

شرایط هیپرناترمیک و بیهوشی با داروی کتامین: رت‌های نر ویستار

چکیده

زمینه و هدف: هیپرناترمی عملکرد اکثر دستگاه‌های بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد، حتی بیهوشی نیز تحت تاثیر این اختلال الکترولیتی قرار می‌گیرد. هدف از این تحقیق بررسی پاسخ به داروی بیهوش‌کننده کتامین با دوز 125mg/kg در رت‌های هیپرناترمیک بود. **روش بررسی:** ۶۰ رت نر ویستار (Wistar) که دارای وزنی معادل 20 ± 300 گرم بودند به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم گردیدند. گروه کنترل از آب شرب و رت‌های گروه تست یک و گروه تست دو از محلول کلرور سدیم ۰.۱٪ و ۰.۲٪ به‌عنوان منبع آب شرب به مدت ۱۴۴ ساعت استفاده نمودند. حساسیت به داروی بیهوشی شامل: دوره زمانی بین تزریق کتامین و مهار رفلکس سر پا ایستادن، مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک، زمان لازم برای پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های دردناک و بهبودی کامل از بیهوشی مورد مطالعه قرار گرفت. **یافته‌ها:** زمان لازم برای مهار رفلکس سر پا ایستادن و زمان لازم برای مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک در گروه تست دو از گروه تست یک و گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود، زمان لازم برای پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های دردناک و بهبودی کامل از بیهوشی در گروه تست دو از گروه تست یک و گروه بیهوشی با داروی کتامین را در رت تحت تاثیر قرار داده و سرعت گذر از مراحل بیهوشی را افزایش می‌دهد. دوره زمانی اثربخشی کتامین افزایش یافته و برگشت از بیهوشی به‌طور معنی‌داری با تأخیر همراه است.

کلمات کلیدی: بیهوشی، کتامین، رت، هیپرناترمی

فریدون حیدرپور،^{۱*} احمد رستمی،^۲
محسن علیپور،^۱ بهرام امینی،^۳ پوریا
حیدرپور^۴

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان
۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳- گروه میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی
زنجان
۴- دانشجوی پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، زنجان، دانشکده پزشکی، گروه
فیزیولوژی
تلفن: ۰۲۴۱-۴۲۴۰۳۰۱
email: pheydarpour@yahoo.com

مقدمه

بیمارانی که احتیاج به بستری شدن حاد در بیمارستان را دارند تا بیش از ۳۰ درصد گزارش گردیده است.^۱ میزان مرگ و میر ناشی از این اختلال الکترولیتی از ۴۰ درصد تا بیش از ۶۰ درصد در نوسان می‌باشد.^۲ هیپرناترمی به‌خصوص در اطفال با اختلالات جدی و میزان مرگ و میر بالا همراه است، در حیوانات آزمایشگاهی ارتباط معنی‌داری بین مقدار هیپراسمولاریتی و شدت علائم مرتبط با آن وجود دارد.^۳ هیپرناترمی مانند هیپوناترمی موجب صدمات مغزی و مرگ می‌گردد.^۴ هیپوناترمی یا هیپرناترمی باعث پیدایش علائم عصبی اساسی می‌گردد. پیدایش این علائم بیشتر با سرعت بروز تغییرات غلظت سرمی سدیم در ارتباط می‌باشد تا با سطح مطلق هیپوناترمی یا هیپرناترمی که در فرد بوجود می‌آید.^۵ هیپرناترمی می‌تواند با مقادیر تام سدیم طبیعی، بیش از حد طبیعی یا کمتر از حد طبیعی بروز نماید.^۶ همچنین هیپرناترمی می‌تواند به‌صورت

اختلالات مایعات بدن از متداولترین مسائلی است که پزشکان با آن مواجه می‌گردند.^۱ اختلال در بالانس آب به صورت هیپوناترمی و هیپرناترمی در بیماران تظاهر می‌نماید.^۲ سطح سرمی سدیم در انسان در محدوده 146meq/L تا 137 تنظیم می‌گردد.^۳ دامنه طبیعی تغییرات سدیم در رت نیز مانند انسان از 146meq/L تا 135 در نوسان است.^۴ در معاینات کلینیکی بیماران عدم بالانس سدیم مشکل شایعی است و در پیش‌آگهی وضعیت بیماران تاثیر اساسی دارد.^۵ هیپوناترمی (سطح سرمی سدیم بیش از 145mEq/L) به‌صورت افزایشی در میزان سدیم موجود در مایعات خارج سلولی تعریف گردیده است.^۶ هیپرناترمی یکی از رایج‌ترین اختلالات الکترولیتی است که در بیماران غیربستری که در منزل مورد مراقبت قرار می‌گیرند فراوانی معادل ۱-۳ درصد دارد.^۷ همچنین میزان فراوانی هیپرناترمی در

