مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۱۱۷، ۳ آبان ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.117

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات مواجهه مکرر با کتامین در دوران پیش از نوجوانی بر اختلال عصبی رفتاری و پیامدهای استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی نر و ماده بالغ نژاد ویستار

جواد فحانیک بابائی: مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
صحرا جلال کمالی: مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نگین سادات لاجوردی: مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
مجید رجبی: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران
سید خلیل پسته ای: گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران، پژوهشکده علوم اعصاب (بازتوانی عصبی)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) khalilpesteh@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: قرار گرفتن در معرض بیهوشی‌های عمومی در دوران پیش از نوجوانی می‌تواند باعث مشکلات شناختی و رفتاری شده و بعدا مشکلات عصبی رفتاری را در بزرگسالی ایجاد نماید. کتامین، یک آنتاگونیست گیرنده N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)، به طور گسترده به عنوان داروی بیهوشی عمومی استفاده می‌شود. مطالعات گذشته ارتباط بین قرار گرفتن در معرض بیهوشی عمومی در نوزادان و کودکان و مشکلات عصبی رفتاری در دوران بلوغ آنها را نشان داده‌اند. مواجهه مکرر با کتامین با کمبودهای اجتماعی، اختلال حافظه و عوامل دیگری مانند اضطراب همراه است. مطالعه حاضر با هدف ارائه ارزیابی‌های مورفولوژیکی و عملکردی اثرات بلندمدت مواجهه مکرر کتامین قبل از نوجوانی و اثرات آن در بزرگسالی در موش‌های صحرایی نر و ماده انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۲ موش صحرایی نر و ماده از ۴ موش مادر متفاوت در سن پیش از نوجوانی به طور تصادفی انتخاب و در چهار گروه نر و ماده کنترل و دریافت کننده کتامین نر و ماده (دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم/ روزانه در ۱۴ روز متوالی) تقسیم شدند. همه حیوانات به مدت ۳۰–۳۵ روز پس از آخرین تزریق تحت مراقبت قرار گرفته و سپس عملکردهای شناختی و رفتاری با استفاده از تست‌های رفتاری ماز آبی موریس و زمینه باز مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از انجام تست‌های رفتاری حیوانات قربانی شده و مغز آنها استخراج و پس از هموژنیزه کردن، فاکتورهای استرس اکسیداتیو شامل گلوتاتیون و آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز مورد سنجش قرار گرفتند.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل داده‌های ماز آبی موریس و ماز زمینه باز، تفاوت معنی‌داری در اختلال حافظه فضایی و میزان اضطراب در حیوانات گروه کنترل در مقایسه با دریافت کننده کتامین نشان داد. نتایج استرس اکسیداتیو نشان داد که تفاوت معنی‌داری در فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز بین گروه‌ها وجود دارد ولی در میزان گلوتاتیون تفاوت معنی داری بین گروه های کنترل و دریافت کننده کتامین وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: استفاده گسترده از بیهوشی در کودکان و نوجوانان در حال حاضر ایمنی آن را به یک موضوع مهم بهداشتی تبدیل کرده و کتامین به عنوان رایج ترین داروی بیهوشی مورد استفاده به دلیل تاثیرات آن بر سیستم عصبی مرکزی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. نتایج ما نشان داد که قرار گرفتن مکرر در معرض کتامین در دوران پیش از نوجوانی می‌تواند باعث مشکلات عصبی رفتاری در بزرگسالی شود. این نتایج می‌تواند دیدگاه جدیدی برای درک مکانیسم مواجهه مکرر با کتامین و اثرات سمی ناشی از آن در اختیار بالین قرار دهد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.
منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها
کتامین،
بیهوشی،
پیش نوجوانی،
مشکلات عصبی رفتاری،
استرس اکسیداتیو

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۱
تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۸/۰۳

شیوه استناد به این مقاله:
Fahanik Babaei J, Jalal Kamali S, Sadat Lajevardi N, Rajabi M, Pestehei SK. Investigation of Repeated Exposure Effects to Ketamine During Preadolescence on Neurobehavioral Disorder and Oxidative Stress Outcomes in Adult Male and Female Wistar Rats. Razi J Med Sci. 2025(25 Oct);32.117.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]
[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(25 Oct);32.117. https://doi.org/10.47176/rjms.32.117

Original Article

Investigation of Repeated Exposure Effects to Ketamine During Preadolescence on Neurobehavioral Disorder and Oxidative Stress Outcomes in Adult Male and Female Wistar Rats

Javad Fahanik Babaei: Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran
Sahra Jalal Kamali: Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran
Negin Sadat Lajevardi: Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran
Majid Rajabi: Department of Biology, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Seyed Khalil Pestehei: Department of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran (* Corresponding Author) khalilpesteh@yahoo.com

Abstract

Background & Aims: Repeated exposure to general anesthesia during childhood and preadolescence is often unavoidable in a variety of medical procedures, including repeated radiotherapy sessions for pediatric cancers, treatment of severe burns, and laser-based interventions for congenital skin disorders. Growing evidence from both clinical and experimental studies suggests that exposure to anesthetic agents during critical periods of brain development may interfere with normal neurodevelopmental processes and contribute to long-lasting cognitive, behavioral, and neurochemical abnormalities. Ketamine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, is one of the most widely used anesthetic and analgesic agents in pediatric medicine due to its rapid onset, cardiovascular stability, and safety profile. However, increasing concerns have emerged regarding its potential neurotoxic effects on the developing brain. Previous animal and human studies have reported associations between early-life exposure to ketamine and impairments in learning, memory, social interactions, emotional regulation, and other neurobehavioral functions. Although several studies have examined the acute and short-term consequences of ketamine administration, limited information is available regarding the persistent effects of repeated ketamine exposure during the preadolescent period and the extent to which these alterations continue into adulthood. Therefore, the present study was designed to evaluate the long-term behavioral and biochemical consequences of repeated ketamine administration during preadolescence and to determine whether such exposure induces persistent neurobehavioral deficits and oxidative stress in adult male and female Wistar rats.

