

اثر کتامین بر فعالیت‌های شبه صرع تجربی ناشی از پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر

• یوسف پناهی (نویسنده مسئول)

استادیار، PhD فارماکولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۶-۰۲-۱۳۹۸ تاریخ پذیرش: ۱۵-۰۴-۱۳۹۸

Email: y.panahi@tabrizu.ac.ir



چکیده

صرع یکی از بیماری‌های مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با وجود داروهای فراوان برای درمان آن، کارایی آنها زیر سوال است بنابراین هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر تحریکی و حفاظتی کتامین بر فعالیت‌های شبه صرع تجربی القا شده توسط تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول در موش صحرایی نر بالغ بود. در این مطالعه از ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ $200-250$ gr در قالب یک گروه کنترل که نرمالین سالیین دریافت کردند و دو گروه درمان که گروه اول کتامین را با دوز 20 mg/kg و گروه دوم کتامین را با دوز 50 mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت کردند، استفاده شد. بعد از بیهوشی با ترکیب کتامین - زایلازین و جراحی ناحیه جمجمه حیوان، الکتروود ثبت در داخل جمجمه در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ قرار داده شد و فعالیت‌های صرعی با استفاده از تزریق داخل صفاقی پنتیلن تترازول ایجاد شد و فعالیت‌های صرعی ایجاد شده از لحاظ تعداد پتانسیل عمل نیزه ای ها در واحد زمان و دامنه آنها توسط نرم افزار eTrace ارزیابی شدند. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که کتامین داخل صفاقی با دوز 20 و 50 mg/kg اثر معنی‌داری روی فعالیت‌های صرعی القاء شده توسط پنتیلن تترازول ندارد. تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز 20 و 50 mg/kg فاقد اثرات معنی دار در فعالیت‌های تشنجی القاء شده توسط پنتیلن تترازول است و در دوزهای مورد نظر فاقد اثرات تحریکی و مهارتی در فعالیت‌های مورد نظر است.

کلیمات کلیدی: کتامین، موش صحرایی، صرع، پنتیلن تترازول

• Veterinary Researches & Biological Products No 126 pp: 101-107

Effect of ketamine on pentylenetetrazole - induced experimental epileptiform activity in male rat

By: Panahi, Y., (Corresponding Author) Assistant Professor, PhD Pharmacology, Basic Sciences Department, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Received: 2019-05-06

Accepted: 2019-07-06

Email: y.panahi@tabrizu.ac.ir

Epilepsy is one of the chronic diseases of the central nervous system. Despite the many drugs used to treat it, their effectiveness is questionable. So the purpose of this study was to investigate the stimulatory and protective effect of ketamine on experimental - epileptic activity induced by intraperitoneal injection of pentylenetetrazole in adult male rats. In this study, 15 male rats (200-250 gr) were used and randomly divided to control groups (n=5) that received normal saline and two treatment groups that received ketamine 20 mg/kg (n=5) and the second group that received ketamine 50 mg/kg (n=5) intraperitoneally. After anesthesia with ketamine-xylazine combination and animal skull surgery, the intradermal electrodes were placed on the striatum pyramidal layer of CA1 region of the hippocampus and epileptiform activity was induced by intraperitoneal injection of pentylenetetrazole and was evaluated in terms of the number of spikes per unit of time and amplitude of them by eTrace software. The results of this study showed that ketamine intraperitoneal doses of 20 and 50 mg/kg had no significant effect on the epileptic activity induced by pentylenetetrazole. Intraperitoneal injection of ketamine 20 and 50 mg/kg has no significant effect on pentylenetetrazole induced seizure activity and has no stimulatory and inhibitory effects in the desired activities in that doses.

