0b013e3181c11f60] [PMID]
- [17] Natoli S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs in Context*. 2021; 10:2020-12-8. [DOI:10.7573/dic.2020-12-8] [PMID]
- [18] Delpire E, Gagnon KB. Water homeostasis and cell volume maintenance and regulation. *Current Topics in Membranes*. 2018; 81:3-52. [DOI:10.1016/bs.ctm.2018.08.001] [PMID]
- [19] 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 (Persian)]. *Journal Neyshabur University of Medical Sciences*. 2018; 6(1):53-69. [Link]
- [20] Yahyaei B, Khojasteh L, Alamdari YJ. [The effect of ketamine anesthesia on balance behavior and histopathological changes of the cerebellum in rat neonates (Persian)]. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2023; 15(1):52-9. [DOI:10.32592/nkums.15.1.52]
- [21] Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: A versatile tool for anesthesia and analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2020; 33(5):633-8. [DOI:10.1097/ACO.0000000000000916] [PMID]
- [22] Ritter P, Findeis H, Bauer M. Ketamine in the treatment of depressive episodes. *Pharmacopsychiatry*. 2020; 53(2):45-50. [DOI:10.1055/a-0991-0582] [PMID]
- [23] Zhao T, Li Y, Wei W, Savage S, Zhou L, Ma D. Ketamine administered to pregnant rats in the second trimester causes long-lasting behavioral disorders in offspring. *Neurobiology of Disease*. 2014; 68:145-55. [DOI:10.1016/j.nbd.2014.02.009] [PMID]
- [24] McCann ME, Soriano SG. Does general anesthesia affect neurodevelopment in infants and children? *BMJ*. 2019; 367:l6459. [DOI:10.1136/bmj.l6459] [PMID]
- [25] John Shung-Lai L, Wai-Kit M. Urological effects of ketamine abuse. In: Ane Claudia Fernandes N, editor. *Biomarkers and bioanalysis overview*. Rijeka: IntechOpen; 2020. [DOI:10.5772/intechopen.91283]
- [26] Jang MY, Shen JT, Geng JH, Wang HS, Chuang SM, Lee YC, et al. Ketamine induced renal fibrosis in a ketamine addition rat model. *Urological Science*. 2017; 28(3):123-7. [DOI:10.1016/j.urols.2016.12.004]
- [27] Ou SH, Wu LY, Chen HY, Huang CW, Hsu CY, Chen CL, et al. Risk of renal function decline in patients with ketamine-associated uropathy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(19):7260. [DOI:10.3390/ijerph17197260] [PMID]