Methods: In this experimental study, thirty-two preadolescent Wistar rats of both sexes were selected randomly from four different litters. After weaning, animals at postnatal day 23, weighing approximately 35–40 g, were assigned to four experimental groups (n = 8 per group): male control, female control, ketamine-treated male, and ketamine-treated female groups. Animals in the ketamine groups received intraperitoneal injections of ketamine at a dose of 20 mg/kg once daily for 14 consecutive days, from postnatal day 25 to day 38. Control groups received standard handling and care under identical environmental conditions. Body weight and general behavioral conditions were monitored throughout the treatment period. Following the final ketamine injection, all animals were maintained under standard laboratory conditions for an additional 30–35 days to allow maturation into adulthood. Behavioral assessments were then conducted to investigate long-term cognitive and emotional outcomes. Spatial learning and memory performance were evaluated using the Morris Water Maze (MWM) test. During the acquisition phase, animals underwent four training trials per day for three consecutive days to locate a hidden platform submerged beneath the water surface. Memory retention was examined on the fourth day using a probe trial in which the platform was removed, and parameters including escape latency and time spent in the target quadrant were analyzed. Anxiety-like behavior and locomotor activity were assessed using the Open Field (OF) test. Animals were allowed to freely explore the arena for five minutes while behavioral activity was recorded using a digital tracking system. Total distance traveled, frequency of rearing behavior, and grooming activity were measured as indicators of locomotor function and anxiety-related responses. After completion of behavioral testing, animals were sacrificed and whole-brain tissues

Keywords
Ketamine, Anesthesia, Pre-adolescence, neurobehavioral problems, Oxidative stress

Received: 02/08/2025
Published: 25/10/2025

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

were collected for biochemical analyses. Brain homogenates were prepared and oxidative stress parameters were evaluated. Total protein concentrations were determined using the bicinchoninic acid (BCA) assay. Reduced glutathione (GSH) levels were measured using Ellman's reagent, whereas superoxide dismutase (SOD) activity was quantified using a commercially available assay kit based on inhibition of superoxide-mediated formazan formation. Statistical analyses were performed using one-way and two-way analysis of variance (ANOVA), followed by Bonferroni post hoc tests. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Repeated ketamine administration during preadolescence produced significant long-term behavioral alterations that remained detectable in adulthood. During the treatment period, ketamine-treated animals exhibited significant changes in body weight gain compared with their corresponding control groups. Male rats demonstrated significantly greater weight gain during days 10–15 of treatment, whereas female rats showed significant differences from days 5–15. No significant sex-related differences in body weight gain were observed between ketamine-treated males and females. Behavioral evaluation in the Open Field test revealed marked alterations in locomotor and anxiety-related behaviors. Ketamine-exposed animals displayed increased locomotor activity compared with controls, as indicated by a greater total distance traveled within the testing arena. This increase reached statistical significance particularly in female rats. Furthermore, significant differences were observed between ketamine-treated male and female animals, suggesting possible sex-dependent sensitivity to ketamine exposure. Anxiety-like behavior was also significantly elevated following repeated ketamine administration. Both male and female ketamine-treated groups exhibited a significant increase in rearing behavior compared with their respective control groups, indicating heightened anxiety and exploratory responses. The increase was particularly pronounced in female animals. In contrast, grooming behavior did not differ significantly among experimental groups. Assessment of spatial learning and memory using the Morris Water Maze demonstrated that repeated ketamine exposure induced significant cognitive impairment. Ketamine-treated animals showed poorer performance during memory testing, characterized by increased latency to locate the target area and reduced retention of spatial information compared with control animals. These findings indicate persistent deficits in hippocampus-dependent spatial memory following preadolescent ketamine exposure.

Biochemical analyses revealed evidence of oxidative stress in adult animals previously exposed to ketamine. A significant reduction in SOD activity was observed in both male and female ketamine-treated groups compared with controls, suggesting impaired antioxidant defense mechanisms and increased susceptibility to oxidative damage. Interestingly, although brain GSH levels tended to be lower in ketamine-treated animals, these reductions did not reach statistical significance. Sex-related differences in oxidative stress responses were also observed, indicating that male and female animals may exhibit distinct neurochemical adaptations following repeated ketamine exposure.

Conclusion: The findings of the present study demonstrate that repeated ketamine administration during the preadolescent period produces persistent neurobehavioral and biochemical alterations that remain evident in adulthood. Exposure to ketamine during a critical stage of brain development resulted in long-lasting impairments in spatial memory, increased anxiety-like behaviors, altered locomotor activity, and significant disruption of antioxidant defense systems, as reflected by decreased SOD activity. These observations support the hypothesis that repeated exposure to ketamine during early developmental stages may interfere with normal neural maturation and contribute to enduring changes in brain function. Given the widespread use of ketamine in pediatric anesthesia, these results raise important concerns regarding its potential long-term neurological consequences. The present findings provide additional insight into the mechanisms underlying ketamine-induced neurotoxicity and suggest that oxidative stress may play an important role in mediating its long-term effects. Further investigations focusing on molecular pathways, structural brain alterations, and potential protective interventions are warranted to improve the safety of anesthetic practices in children and adolescents and to minimize the risk of long-term neurodevelopmental complications.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Fahanik Babaei J, Jalal Kamali S, Sadat Lajevardi N, Rajabi M, Pestehei SK. Investigation of Repeated Exposure Effects to Ketamine During Preadolescence on Neurobehavioral Disorder and Oxidative Stress Outcomes in Adult Male and Female Wistar Rats. Razi J Med Sci. 2025(25 Oct);32.117.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

مقدمه

بیهوشی‌های مکرر در کودکان و نوجوانان در برخی از مداخلات درمانی مانند انجام لیزر پوست برای ضایعات مادرزادی پوستی، انجام رادیوتراپی برای تومورهای دوران کودکی و یا سوختگی‌های شدید ضرورت پیدا می کند با این حال استفاده از داروهای بیهوشی در کودکان ثابت شده که دارای اثرات جانبی متعددی در سیستم عصبی کودکان در حین مرحله کلیدی تکامل مغز می‌باشد (۱) و انتخاب یک روش بیهوشی کم عارضه برای رشد و تکامل سیستم عصبی کودکان یک اولویت ضروری خواهد بود. و این مساله باعث کاهش نگرانی والدین کودکان در مورد عوارض ناشی از این بیهوشی های پر تعداد می گردد. مطالعات پیش بالینی نشان داده اند که قرار گرفتن در معرض چندین بار بیهوشی می تواند تاثیر قابل توجهی بر رشد عصبی داشته باشد (۲ و ۳). مطالعات حیوانی اثرات مخرب داروهای بیهوشی را در حیواناتی که از این داروها استفاده نموده اند (حتی بدون عمل جراحی) را تایید می‌نمایند (۴و ۵). اخیرا چند مطالعه نشان داده اند که اثرات تکاملی بیهوشی در نوزادان جوندگان ممکن است نه تنها تداخلات فارماکولوژیک را در زمان بیهوشی ایجاد کند، بلکه اثرات آن بعد از بیهوشی ملندگار شده و تاثیرات متعددی در رفتار و عملکرد نورونی آنها بگذارد. قرار گرفتن در معرض داروهای بیهوشی در دوران کودکی احتمال عوارض جانبی بلند مدت بر روی شناخت و رفتار آنها را بالا می برد، به طوری که نوروتوکسیسیته عصبی در بسیاری از گونه های حیوانی امروزه ثلبت شده است. اگر چه اثرات مستقیم آن در انسان هنوز به درستی تایید نشده است (۶-۸).