(Darmstadt, Germany) تهیه گردید و حیوانات مورد لزوم برای این مطالعه از انستیتو رازی خریداری گردید. به منظور ایجاد هیپرناترمی و مطالعه اثرات هیپرناترمی بر بیهوشی، غلظت‌های ۱ و ۲ درصدی کلرور سدیم در آب مقطر تهیه گردید. از آب مقطر به‌عنوان حلال استفاده گردید و در هر لیتر از آب مقطر مقدار ۱۰ و ۲۰ گرم کلرور سدیم حل گردید. محلول ۱٪ کلرورسدیم حاوی حدود ۱۷۰ میلی اسمول سدیم و ۱۷۰ میلی اسمول کلر بود و محلول ۲٪ کلرور سدیم حاوی حدود ۳۴۰ میلی اسمول سدیم و ۳۴۰ میلی اسمول کلر بود. اسمولالیتة محلول کلرورسدیم ۱٪ در حدود ۳۴۰ میلی اسمول بود و اسمولالیتة محلول کلرورسدیم ۲٪ در حدود ۶۸۰ میلی اسمول بود. در طول مطالعه رت‌های هر گروه در قفس‌های اختصاصی گروه نگهداری گردیدند، گروه کنترل از آب شرب استفاده نمود، با شروع آزمون آب شرب از دسترس رت‌های گروه‌های تست خارج گردید و گروه‌های تست مجبور به استفاده از محلول نمکی اختصاصی گروه گردیدند. همه گروه‌ها از جیره غذایی همسانی استفاده نمودند، میزان نمک جیره غذایی تمامی گروه‌ها همسان و حدود ۰/۵ درصد بود، سایر شرایط زیستی تمامی گروه‌ها نیز همسان بود. ما اجازه مطالعه را از کمیته حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی زنجان دریافت نمودیم، کلیات مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی (منتشره از انستیتو ملی سلامت ۲۳-۸۶ تجدید نظر شده در سال ۱۹۸۵) در این مطالعه رعایت گردید. زمان محروم‌سازی گروه‌های تست از آب شرب به‌عنوان زمان شروع آزمون در نظر گرفته شد. معاینات فیزیکی روزانه از تمامی رت‌ها به‌عمل آمد و علائم حیاتی، نشانه‌های عصبی، درجه پیشرفت دهیدراتاسیون و وضعیت فیزیکی رت‌های گروه‌های تست و کنترل مورد بررسی قرار گرفت و ثبت شد. شش روز (۱۴۴ ساعت) استفاده از محلول نمکی، تغییرات مورد لزوم در سطح سرمی سدیم رت‌های گروه‌های تست را ایجاد نمود. در شروع آزمون و قبل از انجام بیهوشی به‌منظور بررسی سطح سرمی سدیم از تمامی رت‌ها از طریق ورید دمی خونگیری به‌عمل آمد و سطح سرمی سدیم رت‌ها اندازه‌گیری شد. سطح سرمی سدیم توسط فلیم فتومتر مدل کورنینگ ۴۸۰ (Tokyo, Japan) اندازه‌گیری گردید. به منظور جلوگیری از بروز عوارض حین بیهوشی شش ساعت قبل از بیهوشی غذا و آب یا محلول نمکی، از دسترس تمامی گروه‌ها خارج گردید. به منظور بررسی تاثیر هیپرناترمی بر بیهوشی، داروی بیهوشی کتامین با دز ۱۲۵mg/kg در رت‌های هیپرناترمیک بود.

روش بررسی

هیپروولمیک، هیپروولمیک یا اوولمیک بروز نماید.^{۱۳} هیپرناترمی عملکرد اکثر دستگاه‌های بدن را به‌طور چشمگیری تحت تاثیر قرار می‌دهد، حتی بیهوشی نیز تحت تاثیر این اختلال الکترولیتی قرار می‌گیرد. هیپرناترمی حداقل غلظت آلئولی (MAC) هالوتان را در سگ‌ها به میزان ۴۳٪ افزایش می‌دهد. هیپرناترمی، حداقل غلظت آلئولی (MAC) داروهای بیهوشی استنشاقی را احتمالاً به دلیل افزایش کندانسانس سدیم در حین دیپلریزاسیون غشاهای تحریک‌پذیر افزایش می‌دهد.^{۱۴} متخصصین بیهوشی در حین ایجاد بیهوشی در بیماران هیپرناترمیک دچار مشکلات عدیده‌ای می‌گردند.^{۱۵} نظر به اینکه هیپرناترمی حداقل غلظت آلئولی (MAC) هالوتان را در سگ‌ها به میزان ۴۳٪ افزایش می‌دهد، این تصور در اذهان شکل می‌گیرد که هیپرناترمی، کاهش حساسیت به داروی بیهوشی را موجب می‌گردد. در مطالعات محدودی تاثیر هیپرناترمی بر بیهوشی مورد توجه قرار گرفته است، لذا انجام مطالعات در این زمینه ضرورت دارد. از مدل هیپرناترمیک تجربی رت که اولین بار با استفاده از محلول نمکی هیپرتونیک و محروم‌سازی از آب ابداع گردید نیز برای ایجاد هیپرناترمی استفاده شد.^{۱۶} بر پایه مطالعات قبلی کتامین هیدروکلراید با دز ۱۲۵mg/kg به‌عنوان داروی بیهوشی و به‌صورت IP به‌کار رفت.^{۱۷} هدف از این تحقیق بررسی پاسخ به داروی بیهوشی‌کننده کتامین با دز ۱۲۵mg/kg در رت‌های هیپرناترمیک بود.