Keyword: Ketamine, Rat, Epilepsy, Pentylenetetrazole

بودند که نشان دهنده حساسیت برخی از فنوتیپ‌ها به تشنج ناشی از کتامین بود (۱۰) این امر ما را به این باور می‌رساند که احتمالاً کتامین به صورت وابسته به فنوتیپ باعث بروز اثرات تشنج‌زایی یا ضد تشنجی باشد. کتامین توسط شرکت دارویی پارک - دیویس در سال ۱۹۶۲ بوجود آمد. سه سال بعد، مک کارتی و همکاران (۱۸) اولین شواهدی را دریافت کردند که کتامین دارای اثرات ضد تشنجی در مدل‌های صرعی حیوانی است که این تشنج‌ها به صورت الکتریکی یا شیمیایی ایجاد شده بودند. این نتایج به زودی در بیماران تأیید شد (۶) و احتمال و امکان استفاده از کتامین در درمان فعالیت‌های تشنجی را در بیماران افزایش داد اگر چه این احتمال به سرعت مورد سوال قرار گرفت. آزمایشات انجام گرفته توسط کایاما با استفاده از ثبت الکتروکاردیوگرام با استفاده از مدل‌های گربه نشان داد که کتامین می‌تواند تغییرات صرعی ایجاد کند (۱۲). هر چند که مطالعات انجام شده از داوطلبان انسانی توسط کورسن و همکاران این نتیجه را رد کردند (۵). این محققین دریافتند که کتامین در بیماران مبتلا به صرع یا در افراد نرمال موجب فعالیت‌های صرعی نمی‌شود و هیچ شواهدی برای حمایت از این مفهوم وجود ندارد که طبق نتایج کایاما کتامین می‌تواند باعث تشنج یا تشدید تشنج شود (۴). بنابراین این تحقیق با هدف بررسی اثرات کتامین بر فعالیت‌های صرعی ایجاد شده توسط پنتیلن تترازول در موش‌های صحرائی نر بالغ انجام شد.

مقدمه

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات جدی عصبی است که در حدود یک درصد جمعیت جهان از آن رنج می‌برند. در حالی که داروهای ضد صرع قدیمی نقش مهمی در درمان تشنج ایفا می‌کنند، در طی ۲۰ سال گذشته، داروهای جدیدی وارد بازار شده‌اند که در حال حاضر به طور معمول استفاده می‌شوند (۱۹). کتامین یکی از داروهای بیهوشی مورد استفاده در مدل‌های حیوانی است که در ترکیب با زایلازین برای ایجاد بی‌هوشی با مشخصات ایمنی خوب است و دارای حلالیت بالا در چربی است و دارای اثرات کاتالپتیک، خواب‌آوری، ضد درد و بیهوشی است. پتانسیل تشنج‌زایی کتامین در حال حاضر نامشخص است. برخی از پژوهشگران معتقدند که کتامین دارای اثرات ضد تشنجی بوده و دارای اثرات حفاظت سیستم عصبی است (۱۵) عوامل موثر بر خواص تشنج‌زایی و ضد تشنجی کتامین و تقریباً هر داروی بیهوش کننده دیگر شامل تغییرات بیولوژیک در پاسخ‌دهی فردی بیمار و قابلیت تغییرپذیری فارماکودینامیک در پاسخ‌گویی بافت‌های هدف مهارکننده و تحریک‌کننده در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد بطوریکه ۵ دقیقه بعد از تزریق داخل عضلانی کتامین در یک پسر ۱۰ ساله تشنجات تونیک-کلونیک ایجاد شده است (۱۳). در یک مطالعه دیگر در تعداد ۵ گربه از ۲۲ گربه که با کتامین بیهوش شدند کتامین باعث تشنج شد. بسیاری از این پنج گربه دارای نوارهای سیاه و سفید قهوه‌ای

گرفت و بعد از آن کتامین با دوز ۲۰ و ۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد و بعد از ۳۰ دقیقه، پنتیلین تترازول به صورت داخل صفاقی تزریق شد تا بدینوسیله اثر کتامین بر زمان شروع، تعداد پتانسیل عمل نیزه ای‌ها و دامنه فعالیت‌های صرعی بررسی شود.

جراحی استریوتاکسی

بعد از بی هوش کردن حیوان با ترکیب کتامین - زایلازین و ثابت کردن سر حیوان توسط دستگاه استریوتاکسی با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس نکته مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی برای دسترسی به لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ مشخص شد و بعد از ایجاد سوراخ در ناحیه مورد نظر توسط مته دانه‌شکی، الکتروود ثبت در ناحیه مورد نظر کار گذاشته شد تا ثبت مربوط به پتانسیل میدانی خارج سلولی انجام شود.