کتامین به عنوان یک داروی بیهوشی پرکاربرد، علاوه بر این که آنتاگونیست گیرنده های NMDA است، می تواند سبب مهار گیرنده های GABA نیز شود (۹ و ۱۰). تجویز مکرر کتامین با دوز پایین به عنوان مدل فارماکولوژیک برای اسکیزوفرنی نیز مورد استفاده قرار می گیرد. استفاده مکرر از کتامین تغییرات رفتاری متعددی را از جمله تغییرات شناختی و علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی نشان می‌دهد (۱۱-۱۳)، از طرفی برخی مطالعات نشان داده اند که کتامین می‌تواند اثر استرس های مزمن را تعدیل نماید و همچنین به عنوان دارو در بیمارانی با افسردگی مزمن و در بیماران با اختلال دوقطبی مورد استفاده قرار گیرد (۱۴-۱۶). با این حال استفاده از این دارو با محدودیت‌هایی همراه است به طوری که مطالعات نشان داده اند که تجویز مزمن کتامین می تواند حافظه فضایی کاری، فرآیندهای توجه را مختل و تعاملات اجتماعی افراد را کاهش دهد (۱۱، ۱۷و ۱۸).

علیرغم مطالعات متعدد در مورد اثرات جانبی استفاده از داروهای بیهوشی مانند کتامین، اطلاعات کمی در مورد اثرات کتامین به صورت مکرر در دوران پیش از نوجوانی و تداوم این اثرات در دوران بزرگسالی وجود دارد، بنابراین، در این مطالعه سعی داریم با بررسی تغییرات رفتاری و همچنین تغییرات بیوشیمیایی حیوانات بالغ، به ارزیابی اثرات طولانی مدت کتامین تجویز شده در دوران پیش نوجوانی بپردازیم. نتایج این پژوهش می تولند به منظور کاهش اثرات جانبی و دراز مدت داروهای بیهوشی در افرادی با سنین پایین، اطلاعات موثری را در اختیار پزشکان قرار دهد.

روش کار

حیوانات و روش ایجاد مدل: در ابتدا ۴ موش صحرایی نر و ۴ موش صحرایی ماده از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شده و در هر قفس یک جفت موش صحرایی نر و ماده جهت هماوری قرار داده شد. پس از هماوری و پس از تایید بارداری موش‌های صحرایی ماده، این موش‌ها در قفس های مجزا تا زمان زایمان نگهداری شدند. پس از زایمان نوزادان به مدت ۲۱ روز از شیر مادر تغذیه نموده و آماده گروه بندی گردیدند. جهت گروه بندی حیوانات، ۳۲ موش صحرایی نر و ماده از ۴ موش مادر متفاوت پس از شیرخوارگی و در سن پیش از نوجوانی (موش‌های صحرایی ۲۳ روزه) با محدوده وزنی ۳۵ تا ۴۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شده و در چهار گروه به ترتیب : نر کنترل، ماده کنترل، دریافت کننده کتامین نر (با دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم/ روزانه در ۱۴ روز متوالی) و دریافت کننده کتامین ماده (با دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم/ روزانه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

در ۱۴ روز متوالی) تقسیم شدند. سن موش‌ها (پیش نوجوانی) بر اساس مقالات مرتبط که دوره زمانی برای موش‌های صحرایی را تعیین نموده بودند، انتخاب گردیدند (۱۹و ۲۰). موش‌های گروه‌های آزمایشی از روز ۲۵ تا روز ۳۸ پس از تولد، روزانه یکبار به مدت ۱۴ روز متوالی کتامین را با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلو گرم به صورت تزریق درون صفاقی دریافت نمودند. موش‌ها هر ۵ روز در طی تجویز دارو توزین شده و از لحاظ رفتاری و پرخاشگری مورد بررسی قرار می‌گرفتند. حیوانات همه گروه‌ها بعد از تزریق آخرین دوز کتامین، به مدت ۳۰ تا ۳۵ روز تحت مراقبت قرار گرفته تا بالغ شوند و برای انجام آزمایش‌های رفتاری و بیوشیمیایی آماده گردند. در این مرحله جهت انجام آزمایش‌ها، موش‌های صحرایی نر در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم و موش‌های صحرایی ماده در محدوده وزنی ۲۳۰-۲۰۰ گرم (۲/۵ تا ۳ ماهه) قرار داشتند.

مطالعات رفتاری

ماز آبی موریس (Morris water maze (MWM)

وسایل و تجهیزات: تانک ماز آبی موریس، یک عدد سکو (پلت‌فرم با قطر ۱۰ سانتی متر)، دوربین ضبط فیلم در بالای سکو، لپ تاپ و برنامه فیلم برداری، حوله و میله هدایت کننده.

روش: این تست رفتاری طبق پروتکل ۴ روزه انجام شد. در سه روز اول یک سکوی غیر قابل رویت در ربع جنوب غربی تانک، حدود ۱.۵ سانتی متر زیر سطح آب قرار گرفت و جایگاه آن در طول این سه روز ثابت ماند. هر روز آموزش متشکل از ۴ کارآزمایی بود و در هر کارآزمایی حیوان به گونه‌ای که صورتش به طرف دیوار حوضچه باشد، از یکی از چهار منطقه (شمال، جنوب، شرق یا غرب) در آب رها شده و به حیوان اجازه داده می شد ۹۰ ثانیه شنا کند تا سکوی پنهان شده را بیابد. پس از یافتن سکو به حیوان اجازه داده شد ۳۰ ثانیه روی آن بماند و سپس کارآزمایی بعدی آغاز می گردید. پس از اتمام یادگیری، حیوان با حوله خشک شده و به قفس بازگردانده می‌شد. در روز ۴ سکوی پنهان برداشته شده و به حیوان ۶۰ ثانیه زمان داده شده تا در تانک شنا کند. در طول این ۴ روز، تست ها توسط دوربین بالای تانک فیلم برداری شده و برای آنالیز از برنامه Ethovision استفاده گردید. مدت زمان یا تاخیر زمان رسیدن به سکوی پنهان در روزهای آموزش و تاخیر زمان رسیدن به سکوی پنهان و همچنین مدت زمان سپری شده در ناحیه ای که سکوی پنهان در آن قرار داشت، در روز به یادآوری مورد ارزیابی قرار گرفتند.