ملاک انتخاب تعداد نمونه، سایر کارهای تجربی صورت گرفته بر روی حیوانات آزمایشگاهی بوده و تعداد ۲۰ نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد. ۶۰ رت نر ویستار (Wistar) که دارای وزنی معادل 300 ± 20 گرم بودند به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم گردیدند (هر گروه از ۲۰ رت نر تشکیل می‌گردید). در هر قفس رت‌ها در دسته‌های پنج تایی نگهداری گردیدند. در لانه حیوانات دوره تاریکی روشنایی طبیعی بود و درجه حرارت محیط نگهداری حیوانات تقریباً ۲۴ درجه سانتیگراد و حیوانات دسترسی آزادانه‌ای به غذا داشتند. از مدل هیپرناترمیک تجربی که اولین بار با استفاده از محلول نمکی هیپرتونیک و محروم‌سازی رت از آب ابداع گردید برای ایجاد هیپرناترمی استفاده شد.^{۱۶} کتامین هیدروکلراید از شرکت Alfasan (Woerden, Holland) و کلرورسدیم نیز از شرکت Merck

یافته‌ها

در طی شش روز استفاده از محلول‌های نمکی مرگ و میری در گروه‌های تست رخ نداد و در گروه کنترل نیز تلفاتی مشاهده نشد. در گروهی از رت‌ها که از محلول کلورسدیم ۱٪ استفاده می‌نمودند مشکلات جدی در طی دوره استفاده از محلول نمکی بروز نمود، استفاده از محلول کلور سدیم ۱٪ برای دوره‌های زمانی نسبتاً طولانی در رت‌ها قابل تحمل بوده و نشانه‌های فیزیکی و عصبی مشهودی را در حیوان موجب نگردید. اما استفاده از محلول کلور سدیم ۲ درصد به‌عنوان منبع آب شرب، موجب از دست رفتن آب بدن و کاهش وزن حیوانات گروه گردید و هماهنگ با این تغییرات نشانه‌های عصبی هیپرناترمی شامل ترمور عضلانی، لتارژی، بی‌حالی، ضعف، افزایش تحریک‌پذیری و عدم تعادل در حرکت بود رویت گردید، در کل وضعیت فیزیکی نشانه‌های عصبی و علائم حیاتی رت‌هایی که شش روز از محلول کلور سدیم ۲٪ تغذیه کرده بودند برای انجام عمل بیهوشی مناسب نبود. در شروع آزمون سطح سرمی سدیم در گروه تست یک $140/1 \pm 2/2 \text{ mEq/L}$ و در گروه تست دو $139/9 \pm 2/6 \text{ mEq/L}$ و در گروه کنترل برابر $140/6 \pm 2/5 \text{ mEq/L}$ بود و اختلاف معنی‌داری در ارتباط با سطح سرمی سدیم در بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. شش روز (۱۴۴ ساعت) پس از استفاده از غلظت‌های ۱ و ۲ درصد کلورسدیم در آب مقطر، مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه تست یک $148/4 \pm 2/1 \text{ mEq/L}$ و مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه تست دو $156/8 \pm 4/3 \text{ mEq/L}$ و مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه کنترل برابر $140/1 \pm 3/2 \text{ mEq/L}$ بود. ۱۴۴ ساعت پس از استفاده از محلول‌های نمکی، مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه تست دو از گروه تست یک و گروه کنترل

جدول ۱: مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه‌های مختلف مورد مطالعه در شروع آزمون و شش روز بعد (۱۴۴ ساعت) پس از مصرف محلول نمکی.