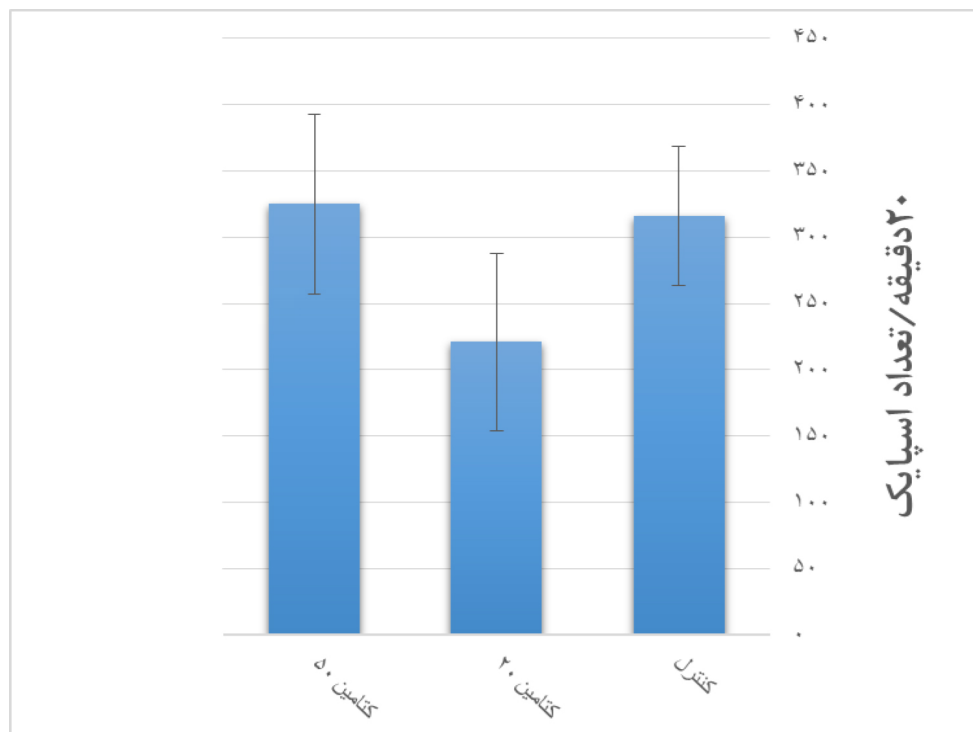
ثبت الکتروفیزیولوژی

بعد از کارگذاری الکتروود ثبت در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ، در حیوانات گروه کنترل، به مدت ۱۰ دقیقه پتانسیل‌های میدانی پایه ثبت شدند که بعد از آن، نرمال سالین (هم حجم کتامین) به صورت داخل صفاقی تزریق شد و بعد از ۲۰ دقیقه، پنتیلین تترازول تزریق شد و ۱۵

مواد و روش‌ها

حیوانات

در مطالعه حاضر ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه خریداری شد و پس از انتقال به آزمایشگاه برای تطابق با محیط به مدت یک هفته در قالب ۳ گروه ۵ تایی در داخل قفس‌های مخصوص در محیطی با دمای ۲۲ و رطوبت ۴۵-۵۵ درصد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شد. برای انجام مطالعه ابتدا حیوانات با ترکیب کتامین (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) (۲۰) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند و بعد از تراشیدن موهای ناحیه سر، سر حیوان با استفاده از دستگاه استریوتاکسی ثابت شد و یک برش طولی در ناحیه پوست سر حیوان ایجاد شد تا دسترسی به جمجمه امکان‌پذیر گردد و با استفاده از مختصات موجود برای نقطه برگما با استفاده از مته دانه‌شکی سوراخی برای قرار دادن الکتروود ثبت در لایه استریاتوم ناحیه CA1 هیپوکامپ ایجاد شد و فعالیت‌های شبه صرعی که توسط پنتیلین تترازول (۸۰ mg/kg) ایجاد شد با استفاده از سامانه ثبت فعالیت‌های پتانسیل‌های میدانی eLab ثبت شد. به این صورت که ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه ثبت فعالیت‌های پایه صورت



نمودار ۱-۱- تعداد پتانسیل عمل نیزه ای‌ها در واحد زمان ۲۰ دقیقه به دنبال تزریق داخل صفاقی کتامین ۲۰ mg/kg و ۵۰ mg/kg.