آزمون زمینه باز Open field (OF): برای انجام این آزمون از یک جعبه رو باز که کف آن توسط خطوطی به چندین مربع مساوی تقسیم بندی شده بود، استفاده می شود. جنس جعبه از پلکسی گلس به شکل مربع و دارای ابعاد ۵۰ سانتی متر در ۵۰ سانتی متر با ارتفاع ۵۰ سانتی متر بود. برای انجام آزمایش حیوان از یکی از چهارگوشه جعبه به داخل آن رها شده و اجازه می‌یافت تا محیط را آزادانه به مدت ۵ دقیقه جستجو نماید. در طول این مدت رفتار حیوان با استفاده از دوربین بالای جعبه، فیلم‌برداری شده و برای آنالیز حرکتی ازبرنامه Ethovision استفاده گردید. مسافت طی شده توسط حیوان به عنوان شاخص فعالیت حرکتی و دفعاتی که حیوان روی پاهای عقب خود در محیط **تست** می‌ایستد یا خود را می‌خاراند به عنوان ارزیابی اضطراب حیوان مورد تحلیل قرار گرفت. بین هر بار آزمایش جعبه با الکل ۱۰٪ تمیز شد. جهت اجتناب از تاثیر ریتم شبانه روزی بر فعالیت حرکتی حیوان، تمام تست‌ها در ساعت مشخصی از روز انجام گردید.

مطالعات بیوشیمیایی: پس از انجام تست‌های رفتاری حیوانات تمام گروه‌ها قربانی شده و مغز آنها استخراج و پس از هموژنیزه کردن تمام مغز و اندازه‌گیری مقدار پروتئین نمونه‌های مغز، فاکتورهای استرس اکسیداتیو شامل گلوتاتیون و آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز به ترتیب زیر مورد سنجش قرار گرفتند.

سنجش مقدار پروتئین: برای سنجش مقدار پروتئین از کیت اندازه‌گیری پروتئین به روش BCA (شرکت کیا زیست، ایران) و بر اساس دستورالعمل آن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

استفاده شد. در روش BCA پروتئین موجود در نمونه می‌تولند در یک محلول قلیایی، Cu^{+2} را به Cu^{+1} احیاء کند و در حضور Bicinchoninic acid (BCA) منجر به تولید رنگ ارغوانی شود. میزان جذب نور نمونه با طول موج ۵۶۰ نانومتر برای تعیین غلظت پروتئین نمونه‌ها اندازه‌گیری و بعد از محاسبات، نمونه‌های هموژنیزه مغز، تعیین غلظت پروتئین گردیدند.

لندازه گیری مقدار گلوتاتیون (GSH): گلوتاتیون پراکسیداز نام عمومی خانواده‌ای از آنزیم‌ها با فعالیت پراکسیدازی است که نقش بیولوژیکی اصلی آنها محافظت ارگانیسم‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو می‌باشد. GSH با استفاده از معرف Ellman's و بر اساس دستور العمل کیت (کیا زیست، ایران) اندازه‌گیری شد(۲۱). محلول Ellman که به DNTB نیز معروف است در واکنش با گروه‌های سولفیدریل که حالت احیاء یا آزاد (مانند گلوتاتیون یا GSH) دارند، واکنش داده و رنگ زرد تولید می‌کنند که نشان دهنده وضعیت آنتی اکسیدانی نمونه بیولوژیک است. بر اساس دستورالعمل کیت جذب کمپلکس DNTB و سولفیدریل احیاء در طول موج ۴۰۵ نانومتر اندازه‌گیری و پس از انجام محاسبات و بر اساس میزان غلظت پروتئین مقدار گلوتاتیون بافتی در هر نمونه تعیین و در گروه های مختلف مورد مقایسه قرار گرفت.

سنجش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD): سوپراکسید دیسموتاز یکی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که با خنثی کردن یون سوپراکسید ($O_2^{\cdot}$) در جلوگیری از استرس اکسیداتیو موثر است. برای سنجش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز از کیت سنجش SOD و بر اساس دستور العمل کیت (کیا زیست، ایران) عمل شد. به این صورت که ابتدا از گزانتین و گزانتین اکسیداز (XOD) جهت تولید رادیکال‌های سوپر اکساید در نمونه استفاده شد و سپس نمونه‌ها با Int (فنیل‌تترازولیوم‌کلراید - ۵- (نیتروفنل -۴) - ۳- (یدوفنل -۴) -۲) واکنش داده و رنگ قرمز فورمازون تولید شد و در نهایت میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در طول موج ۵۰۵ نانومتر برای هر نمونه اندازه‌گیری گردید. در صورت وجود آنزیم SOD در نمونه، رادیکال‌های سوپراکسید به پراکسیدهیدروژن و O_2 تبدیل شده و از ایجاد رنگ قرمز فورمازان ممانعت می‌شود و فعالیت آنزیم SOD بوسیله درجه ممانعت از این واکنش تعیین گردید و پس از انجام محاسبات در گروه‌های مختلف مورد مقایسه قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت آنالیز اطلاعات و رسم نمودارها از نرم افزار Graph pad prismنسخه ۸ برای ویندوز استفاده شد. برای تست‌های رفتاری و بیوشیمیایی، تفاوت آماری با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه انجام و در صورت معنی‌دار بودن، با آزمون تعقیبی (Bonfrerny's post hoc) میزان آن تعیین گردید. مقادیر $P< 0.05$ به عنوان معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM بیان گردید.