گروه‌های مورد مطالعه	سطح سرمی سدیم قبل از استفاده از محلول‌های نمکی	سطح سرمی سدیم قبل از بیهوشی
گروه کنترل	$140/6 \pm 2/5 \text{ mEq/L}$	$141 \pm 2/2 \text{ mEq/L}$
گروه تست 1% NaCl	$140/1 \pm 2/2 \text{ mEq/L}$	$148/4 \pm 2/1 \text{ mEq/L}$
گروه تست 2% NaCl	$139/9 \pm 2/6 \text{ mEq/L}$	$156/8 \pm 4/3 \text{ mEq/L}$

۱۲۵mg/kg و به طریقه داخل پری‌توان I.P برای بیهوش نمودن رت‌ها انتخاب گردید. قبل از انجام بیهوشی، نشانه‌های عصبی، علائم حیاتی و وضعیت فیزیکی هر رت به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت و موارد فوق در خصوص هر رت ثبت گردید. بر پایه مطالعات قبلی از کتامین هیدروکلراید با دز 125 mg/Kg به‌عنوان داروی بیهوشی به‌صورت I.P استفاده گردید.^{۱۷} کتامین هیدروکلراید در محلول ۰/۹٪ کلورسدیم حل گردید. با توزین هر رت، دز مورد لزوم کتامین بر پایه 125 mg/kg محاسبه گردید و با استفاده از سرنگ انسولین کتامین مورد لزوم برای بیهوشی دقیقاً برداشت گردید و دارو به طریقه داخل صفاقی به رت تزریق گردید. زمان تزریق داروی بیهوشی در خصوص هر رت به‌طور جداگانه یادداشت گردید. در این مطالعه دوره زمانی بین تزریق کتامین و مهار فلکس سر پا ایستادن مورد سنجش قرار گرفت. هنگامی که علائم بیهوشی عمیق در رت‌ها ظاهر گردید، پاسخ به تحریک دردناک با استفاده از گرفتن گوش راست رت توسط پنس هموستات با کلیک کردن به‌میزان دو دندان‌ه مورد ارزیابی قرار گرفت و به‌عنوان دوره زمانی بین تزریق کتامین و مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک نیز اندازه‌گیری و ثبت شد. در حین بیهوشی علائم حیاتی، نشانه‌های عصبی، وضعیت فیزیکی حیوان، عمق بیهوشی، حالت غیرطبیعی در اعمال قلبی و تنفسی حیوان مورد بررسی قرار گرفت و ثبت گردید. هنگامی که نشانه‌های بازگشت از بیهوشی در رت‌ها مشاهده شد مجدداً پاسخ به تحریک دردناک با استفاده از گرفتن گوش راست رت توسط پنس هموستات با کلیک کردن به‌میزان دو دندان‌ه مورد ارزیابی قرار گرفت و به‌عنوان دوره زمانی پیدایش مجدد پاسخ به تحریک دردناک، این پارامتر نیز در بین گروه‌های مختلف مورد مقایسه قرار گرفت، همچنین بهبودی کامل از بیهوشی نیز، پارامتر دیگری بود که در این آزمون مورد مطالعه قرار گرفت. زمان بهبودی کامل از بیهوشی، هنگامی در نظر گرفته شد که رت‌ها می‌توانستند بر روی میز آزمایشگاه مستقلاً راه بروند. تعداد تلفات رت‌ها در حین بیهوشی و زمان تلف شدن رت‌ها از شروع تزریق کتامین نیز ثبت گردید. مجموعه رت‌های تلف شده به دقت بازگردید و از نظر وجود خونریزی‌های داخل مجموعه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های به‌دست آمده به‌صورت مقادیر $(\text{Mean} \pm \text{S.D})$ ارائه گردید و آنالیز آماری داده‌ها با تست چند گروهی (ANOVA) صورت گرفت و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۲- مقایسه پارامترهای مختلف بیهوشی در گروه‌های تست با گروه کنترل

گروه‌های تست و کنترل	زمان شروع بیهوشی	زمان شروع عدم پاسخ به تحریک‌های دردناک	شروع علائم برگشت از بیهوشی	برگشت کامل از بیهوشی	درصد مرگ و میر حین بیهوشی	زمان مرگ بعد از تزریق بیهوشی
محلول نمکی ۱٪	۱۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	۱۰۰ دقیقه	۱۰۰ دقیقه	۰٪	-----
به‌عنوان منبع آب شرب	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق		
محلول نمکی ۲٪	۵ دقیقه	۸ دقیقه	۱۲۰ دقیقه	۱۰۰ دقیقه	۲۰٪	۲۰ دقیقه بعد
به‌عنوان منبع آب شرب	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق		
گروه کنترل	۳ دقیقه	۴ دقیقه	۱۵۰ دقیقه	۱۰۰ دقیقه	۶۰٪	۱۵ دقیقه بعد
آب شرب زنجان	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق	بعد از تزریق		