آماري این افزایش معنی‌دار نیست. در ضمن دامنه فعالیت‌های تشنجی ناشی از پنتیلین تترازول به دنبال استفاده از کتامین با دوز ۲۰ mg/kg کاهش نشان می‌دهد ولی این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. همچنین دامنه فعالیت‌های مورد نظر به دنبال استفاده از کتامین با دوز ۵۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان می‌دهد ولی این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که کتامین با دوز ۲۰ mg/kg تعداد پتانسیل‌های عمل نیزه ای در واحد زمان و دامنه این فعالیت‌ها را کاهش می‌دهد ولی این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست و کتامین با دوز ۵۰ mg/kg تعداد پتانسیل‌های عمل نیزه ای در واحد زمان را کاهش می‌دهد ولی دامنه فعالیت‌ها را افزایش می‌دهد هر چند که این کاهش و افزایش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست. بنابراین می‌توان نتیجه گیری کرد که کتامین با دوز ۲۰ mg/kg و ۵۰ mg/kg در مراحل اولیه تشنج ناشی از پنتیلین تترازول باعث اثرات حفاظتی در فعالیت‌های صرعی می‌شود که این اثر حفاظتی به لحاظ آماری معنی‌دار نیست یا عبارتی می‌توان گفت همانطور که در مطالعات قبلی اثر کتامین بر فعالیت‌های صرعی را وابسته به فنوتیپ دانسته اند، در این مطالعه هم چنین بر می‌آید که اثر کتامین در فعالیت‌های صرعی وابسته به این است که کتامین در چه مرحله‌ای از صرع استفاده شود چون در مطالعات قبلی اثر درمانی آن در فعالیت‌های تشنجی را وابسته به فازی دانسته‌اند که صرع در آن مرحله قرار دارد. در ضمن از دیازپام با دوز ۱۰ mg/kg بعنوان داروی کنترل مثبت برای خاتمه فعالیت‌های صرعی ایجاد شده در حیوانات مورد نظر استفاده شده است.

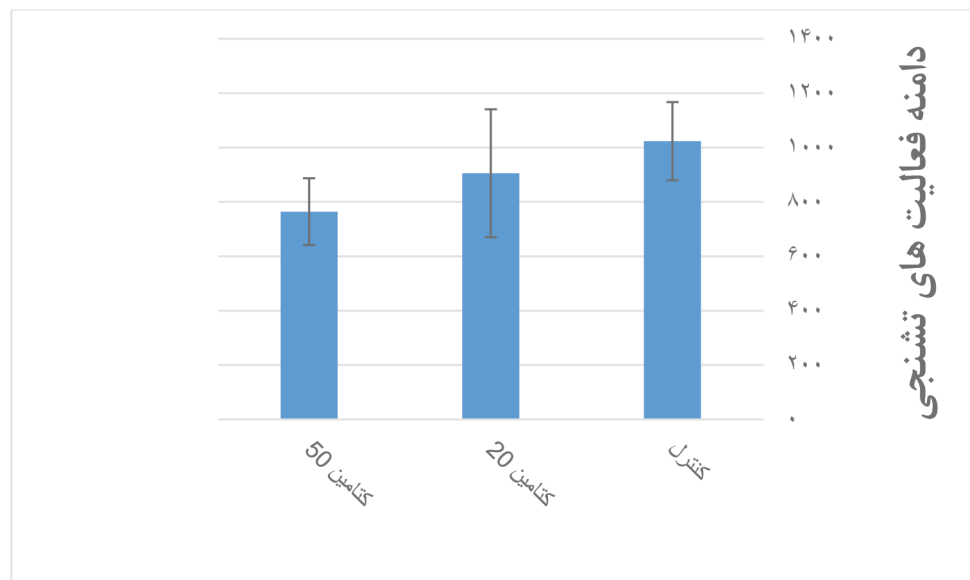
دقیقه بعد از آن برای سرکوب فعالیت‌های صرعی ایجاد شده توسط پنتیلین تترازول، دیازپام ۱۰ mg/kg (۲۳) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه کتامین ۲۰ mg/kg و ۵۰، بعد از ثبت پتانسیل‌های میدانی پایه، کتامین به صورت داخل صفاقی تزریق شد و اثر آن به مدت ۲۰ دقیقه بر فعالیت‌های مورد نظر ارزیابی شد و بعد از آن پنتیلین تترازول (۸۰ mg/kg) داخل صفاقی برای القاء فعالیت‌های شبه صرع تجربی استفاده شد و بعد از القاء و تقویت فعالیت‌های مورد نظر که به مدت ۱۵ دقیقه ثبت شدند و در ادامه برای سرکوب فعالیت‌های صرعی از دیازپام با دوز ۱۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر کلیه ملاحظات اخلاقی در رابطه با نگهداری و مقید کردن حیوانات آزمایشگاهی و استفاده از بیهوشی مناسب برای به حداقل رساندن حس درد در حیوانات مورد مطالعه انجام شده است.