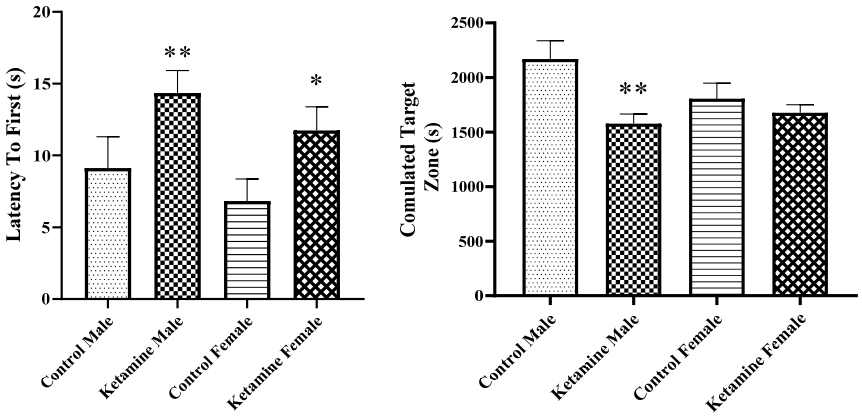
یافته‌ها

مقایسه میزان وزن گیری در حیوانات: نمودار ۱ (الف) میزان وزن‌گیری حیوانات در گروه‌های تحت آزمایش را نشان می‌دهد. همان‌گونه در نمودار ۱ (الف) مشخص است، در موش‌های ۲۵ تا ۳۸ روزه اختلاف قابل مشاهده‌ای در میزان افزایش وزن بین گروه‌های کنترل و دریافت کننده کتامین از روز صفر تا روز ۱۵ بعد از اولین تزریق وجود دارد. به طوری که در موش‌های نر در روز های ۱۰ تا ۱۵ و در موش‌های ماده در روزهای ۵ تا ۱۵ اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نر و ماده مشاهده می شود. نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین وجود نداشت.

ماز زمینه‌باز (OF): نمودار ۲ نتایج آزمون رفتاری ماز زمینه باز را در مورد اثرات مواجهه مکرر با کتامین را نشان می‌دهد. بر اساس نمودار ۲ (الف)، نتایج ما نشان داد که استفاده مکرر از کتامین می‌تواند موجب افزایش مسافت طی شده در مقایسه با گروه کنترل در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]



نمودار ۱- مقایسه تغییرات وزن در طی ۱۴ روز تزریق کتامین و گروه کنترل در موش‌های صحرایی پیش نوجوان و اثر مواجهه مکرر با کتامین بر حافظه فضایی در ماز آبی موریس. در مقایسه وزن (الف)، تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است (0.01 >P** و 0.001>P*** در مقایسه با حیوانات نر و 0.001 >P ### و 0.0001>P#### در مقایسه حیوانات ماده دریافت کننده کتامین با گروه کنترل). (ب) توانایی موش صحرایی‌های بالغ برای یافتن سکوی پنهان و تاخیر در یافتن آن در فاز آموزش طی سه روز متوالی و فاز به خاطرآوری با استفاده از اندازه‌گیری زمان تاخیر در یافتن محل سکوی پنهان (ج) و مدت زمان سپری شده در منطقه سکوی پنهان (د) در موش‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین در مقایسه با گروه کنترل ارزیابی شد. تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است (0.01>P** در مقایسه حیوانات نر و 0.05 >P # در مقایسه حیوانات ماده دریافت کننده کتامین با گروه کنترل).

ماز زمینه باز شود و این تفاوت در حیوانات ماده نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۱). همچنین تفاوت معنی‌داری بین گروه ماده دریافت کننده کتامین با گروه نر دریافت کننده کتامین وجود داشت. نتایج ما همچنین نشان داد که استفاده مکرر از کتامین در دوران پیش نوجوانی می‌تواند باعث افزایش اضطراب در دوران بزرگسالی گردد به طوری در موش‌های نر و ماده گروه کتامین تعداد دفعات ایستادن حیولنات بر روی پای عقبی در دستگاه آزمون زمینه باز به طور معنی‌داری افزایش یافته بود (P<۰/۰۵) برای حیوانات نر و (P<۰/۰۰۰۱) برای حیوانات ماده در مقایسه با گروه کنترل) که بیانگر افزایش اضطراب حیوانات بود (نمودار ۲ ب). بنا بر نمودار ۲ (ج) تفاوت معنی‌داری در رفتار خاراندن حیوانات بین گروه‌ها مشاهده نشد. بر اساس نتایج ما، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین مشاهده گردید که این امکان وجود دارد که هورمون استروژن در موش‌های ماده تاثیرگذار بوده باشد که البته این مسئله نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

اندازه گیری فاکتورهای استرس اکسیداتیو:

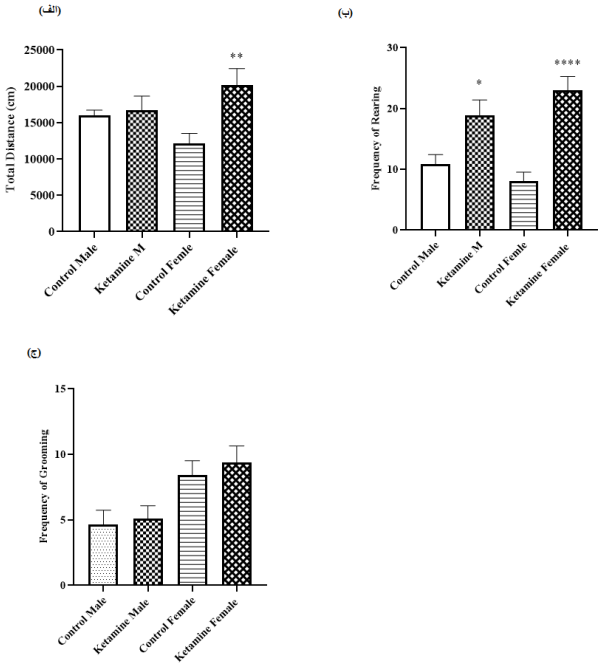
نتایج ارزیابی استرس اکسیداتیو در نمودار ۳ نشان داده شده است. نتایج ما کاهش معنی داری را در میانگین فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در گروه‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین در مقایسه با گروه حیوانات نر (P<۰/۰۵) و ماده (P<۰/۰۱) گروه کنترل نشان داد (نمودار ۳ الف). همچنین تفاوت معنی‌داری از نظر استرس اکسیداتیو بین گروه‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین وجود داشت. (داده‌ها در نمودار نشان داده نشده است). نتایج ما کاهش میزان گلوتاتیون را در گروه‌های نر و ماده دریافت کننده کتامین در مقایسه با حیوانات گروه کنترل نشان داد اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۳ ب).