دردناک در گروه تست یک از گروه کنترل طولانی‌تر بود و میانگین سطح سرمی سدیم در گروه تست یک در مقایسه با گروه کنترل به‌طور مرزی معنی‌دار بود ($p=0/05$). جدول ۱ مقدار میانگین سطح سرمی سدیم در گروه‌های مختلف را در شروع آزمون و شش روز (۱۴۴ ساعت) پس از مصرف محلول نمکی نشان می‌دهد. در شروع آزمون بیهوشی ما بدون اصلاح مشکل هیپرناترمی اقدام به انجام بیهوشی نمودیم، وضعیت تمامی گروه‌ها از جهت دزاج کتامین مورد استفاده برای انجام بیهوشی همسان بود، دزاج مورد استفاده کتامین در این مطالعه برابر 125mg/kg بود. جدول ۲ نتایج حاصل در خصوص پارامترهای مختلف بیهوشی را در گروه‌های تست و گروه کنترل را نشان می‌دهد. زمان لازم برای مهار رفلکس سر پا ایستادن در گروه تست دو برابر ($3+1$ دقیقه) به‌طور معنی‌داری از گروه تست ۱ ($5+1/55$ دقیقه) و از گروه کنترل ($10+1/55$ دقیقه) کوتاه‌تر بود و به‌ترتیب ($p=0/005$, $p=0/03$) بود. زمان لازم برای مهار رفلکس سر پا ایستادن در گروه تست یک از گروه کنترل کوتاه‌تر بود و ($p=0/006$) بود. همچنین زمان لازم برای مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک در گروه تست دو ($4+1/41$) به‌طور معنی‌داری از گروه تست یک ($8+1/22$) و از گروه کنترل ($15+1/58$) کوتاه‌تر بود و به‌ترتیب ($p=0/001$, $p=0/008$) بود. زمان لازم برای مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک در گروه تست یک از گروه کنترل کوتاه‌تر بود و ($p=0/012$) بود. برعکس زمان لازم برای برگشت از بیهوشی و پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های دردناک در گروه تست دو ($15+4/7$ دقیقه) به‌طور معنی‌داری از گروه تست یک ($120+6/7$ دقیقه) و گروه کنترل ($100+11/6$ دقیقه) طولانی‌تر بود و ($p=0/013$, $p=0/036$) بود. زمان لازم برای برگشت از بیهوشی و پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های

دردناک در گروه تست یک از گروه کنترل طولانی‌تر بود و ($p=0/043$) بود. زمان لازم برای برگشت کامل از بیهوشی در گروه تست دو ($180+7/07$ دقیقه) به‌طور معنی‌داری از گروه تست یک ($150+4/7$ دقیقه) و گروه کنترل ($115+7/9$ دقیقه) طولانی‌تر بود و ($p=0/036$, $p=0/016$) زمان لازم برای برگشت کامل از بیهوشی در گروه تست یک از گروه کنترل طولانی‌تر بود و ($p=0/027$) بود. جدول ۲ پارامترهای مختلف بیهوشی که در گروه‌های تست و کنترل مورد مقایسه قرار گرفته است را نشان می‌دهد میزان مرگ و میر در حین بیهوشی در رت‌های گروه تستی که در دوره پیش از بیهوشی به مدت شش روز از محلول کلورسدیم ۱٪ استفاده کرده بودند برابر ۲۰٪ و در رت‌هایی که از محلول کلورسدیم ۲٪ استفاده کرده بودند برابر ۶۰٪ بود و در گروه کنترل در حین بیهوشی هیچ مشکل جدی مشاهده نگردید. اختلالات قلبی-عروقی و نارسایی‌های تنفسی اصلی‌ترین علت مرگ در رت‌های گروه تست در حین انجام بیهوشی بود. میانگین زمانی مرگ بعد از تزریق کتامین در گروه تست یک برابر ۳+۲ دقیقه و در گروه تست دو برابر ۱۵+۲ دقیقه بود. اشکال مختلف خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای (ساب-آراکنوئید، ساب-دورال، پارانشیمال و ترومبوز وریدی) در بسیاری از رت‌های تلف‌شده‌ای که جمجمه آنها باز شد رویت گردید.

بحث

هدف از این تحقیق بررسی پاسخ به داروی بیهوشی‌کننده کتامین با دزاج 125mg/kg در رت‌های هیپرناترمیک بود. در این مطالعه چند یافته کلیدی در ارتباط با تاثیر شرایط هیپرناترمیک هیپوولمیک در رت بر بیهوشی حاصل شد. اولاً، ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی سدیم