نتایج

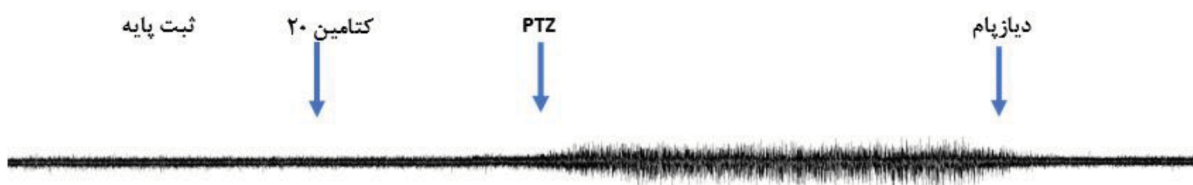
نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر نشان می‌دهد تعداد پتانسیل عمل نیزه‌ای‌ها (لطفاً بجای پتانسیل عمل نیزه‌ای معادل فارسی در نظر گرفته شود) در گروه حیواناتی که کتامین را با دوز ۲۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت کردند، کاهش نشان می‌دهد که این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ($p < 0.05$). ولی در گروه حیواناتی که کتامین را با دوز ۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت کردند تعداد پتانسیل‌های عمل نیزه‌ای در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان می‌دهد ولی به لحاظ



فردار ۱-۱- تعداد پتانسیل عمل نیزه ای ها در واحد زمان ۲۰ دقیقه به دنبال تزریق داخل صفاقی کتامین ۲۰ mg/kg و کتامین ۵۰ mg/kg.



شکل ۱-۱- ثبت پایه: ثبت پتانسیل های میدانی در حالت پایه و بدون دارو، PTZ: تزریق پنتیلن ترازول به میزان ۸۰ mg/kg، Diazپام: تزریق اخل صفاقی Diazپام با دوز ۱۰ mg/kg.



شکل ۱-۲- ثبت پایه: ثبت پتانسیل های میدانی در حالت پایه و بدون دارو، کتامین ۲۰: تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز ۲۰ mg/kg، PTZ: تزریق پنتیلن ترازول به میزان ۸۰ mg/kg، Diazپام: تزریق داخل صفاقی Diazپام با دوز ۱۰ mg/kg.



شکل ۱-۳- ثبت پایه: ثبت پتانسیل های میدانی در حالت پایه و بدون دارو، کتامین ۵۰: تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز ۵۰ mg/kg، PTZ: تزریق پنتیلن ترازول به میزان ۸۰ mg/kg، Diazپام: تزریق داخل صفاقی Diazپام با دوز ۱۰ mg/kg.