بحث

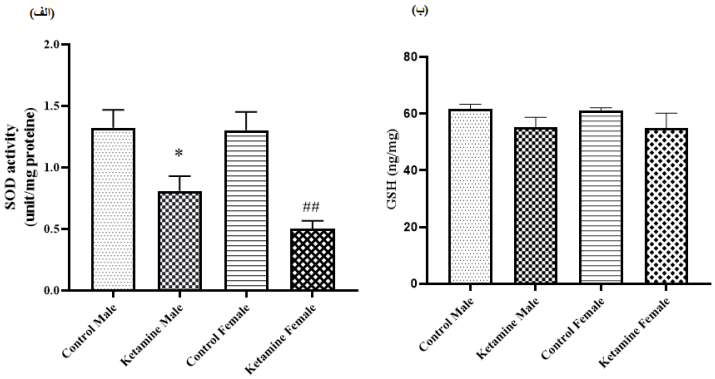
اگرچه کتامین به طور گسترده در بیهوشی کودکان استفاده می‌شود اما آسیب‌های رفتاری و شناختی ناشی از سوء مصرف کتامین در سال‌های اخیر کانون تحقیقات قابل توجهی بوده است. مطالعات مختلف از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]



نمودار ۲- اثر مواجهه مکرر با کتامین بر مسافت طی شده (الف) و رفتار اضطرابی، خاراندن (ب) و ایستادن بر روی پاهای عقبی (ج) در ماز زمینه باز در گروه‌های دریافت کننده کتامین نر و ماده در مقایسه با گروه‌های کنترل نر وماده. تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است (P<0.05* در مقایسه حیوانات نر و P< 0.01 ## و P< 0.0001 ###در مقایسه حیوانات ماده دریافت‌کننده کتامین با گروه کنترل).



نمودار ۳- فعالیت آنزیم سوپر اکسیداز (الف) و میزان گلوتاتیون (ب) بافت مغز در موش‌های بالغ نر و ماده که در دوران پیش نوجوانی کتامین را به صورت دوز مکرر دریافت نموده‌اند و گروه کنترل P<0.05* (در مقایسه با گروه کنترل نر)P<0.01 ## (در مقایسه با گروه کنترل ماده).

جنبه‌های متفاوت در مورد کتامین بحث نموده‌اند. کتامین به عنوان یک داروی بیهوشی با عوارض جانبی که معمولا داروهای بیهوشی دارند، می‌تواند به عنوان یک عامل محافظ عصبی در بیماری افسردگی مورد استفاده قرار گیرد. با این حال در تحقیق حاضر ما اثرات جانبی بلند مدت کتامین را از جنبه استفاده آن در بیهوشی عمومی در کودکان و نوجوانان مورد ارزیابی قرار داده‌ایم. نتایج ما نشان داد که تجویز کتامین در دوران پیش نوجوانی می‌تولند موجب اختلالات رفتاری و کاهش حافظه در دوران بزرگسالی آنها شود و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

همچنین سبب افزایش اضطراب و افزایش استرس اکسیداتیو در موش‌های بزرگسالی شود که در دوران پیش نوجوانی به طور مکرر کتامین را دریافت نموده بودند.

بر اساس مطالعات قبلی انجام شده قرار گرفتن در معرض مزمن کتامین اشتها و افزایش وزن را در انسان بالغ و موش مختل می‌کند (۲۲-۲۴). با این حال بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه، مشخص شد که در طول دوره تجویز کتامین در موش‌های پیش نوجوان دریافت‌کننده کتامین هم در حیولنات نر و هم در حیوانات ماده افزایش وزن معنی‌داری نسبت به گروه کنترل وجود دارد. در توجیه این مسئله بایستی تفاوت سن دریافت کتامین و میزان دریافت آن و حتی گونه و نژاد حیوان مورد مطالعه را مدنظر قرار داد به طوری که لین سان و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی میمون‌ها انجام دادند، تغییر وزن محسوسی را در تجویز مکرر کتامین (۱ میلی گرم / کیلوگرم وزن حیوان) به میمون‌ها در مدت ۱ و یا ۶ ماه به طور روزانه، در مقایسه با گروه کنترل مشاهده ننمودند (۲۵). ونسیو و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که بیهوشی مکرر با کتامین در موش‌های صحرایی بالغ، (دوبار در روز و به مدت ۱۴ روز با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تفاوت معنی داری را در افزایش وزن موش‌های صحرایی در مقایسه با گروه کنترل نشان نمی‌دهد (۱۷). فرانکو و همکاران نشان دادند که تجویز مکرر کتامین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۰ روز متوالی در موش‌های۲۱ تا ۳۰ روزه، تفاوتی در وزن بدن موش‌های نر یا ماده تحت درمان با سالین یا کتامین وجود ندارد (۲۶).

مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تجویز کتامین به صورت حاد، اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب بسیار سریع و قوی ایجاد می کند (۱۴, ۲۷-۲۹)، اما اثرات آن پایدار نمی‌باشد، چنانکه در بسیاری از مطالعات مشاهده شده این اثرات سریع و قوی بیش از دو هفته به طول نمی‌انجامد (۵، ۳۰-۳۲)، با این حال اثرات جانبی آنها می‌تواند در دراز مدت باقی بماند. چنانکه در دیگر مطالعات بیان شده که مصرف کتامین می‌تواند سبب اختلالات رفتاری در حیوانات و حتی انسان شود. در اینجا ما نیز نشان داده‌ایم که موش‌های بزرگسال ۳۰ تا ۳۵ روزه پس از تجویز کتامین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) هیچ تغییر قابل‌توجهی در پاسخ‌گویی به موقعیت‌های اضطراب‌آور و استرس‌زا نشان نداده و برعکس سبب افزایش اضطراب آنها گردیده است و از طرفی استرس و اضطراب ناشی از اثرات بلند مدت کتامین توانسته بر حافظه فضایی حیوان اثر گذاشته و منجر اختلال حافظه در آنها شده است. با این حال میزان مصرف کتامین و مدت مصرف آن می‌تواند بر این امر تاثیر گذار باشد. همگام با نتایج ما میائو لی و همکاران نشان دادند که مصرف ۳ یا ۱۴ روز کتامین با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم می‌تواند عملکرد موش‌های صحرایی را در ماز آبی موریس دچار اختلال نماید (۳۳). گائو و همکاران با تزریق زیر جلدی کتامین (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) شش بار در فواصل ۲ ساعته در نوزادان ۷ روزه موش صحرایی نشان دادند که تجویز کتامین در نوزادی می تواند سبب تاخیر در رسیدن به سکوی پنهان در روزهای اول تا سوم (پروتکل پنج روزه) فاز آموزش و کاهش زمان سپری شده در منطقه هدف ماز آبی موریس در روز به خاطرآوری شود (۴۱).