و میزان غلظت کلرور سدیم موجود در آب مقطر وجود داشت، سطح سرمی سدیم در گروهی که از محلول ۲٪ کلرور سدیم استفاده نمودند، افزایش بیشتری را نشان داد. ثانياً، ارتباط معکوسی بین سطح سرمی سدیم و زمان لازم برای مهار رفلکس سر پا ایستادن و همچنین زمان لازم برای مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک وجود داشت، زمان لازم برای مهار رفلکس سر پا ایستادن و همچنین زمان لازم برای مهار پاسخ به تحریک‌های دردناک در گروه تست دو به‌طور معنی‌داری از گروه تست یک و گروه کنترل کوتاه‌تر بود. ثالثاً ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی سدیم و زمان لازم برای پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های دردناک و زمان لازم برای برگشت کامل از بیهوشی وجود داشت، زمان لازم برای پیدایش مجدد پاسخ به تحریک‌های دردناک و زمان لازم برای برگشت کامل از بیهوشی در گروه تست دو به‌طور معنی‌داری از گروه تست یک و گروه کنترل کوتاه‌تر بود. رابعاً، ارتباط مستقیمی بین سطح سرمی سدیم و میزان مرگ و میر حین بیهوشی وجود داشت. میزان مرگ و میر حین بیهوشی در رت‌های گروه تست یک برابر ۲۰٪ و در رت‌های گروه تست دو برابر ۶۰٪ بود و در گروه کنترل در حین بیهوشی هیچ مشکل جدی مشاهده نگردید. میانگین زمانی مرگ بعد از تزریق کتامین در گروه تست یک برابر ۳+۲۰ دقیقه و در گروه تست دو برابر ۲+۱۵ دقیقه بود. سطح سرمی سدیم و مقدار اسمولاریته مایعات بدن به‌طور کاملاً تنگاتنگی از طریق هومئوستاز آب در بدن توسط حس تشنگی، آنتی‌دیورتیک هورمون و کلیه‌ها وساطت و کنترل می‌شود.^{۱۸} مکانیسم‌های اسمورسپتوری ADH و تشنگی به‌طور هدفمند و با ارزشی به‌طور موازی با هم عمل می‌نمایند تا اسمولاریته مایعات خارج سلولی و غلظت سدیم را تنظیم نمایند.^{۱۹} به‌طور کلی سیستم‌های کنترل‌کننده اسمولاریته بدن در دامنه محدودی از مصرف مایعات و سدیم می‌توانند به‌طور مطلوبی حجم و اسمولاریته مایعات بدن را کنترل نماید، هرگاه حجم مایعات ورودی یا مقدار سدیم ورودی به بدن از محدوده قابل قبول خارج گردد بالطبع هم اسمولاریته و هم حجم‌های مایعات بدن تحت تاثیر این تغییرات قرار می‌گیرند.^{۲۰} مقدار سدیم ورودی به بدن از طریق محلول‌های نمکی مورد استفاده از دامنه قابل قبول ورود سدیم به بدن فراتر بوده، در نتیجه سطح سرمی سدیم گروه‌های تست به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بود. هیپرناترمی حداقل غلظت آلئول MAC داروهای

بیهوشی استنشاقی را احتمالاً به‌دلیل افزایش کندانسانس سدیم در حین دیپلاریزاسیون غشاهای تحریک‌پذیر افزایش می‌دهد.^{۱۴} اما در تجارب کلینیکی کمبود مایعات مرتبط با هیپرناترمی احتمالاً واجد اهمیت بیشتری می‌باشد.^{۲۱} کمبود در حجم مایعات خارج سلولی می‌تواند اثرات معکوسی در اعمال قلبی-عروقی، اعمال سیستم اعصاب مرکزی و متابولیسم و تنظیم درجه حرارت اعمال نماید. کاهش متوسط در حجم مایعات خارج سلولی موجب هیپوتانسیون وضعیتی می‌گردد که این حالت با تکیکاردی و کاهش فشار پرشوندگی سیاهرگی همراه است. گنجی و کاهش متوسط درجه حرارت می‌تواند در نتیجه این وضعیت نیز بوجود آید.^{۲۲} هر هیپوولمی اثرات هیپوتانسیو و وازودیلاتاسیون یا تضعیف‌کننده، داروهای بیهوشی را تشدید می‌نماید. به‌طور هماهنگ با هیپوولمی چون که حجم انتشاری داروهای درون عروقی کاهش می‌یابد لذا در این موارد کاهش دواژ دارو ضرورت می‌یابد.^{۲۱} ما دواژ کتامین را در گروه‌های تست تقلیل ندادیم چون این نوع هیپرناترمی از نوع هیپرناترمی هیپوولمیک است و هیپوولمی کاهش حجم انتشاری کتامین را موجب گردید، از اینرو اثرات کتامین در گروه‌های تست در مقایسه با گروه کنترل سریع‌تر بروز نمود. قابلیت انحلال زیاد کتامین در بافت چربی انتقال سریع دارو را از سد خونی- مغزی اطمینان می‌بخشد و موجب بیهوشی سریعی می‌گردد. متعاقباً کتامین از بافت مغز و بافت‌هایی که کتامین به‌درون آنها انتشار زیادی یافته است به سوی بافتی که میزان انتشار کتامین در آنها کم است انتشار مجدد می‌یابد و تداوم اثر کتامین را موجب می‌گردد.^{۲۳} در حین بیهوشی به‌علت افزایش تون سمپاتیک در گروه‌های تست تکیکاردی هیپرونتیلیسیون و سایر اختلالات قلبی-عروقی و تنفسی بروز نمود. در مراحل پایانی تحریک‌پذیری حیوانات کاهش یافته و میزان تهویه ریوی شدیداً تقلیل یافت، تنفس بسیار بی‌نظم گردید و نهایتاً حیوانات به‌علت مشکلات تنفسی از پای در می‌آمدند. کتامین توسط آنزیم‌های میکروزومی کبدی که مسئولیت سم‌زدائی بسیاری از داروها را به‌عهده دارند متابولیزه می‌گردد. طریقه اصلی متابولیسمی شامل N-متیلاسیون و تبدیل کتامین به نور-کتامین است (متابولیت I) که بعداً هیدروکسیله گردیده و به شکل هیدروکسی-نورکتامین در می‌آید. نور-کتامین دارای قدرتی معادل ۱/۵ تا ۱/۳ برابر کتامین می‌باشد و می‌تواند در اثرات طویل‌المدت کتامین مشارکت نماید، این محصولات به مشتقات محلول در آب