آنالیز آماری

در این پژوهش با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ برای بررسی تفاوت های موجود بین گروه های کنترل و درمان از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد و $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

بحث

گزارشات متنوع متناقضی هر دو عمل تشنج زایی و ضد تشنجی را برای داروهای بیهوش کننده گزارش داده اند. یکی از فاکتورهای ممکن برای تشنج ها، قابلیت تغییرپذیری ذاتی در فارماکودینامیک در پاسخدهی به بافت های هدف مهاری و تحریمی در سیستم عصبی مرکزی است. علاوه بر این، تغییر بیولوژیکی در پاسخدهی فردی بیمار یکی از فاکتورهای اضافی است. روابط فعالیت - ساختار متفاوت ممکن است توضیح دهنده این امر باشد که چرا برخی از بیهوشی ها دارای خواص ضد تشنجی و یا تشنجی هستند. تغییرات نسبتاً جزئی در ساختار دارویی می تواند میل ترکیبی یک ترکیب دارویی به جایگاه اختصاصی گیرنده و فعالیت فارماکولوژیکی ذاتی آن را تحت تاثیر قرار دهد (۱۹).

مطالعه حاضر نشان می دهد کتامین داخل صفاقی با دوز ۲۰ و ۵۰ mg/kg تأثیری بر تعداد پتانسیل های عمل نیزه ای و دامنه فعالیت های صرع ایجاد شده توسط پنتیلین ترازول ندارد و اینکه کتامین با دوزهای مورد نظر مانع از ایجاد فعالیت های شبه صرع تجربی نمی شود و حتی باعث تأخیر در زمان شروع فعالیت های صرع در مقایسه با گروه کنترل نمی شود. هر چند که مشاهده شده است کتامین عضلانی یا وریدی با فعال کردن ناحیه ساب کورتکس، باعث شکل گیری فعالیت تشنجی در الکترونسفالوگرافی کورتکس یا فعالیت تشنجی بالینی در افراد صرع می شود (۱). این اختلاف در الگوهای EEG ممکن است به علت کتامین راسمیک باشد که دارای دو ایزوform نوری است (۱۴، ۲۱). ایزومر اس کتامین (S-Ketamin) خیلی قوی بوده و باعث کاهش پیشرونده در دامنه و فرکانس های EEG می شود در حالی که ایزومر آر (R) توانایی کمتری در مهار EEG دارد. با این حال مهار گیرنده های تحریکی NMDA ممکن است مکانیسم خواص ضد تشنجی کتامین را توضیح دهد (۱۴). فاکتورهای تغذیه ای و عوامل محیطی (سیگار کشیدن، مصرف الکل، رژیم غذایی) و تداخل های دارویی ممکن است روی الگوهای متابولیکی و فارماکوکینتیک کتامین تاثیر بگذارد که آن هم باعث فعالیت های تشنج زایی کتامین شود (۲۲). در سال های اخیر، بسیاری از محققان گزارش کرده اند که در تشنج های طولانی مدت، تعداد گیرنده های GABA-A فعال در غشای پس سیناپسی به صورت تدریجی کاهش می یابد، در حالی که تعداد گیرنده های غیرفعال GABA-A افزایش می یابد (۹). این تغییرات باعث کاهش قابل توجه اثر داروهای ضد صرع مانند دیازپام، کلونازپام، اسید والپروئیک، میدازولام، پروپوفول و فنوباریتال می شود که از طریق سیستم گابا آرژیک اثر می کنند. در این شرایط ممکن است با افزایش دوز داروهای ضد صرع کارایی آنها افزایش داشته باشد، اما عوارض جانبی آنها هم بر عملکرد قلبی عروقی به طور قابل توجهی افزایش می یابد و بنابراین کاربرد بالینی چنین دوزهای بالایی را محدود می کند. با این حال، مطالعه دینگ لدین و همکاران نشان داده است که با کاهش فعالیت گیرنده های گابا، تعداد و فعالیت های گیرنده های حساس به گلوتامات (NMDA) به طور قابل توجهی افزایش