ویبرگ و همکاران نشان دادند که یک بار تزریق کتامین با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم در نوزادان موش می‌تواند سبب افزایش معنی‌داری در میزان حرکت و رفتارهای اضطرابی مانند ایستادن بر روی پاهای عقبی حیولنات در ماز زمینه باز در مقایسه با گروه کنترل و حتی دوزهای کتامین ۱۰ و ۵ میلی گرم / کیلوگرم شود (۳۴). نتایج مشابهی را اونائولاپو و همکاران در رابطه با تاثیر کتامین بر افزایش فعالیت حرکتی حیوانات به دست آوردند (۳۵). موارد متعددی در رابطه با اثر داروهای بیهوشی و اثرات آنها بر استرس اکسیداتیو وجود دارد (۳۶ و ۳۷) با این حال نظرات دانشمندان، در مورد اثرات کتامین در مقایسه با سایر داروهای بیهوشی کمی متفاوت است. الیویرا و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که کتامین اثرات بسیاری بر فعالیت آنزیم‌های استرس اکسیداتیو

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

مانند کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) داشته و پراکسیداسیون لیپیدی و تخریب سلول‌های مغزی می‌گردد (۳۸). در حالی که لیانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که کتامین می تواند استرس اکسیداتیو القاء کننده اپوپتوز را در آسیب های مغزی (Traumatic brain injury) تعدیل نموده و سبب درمان فرد آسیب دیده شود (۳۹). رئوس و همکاران نشان دادند که کتامین با دوز ۱۵ و ۲۵ میلی گرم باعث کاهش استرس اکسیداتیو (افزایش فعالیت سوپراکید دیسموتاز) در مغز موش‌های دریافت کننده لیپوپلی ساکارید به عنوان مدل التهاب شده است (۴۰). چنین نتایجی را اونائولاپو و همکاران در مطالعه خود با اثر کاهش استرس اکسداتیو با دوزهای ۵، ۱۵ و ۲۵ میلی گرم / کیلو گرم در مدل التهاب با لیپوپلی ساکارید بر موش های ۳ روزه بدست آوردند (۳۵).

نتیجه‌گیری

نتایج ما در این مطالعه نشان داد که تجویز کتامین در موش‌های پیش نوجوان می‌تواند سبب کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز شود ولی بر مقدار گلوتاتیون تاثیر معنی‌داری ندارد. با توجه به این نتایج می‌توان استدلال نمود که کتامین در تعدیل یا تشدید استرس اکسیداتیو به صورت انتخابی عمل نموده و در مورد برخی از فاکتورها سبب تعدیل استرس اکسیداتیو و در برخی سبب اختلال در سیستم می‌گردد و این امکان نیز وجود دارد که از مسیرهای متفاوتی عمل نماید که این موضوع نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

این مطالعه نشان می دهد که تجویز کتامین به صورت مکرر به موش های صحرایی پیش از نوجوانی، می تواند با تغییرات رفتاری و استرس اکسیداتیو همراه باشد و این تغییرات رفتاری و عصبی-شیمیایی ممکن است در فرد بالغی که کتامین را به عنوان داروی بیهوشی در بازه زمانی رشد کودک یا نوجوان مصرف نموده، نمایان شود. این تغییرات همچنین ممکن است به تغییرات مورفولوژیکی مداوم در مغز اشاره نماید.

تقدیر و تشکر

ما از حمایت مالی پژوهشکده علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر می‌کنیم. تامین مالی این کار با کمک مالی مرکز تحقیقات للکتروفیزیولوژی پژوهشکده علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفته است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه با کد اخلاق IR.TUMS.NI.REC.1400.015 انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در نوشتن مقاله همکاری داشته‌اند.

References

1. Yang HK, Chungh DS, Hwang JM. The effect of general anesthesia and strabismus surgery on the intellectual abilities of children: a pilot study. Am J Ophthalmol. 2012;153(4):609-13. doi: 10.1016/j.ajo.2011.09.014.
2. Raper J, De Biasio JC, Murphy KL, Alvarado MC, Baxter MG. Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. Br J Anaesth. 2018;120(4):761-7. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.014.
3. Murphy KL, Baxter MG. Long-term effects of neonatal single or multiple isoflurane exposures on spatial memory in rats. Front Neurol. 2013;4:87. doi: 10.3389/fneur.2013.00087.
4. Cvrcek P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. Pain Med. 2008;9(2):253-7. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00314.x.
5. Engin E, Treit D, Dickson CT. Anxiolytic- and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. Neuroscience. 2009;161(2):359-69. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.038.
6. Brambrink AM, Evers AS, Avidan MS, Farber NB, Smith DJ, Zhang X, Dissen GA, Creeley CE, Olney JW. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain. Anesthesiology. 2010;112(4):834-41. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d049cd.
7. Bartels DD, McCann ME, Davidson AJ, Polaner DM, Whitlock EL, Bateman BT. Estimating pediatric general anesthesia exposure: Quantifying duration

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

and risk. Paediatr Anaesth. 2018;28(6):520-7. doi: 10.1111/pan.13391.

8. Nikizad H, Yon JH, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V. Early exposure to general anesthesia causes significant neuronal deletion in the developing rat brain. Ann N Y Acad Sci. 2007;1122:69-82. doi: 10.1196/annals.1403.005.

9. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. Annu Rev Neurosci. 2011;34:601-28. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153200.

10. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. Science. 2008;322(5903):876-80. doi: 10.1126/science.1149213.

11. Enomoto T, Floresco SB. Disruptions in spatial working memory, but not short-term memory, induced by repeated ketamine exposure. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(4):668-75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.013.

12. Rushforth SL, Steckler T, Shoaib M. Nicotine improves working memory span capacity in rats following sub-chronic ketamine exposure. Neuropsychopharmacology. 2011;36(13):2774-81. doi: 10.1038/npp.2011.224.

13. Gama CS, Canever L, Panizzutti B, Gubert C, Stertz L, Massuda R, Pedrini M, de Lucena DF, Luca RD, Fraga DB, Heylmann AS, Deroza PF, Zugno AI. Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: a study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. Schizophr Res. 2012;141(2-3):162-7. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.002.

14. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA, Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(8):793-802. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.90.

15. Jiang Y, Wang Y, Sun X, Lian B, Sun H, Wang G, Du Z, Li Q, Sun L. Short- and long-term antidepressant effects of ketamine in a rat chronic unpredictable stress model. Brain Behav. 2017;7(8):e00749. doi: 10.1002/brb3.749.

16. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;47(4):351-4. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00230-9.

17. Venancio C, Magalhaes A, Antunes L, Summavielle T. Impaired spatial memory after ketamine administration in chronic low doses. Curr Neuropharmacol. 2011;9(1):251-5. doi: 10.2174/157015911795016912.

18. Nikiforuk A, Popik P. Effects of quetiapine and sertindole on subchronic ketamine-induced deficits in attentional set-shifting in rats. Psychopharmacology (Berl). 2012;220(1):65-74. doi: 10.1007/s00213-011-2487-x.

19. Spear LP. Adolescent brain development and animal models. Ann N Y Acad Sci. 2004;1021:23-6. doi: 10.1196/annals.1308.002.

20. Spear LP, Brake SC. Periadolescence: age-dependent behavior and psychopharmacological responsivity in rats. Dev Psychobiol. 1983;16(2):83-109. doi: 10.1002/dev.420160203.

21. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959;82(1):70-7. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6.

22. Dholakia U, Clark-Price SC, Keating SCJ, Stern AW. Anesthetic effects and body weight changes associated with ketamine-xylazine-lidocaine administered to CD-1 mice. PLoS One. 2017;12(9):e0184911. doi: 10.1371/journal.pone.0184911.

23. Zaccarelli-Magalhaes J, Fukushima AR, Moreira N, Manes M, de Abreu GR, Ricci EL, Waziry PAF, Spinosa HS. Preclinical toxicological study of prolonged exposure to ketamine as an antidepressant. Pharmacol Rep. 2020;72(1):24-35. doi: 10.1007/s43440-019-00014-z.

24. Parise EM, Alcantara LF, Warren BL, Wright KN, Hadad R, Sial OK, Kroeck KG, Iniguez SD, Bolanos-Guzman CA. Repeated ketamine exposure induces an enduring resilient phenotype in adolescent and adult rats. Biol Psychiatry. 2013;74(10):750-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.027.

25. Li Q, Shi L, Lu G, Yu HL, Yeung FK, Wong NK, Sun L, Liu K, Yew D, Pan F, Wang DF, Sham PC. Chronic Ketamine Exposure Causes White Matter Microstructural Abnormalities in Adolescent Cynomolgus Monkeys. Front Neurosci. 2017;11:285. doi: 10.3389/fnins.2017.00285.

26. Franco D, Zamudio J, Blevins KM, Nunez-Larios EA, Ricoy UM, Iniguez SD, Zavala AR. Early-life ketamine exposure attenuates the preference for ethanol in adolescent Sprague-Dawley rats. Behav Brain Res. 2020;389:112626. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112626.

27. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(8):856-64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856.

28. 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. doi: 10.1017/S1461145711000629.

29. Mathew SJ, Murrough JW, aan het Rot M,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]

Collins KA, Reich DL, Charney DS. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(1):71-82. doi: 10.1017/S1461145709000169.

30. Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Cheng PF, Kavalali ET, Monteggia LM. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. Nature. 2011;475(7354):91-5. doi: 10.1038/nature10130.

31. Koike H, Iijima M, Chaki S. Involvement of AMPA receptor in both the rapid and sustained antidepressant-like effects of ketamine in animal models of depression. Behav Brain Res. 2011;224(1):107-11. doi: 10.1016/j.bbr.2011.05.035.

32. Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. Biol Psychiatry. 2011;69(8):754-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.

33. Li M, Xie A, Liu Y, Zeng Q, Huang S, Huang Q, Shao T, Chen X, Liao Z, Cai Y, Xiao Z, Zhang X, Shen H. Ketamine Administration Leads to Learning-Memory Dysfunction and Decreases Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rats. Front Psychiatry. 2020;11:576135. doi: 10.3389/fpsyt.2020.576135.

34. Viberg H, Ponten E, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Neonatal ketamine exposure results in changes in biochemical substrates of neuronal growth and synaptogenesis, and alters adult behavior irreversibly. Toxicology. 2008;249(2-3):153-9. doi: 10.1016/j.tox.2008.04.019.

35. Onaolapo AY, Ayeni OJ, Ogundeji MO, Ajao A, Onaolapo OJ, Owolabi AR. Subchronic ketamine alters behaviour, metabolic indices and brain morphology in adolescent rats: Involvement of oxidative stress, glutamate toxicity and caspase-3-mediated apoptosis. J Chem Neuroanat. 2019;96:22-33. doi: 10.1016/j.jchemneu.2018.12.002.

36. Senoner T, Velik-Salchner C, Luckner G, Tauber H. Anesthesia-Induced Oxidative Stress: Are There Differences between Intravenous and Inhaled Anesthetics? Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:8782387. doi: 10.1155/2021/8782387.

37. Ottolenghi S, Sabbatini G, Brizzolari A, Samaja M, Chiumello D. Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia and critical care medicine. Minerva Anestesiol. 2020;86(1):64-75. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13906-5.

38. de Oliveira L, Spiazzi CM, Bortolin T, Canever L, Petronilho F, Mina FG, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Zugno AI. Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(6):1003-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.05.010.

39. Liang J, Wu S, Xie W, He H. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. Drug Des Devel Ther. 2018;12:845-53. doi: 10.2147/DDDT.S160046.

40. Reus GZ, Nacif MP, Abelaira HM, Tomaz DB, dos Santos MA, Carlessi AS, Matias BI, da Luz JR, Steckert AV, Jeremias GC, Scaini G, Morais MO, Streck EL, Quevedo J. Ketamine treatment partly reverses alterations in brain derived- neurotrophic factor, oxidative stress and energy metabolism parameters induced by an animal model of depression. Curr Neurovasc Res. 2015;12(1):73-84. doi: 10.2174/1567202612666150122122924.

41. Guo D, Gan J, Tian X, Wang G, Tak-Pan Ng K. Neonatal exposure of ketamine inhibited the inductionof hippocampal long-term potentiation without impairing the spatialmemory of adult rats. Cogn Neurodyn. 2018 Aug;12(4):377-383.doi: 10.1007/s11571-018-9474-4. Epub 2018 Feb 22.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[DOI: 10.47176/rjms.32.117]