می‌رسد که کتامین یک وازودیلاتور قوی عروق مغزی است، جریان خون مغزی به مقدار زیاد تا حدود ۶۰ الی ۸۰ درصد تحت تاثیر کتامین افزایش می‌یابد، از اینرو کتامین در بیماران با صدمات داخل جمجمه‌ای منع مصرف دارد. وجود صدمات عروقی قبل از بیهوشی در رت‌ها و افزایش جریان خون مغزی در حین بیهوشی تحت تاثیر کتامین موجب مرگ سریع رت‌ها در گروه‌های تست گردید. هیپرناترمی می‌تواند به صورت هیپوولمیک، هیپرولمیک یا اولمیک بروز نماید. مدل هیپرناترمیک هیپوولمیک در این آزمون مورد استفاده واقع شد و از کتامین به عنوان داروی بیهوشی استفاده گردید. با توجه به فراوانی هیپرناترمی و تاثیر بارز آن بر بیهوشی، انجام مطالعات دیگر با سایر داروهای بیهوشی و استفاده از دیگر مدل‌های تجربی هیپرناترمی در حیوانات آزمایشگاهی مورد نیاز است. هیپرناترمی، بیهوشی با داروی کتامین را در رت تحت تاثیر قرار داده و سرعت گذر از مراحل بیهوشی را افزایش می‌دهد. دوره زمانی اثربخشی کتامین افزایش یافته و برگشت از بیهوشی به طور معنی‌داری با تأخیر همراه است. اختلالات تنفسی شدید و بروز مشکلات حین بیهوشی و میزان مرگ و میر بالا از مشکلات دیگری بود که در رت‌های هیپرناترمیک مشاهده گردید.

گلوکوکوروناید کونژوگه شده و از طریق ادرار دفع می‌گردند.^{۳۳} دستکاری حاد سدیم مصرفی روزانه اعمال کلیوی و ایزوفرماهای CYP کبدی را تغییر می‌دهد لذا می‌بایست به هنگام کارکرد با این مدل‌های خاص از رت به این مطلب توجه شود.^{۳۴} لذا به علت تغییرات بافت‌های کلیه و کبد، روند متابولیسمی کتامین در رت‌های گروه‌های تست نسبت به رت‌های گروه کنترل می‌تواند آهسته‌تر شود. کمبود حجم مایعات و تقلیل حجم انتشاری کتامین سبب افزایش غلظت دارو در مایعات بدن می‌گردد از اینرو دوره اثربخشی کتامین در گروه‌های تست نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد. هیپرناترمی به تنهایی می‌تواند تهدیدکننده زندگی باشد. در حین بیهوشی پاره‌ای از اثرات داروهای بیهوشی‌دهنده می‌تواند به مرگ سریع حیوان کمک نماید. هیپرناترمی اساساً عمل سیستم اعصاب مرکزی را از طریق ایجاد دهیدراتاسیون سلولی تحت تاثیر قرار می‌دهد.^{۳۵} در رت‌های بالغ هنگامی که اسمولاریته پلاسما افزایش می‌یابد آب از سد خونی-مغزی عبور نموده و از مغز به درون پلاسما جریان می‌یابد و حجم مغز کاهش می‌یابد.^{۳۶} این تغییرات با پارگی سیاهرگ‌های مغزی همراه بوده، در نتیجه خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای و ساب‌آرآکونوئید بروز می‌نماید که این خونریزی‌ها عامل ایجاد علائم عصبی می‌باشند. به نظر