می یابد. بنابراین این فرآیند موجب افزایش قابلیت تحریک پذیری بیش از حد عصبی می شود و آن هم باعث ایجاد فعالیت های تشنجی می شود. کتامین بعنوان آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDA (A) ممکن است با مسدود کردن انتقال گلوتاماترژیک در این مرحله از درمان فعالیت های صرع نقش داشته باشد (۲). علاوه بر این، با جلوگیری از عوارض ناشی از گیرنده NMDA متصل به گلوتامات، از عصب محافظت می کند (۱۷). دو مطالعه در گذشته اثربخشی آنتاگونیست های گیرنده NMDA در درمان طولانی مدت صرع وضعیتی را نشان داده است. در صرع وضعیتی با مدل تحریک مسیر پروفورانت، تشنج هایی که به سرعت به بنزودیازپین ها مقاوم می شوند، توسط آنتاگونیست های گیرنده NMDA مثل MK ۸۰۱ و کتامین به طور مشابه، در طولانی مدت کنترل می شوند (۳). یافته ها نشان می دهد که کتامین به طور موثر می تواند صرع وضعیتی مقاوم در برابر باربیتورات را بطور معنی دار کنترل کند ولی فنوباریتال از نظر بالینی بنزودیازپینی است که در حال حاضر برای درمان صرع با وضعیت نسبی استفاده می شود اما این داروها مرگ و میر ناشی از خطر ابتلا به سرطان را بالا می برند (۷). بنابراین، کتامین به عنوان یک عامل درمانی جدید برای درمان فعالیت های تشنجی پیشنهاد شده است. هر چند که با توجه به موارد اشاره شده و نتایج حاصل از مطالعه حاضر که نشان می دهد کتامین اثری را در مراحل اولیه و وقوع فعالیت های تشنجی نشان نمی دهد باید زمان مصرف صحیح آن با توجه به زمان شروع فعالیت های صرع در نظر گرفته شود. بنابراین صرع وضعیتی طولانی مدت را می توان با کتامین بعنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA درمان کرد. ولی باید توجه شود که کتامین برای مقابله با صرع طولانی مدت در مقایسه با صرع زود هنگام موثرتر است. از طرفی توسعه مقاومت به بنزودیازپین ها و باربیتورات ها مثل فنوباریتال در طول پروسه صرع وضعیتی در گذشته ثابت شده است (۱۱) لذا می توان نتیجه گرفت که گیرنده های گابا آ در مراحل اولیه صرع بیشتر نقش دارند و با گذشت زمان نقش این گیرنده ها در فعالیت های صرع کاهش می یابد و گیرنده های گلوتامات به لحاظ زمانی در مراحل بعدی فعالیت های صرع شرکت می کنند از طرفی هر چند که با وجود تفاوت در مکانیسم عمل بنزودیازپین ها و باربیتورات ها بر گیرنده های گابا آ (۱۶)، توسعه مقاومت در برابر هر دو دسته دارویی نشان می دهد که تشنج طولانی مدت باعث تغییرات در ساختار و یا عملکرد گیرنده های گابا آ می شود. بنابراین آنتاگونیست های NMDA مثل کتامین همانطور که در این مطالعه هم مشاهده می شود نقش تاثیرگذار معنی داری در مراحل اولیه بروز فعالیت های صرع ندارد و نمی تواند القاء فعالیت های صرع را ساپرس کند. این مطالعه نشان داد که کتامین، در مراحل ابتدایی صرع وضعیتی تشنج ها را کنترل نمی کند. این یافته ها تایید کننده گزارش های پژوهشی دیگری است که با استفاده از مدل های مختلف حیوانات انجام شده است. در ضمن در طی حملات عصبی تحریک پذیر با فرکانس طبیعی، گیرنده NMDA فعال نیست اما فعالیت طولانی مدت نورون های فعال در طول صدمات موضعی پایدار به علت ایجاد محیط مناسب برای فعال سازی گیرنده های NMDA احتمال ایجاد یک بیماری را ایجاد می کند.

نتیجه گیری کلی

مکانیسم های مختلف از لحاظ زمانی در وقوع فعالیت های تشنجی

10. Gourie-Devi, M., L. Cherian and S. Shankar. 1983. Seizures in cats induced by ketamine hydrochloride anaesthesia--a preliminary report. *The Indian journal of medical research* 77: 525-528.
11. Kapur, J. and R. L. Macdonald. 1999. Postnatal development of hippocampal dentate granule cell γ -aminobutyric acidA receptor pharmacological properties. *Molecular pharmacology* 55: 444-452.
12. Kayama, Y. and K. Iwama. 1972. The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 36: 316-328.
13. Khandrani, J., A. Rajput, S. Dahake and N. Verma. 2009. Ketamine induced seizures. *Internet J Anesthesiol* 19.
14. Khanna, N. and S. Bhalla. 1999. Role of ketamine in convulsions. *Indian journal of medical sciences* 53: 475-480.
15. Kurdi, M. S., K. A. Theerth and R. S. Deva. 2014. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia, essays and researches* 8: 283.
16. Macdonald, R. L. and R. W. Olsen. 1994. GABAA receptor channels. *Annual review of neuroscience* 17: 569-602.
17. Mazarati, A. M. and C. G. Wasterlain. 1999. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat. *Neuroscience letters* 265: 187-190.
18. McCarthy, D., G. Chen, D. Kaump and C. Ensor. 1965. General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *The Journal of Clinical Pharmacology* 5: 21-33.
19. Taylor, C. and V. Stoelting. 1960. Methohexital sodium—a new ultrashort acting barbiturate. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 21: 29-34.
20. Van, L. P. 1977. Ketamine and xylazine for surgical anesthesia in rats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 171: 842-844.
21. White, P., J. Schüttler, A. Shafer, D. Stanski, Y. Horai and A. Trevor. 1985. Comparative pharmacology of the ketamine isomers: studies in volunteers. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 57: 197-203.
22. Williams, M. L. and I. W. Wainer. 2002. Role of chiral chromatography in therapeutic drug monitoring and in clinical and forensic toxicology. *Therapeutic drug monitoring* 24: 290-296.
23. Wu, Q. and H. Wang. 2018. The spatiotemporal expression changes of CB2R in the hippocampus of rats following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy research* 148: 8-16.

و صری شرکت می‌کنند بطوریکه گیرنده های گابا در مراحل اولیه و گیرنده های گلوتامات در مراحل بعدی مسئول رخداد فعالیت های تشنجی هستند و با توجه به اینکه کتامین با مهار گیرنده های NMDA عمل می‌کند بنابراین احتمال استفاده از کتامین برای درمان فعالیت های صری مقاوم به دارو افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

کار پژوهشی حاضر با استفاده از امکانات موجود در آزمایشگاه فارماکولوژی و فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز انجام شده است که در اینجا از مساعدت و همکاری بخش فیزیولوژی به خصوص جناب آقای دکتر وفايي کمال تشکر و قدردانی را دارم.

منابع مورد استفاده

1. Agarwal, A., M. Raza, S. Dhiraaj, R. Saxena, P. K. Singh and R. Pandey. 2005. Is ketamine a safe anesthetic for percutaneous liver biopsy in a liver transplant recipient immunosuppressed with cyclosporine? *Anesthesia & Analgesia* 100: 85-86.
2. Aram, J. A., D. Martin, M. Tomczyk, S. Zeman, J. Millar, G. Pohler and D. Lodge. 1989. Neocortical epileptogenesis in vitro: studies with N-methyl-D-aspartate, phencyclidine, sigma and dextromethorphan receptor ligands. *J Pharmacology Experimental Therapeutics* 248: 320-328.
3. Bertram, E. H., E. W. Lothman and N. J. Lenn. 1990. The hippocampus in experimental chronic epilepsy: a morphometric analysis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 27: 43-48.
4. Celesia, G. G., R.-c. Chen and B. J. Bamforth. 1975. Effects of ketamine in epilepsy. *Neurology* 25: 169-169.
5. CORSSEN, G., S. C. LITTLE and M. TAVAKOLI. 1974. Ketamine and epilepsy. *Anesthesia & Analgesia* 53: 319-335.
6. Corssen, G., M. Miyasaka and E. Domino. 1968. Changing Concepts in Pain Control During Surgery: Dissociative Anesthesia With CI-581 A Progress Report. *Anesthesia & Analgesia* 47: 746-758.
7. DeGiorgio, C. M., U. Tomiyasu, P. S. Gott and D. M. Treiman. 1992. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 33: 23-27.
8. Dingledine, R., K. Borges, D. Bowie and S. F. Traynelis. 1999. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews* 51: 7-62.
9. Feng, H.-J., G. C. Mathews, C. Kao and R. L. Macdonald. 2008. Alterations of GABAA-receptor function and allosteric modulation during development of status epilepticus. *Journal of neurophysiology* 99: 1285-1293.