References

1. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 471-503.
2. Lin M, Liu SJ, Lim IT. Disorders of water imbalance. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23: 749-70.
3. Dickenmann MJ, Brunner FP. Hyponatremia and polyuria in a patient with acute myeloid leukaemia and allogeneic bone marrow transplant. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2687-9.
4. Van Reeth O, Decaux G. Rapid correction of hyponatremia with urea may protect against brain damage in rats. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77: 351-5.
5. Tareen N, Martins D, Nagami G, Levine B, Norris KC. Sodium disorder in the elderly. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 217-24.
6. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-9.
7. Metheny NM. Fluid and electrolyte balance: nursing considerations. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
8. Weiss-Guillet EM, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 623-51.
9. Greco BA, Jacobson HR. Fluid and electrolyte problems with surgery, trauma and burns. In: Kokko JP, Tannen RL, editors. *Fluids and electrolytes*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1996. p. 990-1023.
10. Holliday MA, Segar WE, Friedman A. Reducing errors in fluid therapy management. *Pediatrics* 2003; 111: 424-5.
11. Palm C, Reimann D, Gross P. Hyponatremia: with comments on hyponatremia. *Ther Umsch* 2000; 57: 400-7.
12. Chan L, Wang W. Hyponatremic states. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1239-59.
13. Alpern RJ, Saxton CR, Seldin DW. Clinical interpretation of laboratory values. In: Kokko JP, Tannen RL, editors. *Fluids and electrolytes*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1996. p. 1-69.
14. Miller RD. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Company; 2005.
15. Wong MF, Chin NM, Lew TW. Diabetes insipidus in neurosurgical patients. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 340-3.
16. Heilig CW, Stromski ME, Blumenfeld JD, Lee JP, Gullans SR. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. *Am J Physiol* 1989; 257: 1108-16.
17. Saranteas T, Zotos N, Chantzi C, Mourouzis C, Rallis G, Anagnostopoulou S, et al. Ketamine-induced changes in metabolic and endocrine parameters of normal and 2-kidney 1-clip rats. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 875-8.
18. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-9.
19. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2000.
20. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
21. Bissonnette B, Dalens B. *Pediatric Anesthesia. Principles and practice*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.
22. Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakin JL, Soper NJ. *ACS Surgery: Principles and Practice*. New York, NY: WebMD; 2002.

23. Stoelting RK, Miller RD. Basics of Anesthesia. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone: 2000.
24. Liu J, Callahan SM, Brunner LJ. Effect of sodium alterations on hepatic cytochrome P450 3A2 and 2C11 and renal function in rats. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; 29: 767-75.
25. Javan B, Goto S, Lai CY, de Villa VH, Luk HN, Eng HL, et al. The effect of hypernatremia on liver allografts in rats. *Anesth Analg* 2002; 95: 1169-72.
26. Stonestreet BS, Oen-Hsiao JM, Petersson KH, Sadowska GB, Patlak CS. Regulation of brain water during acute hyperosmolality in ovine fetuses, lambs, and adults. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1491-500.

The effect of hypernatremic state on anesthesia: male Wistar rat

Abstract

Heydarpour F.^{1*}
Rostami A.²
Alipour M.¹
Amini B.³
Heydarpour P.⁴

1-Department of Physiologist,
Zanjan University of Medical
Sciences.

2- Department of Physiologist
Isfahan University of Medical
Sciences.

3- Department of
Microbiologist

4- Medical Student

Background: The function of internal systems can be influenced significantly by hypernatremia, even anesthesia may be affected by this electrolyte imbalance. The aim of this study was to determine the effects of a single anesthetic dose of ketamine in an experimental rat model of chronic hypernatremia.

Methods: Sixty male Wistar rats, weighing 300(±20)g, were allocated randomly to three groups: the control group received drinking water and test groups 1 and 2 received 1% and 2% NaCl, respectively, for 144 hours. We measured the parameters of sensitivity to the ketamine injection (125mg/kg) including length of times to the inhibition of the righting reflex, inhibition of the response to painful stimulus and the times to the reappearance of the response to painful stimulus and recovery from anesthesia. We also determined the mortality rates during anesthesia.

Results: The times for inhibition of the righting reflex and response to painful stimulus for group 2 were significantly shorter than those for group 1 and the control group. The times for the reappearance of response to painful stimulus and full recovery from anesthesia in group 2 were significantly longer than those of group 1 and the control group.

Conclusions: Hypernatremia affects ketamine anesthesia in the rat, increasing the speed of passing through the different steps of anesthesia. The duration of ketamine efficacy increases, while recovery from anesthesia is significantly delayed.

Keywords: Anesthesia, hypernatremia, ketamine, rat

*Corresponding author: Department
of physiology, Zanjan University of
Medical Sciences
Tel: +98-0241-4240301
email: pheydarpour@yahoo.com