بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی اثر محافظتی منگیفرین بر سمیت قلبی ناشی از کتامین در موش صحرایی نر

استاد راهنما

دکتر احمد سلیمی

نگارش

نسترن فرشباف مقیمی

شماره پایان نامه: د-۱۴۸

آذر ۱۴۰۱

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

گواهی صحت و اصالت پایان نامه

بدینوسیله گواهی می نمایم کلیه نتایج ارایه شده در این پایان نامه حاصل کار اینجانب بوده و با رعایت کلیه اصول علمی و اخلاقی نگارش شده است. تمام یا قسمتی از آن توسط فرد یا مرکز علمی دیگر به هیچ صورتی ارایه یا ثبت نشده است .موارد استفاده شده از آثار دیگران با مشخصات کامل منبع ذکر گردیده است، و همچنین پاسخگویی و مسئولیت در قبال نتایج به عهده اینجانب خواهدبود.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می باشد و هر گونه بهره برداری یا تکثیر بخشهایی یا کل آن با مجوز دانشکده مجاز است.

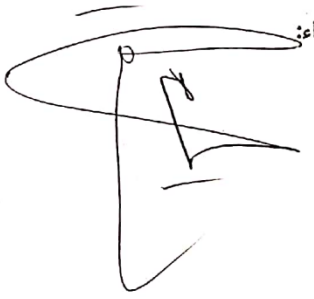
نام و نام خانودگی استاد راهنما : دکتر محمد سلیمی

تاریخ و امضاء: ۱۴۰۱/۹/۱۵

نام و نام خانوادگی دانشجو: سمن مرشاقی

شماره دانشجویی: ۹۶۱۵۲۴۰۲۳

تاریخ و امضاء:



اهدا پایان نامه

سپاس ایزد منان که این توفیق را به من عطا فرمود که در این عرصه گام نهم و حاصل بخشی از تلاش خود را با ارائه این پایان نامه تقدیم دوست داران علم ودانش و اهل تحقیق نمایم.

اکنون که به یاری پروردگار و یاری و راهنمایی استاد بزرگوارم موفق به پایان این رساله شده‌ام، وظیفه خود می دانم که ماحصل آموخته هایم را تقدیم کنم به

دستان پر مهر پدرم، استوارترین تکیه گاهم، که فکر و اندیشه‌ام را جهت بخشید و شایسته‌ترین راهنمایم بود

چشمان زلال مادرم ، دریای بیکران فداکاری و عشق ،که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

خواهرم، غنچه‌ی زیبای زندگیم، که مشوق و حامی همیشگی من در این راه بود

تا قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس گویم.

تشکر و قدردانی

استاد گرامی جناب آقای دکتر سلیمی

از این که با تلاش های بی وقفه و خستگی ناپذیر جهت تولید و اشاعه علم و معرفت در سالیان فعالیت خویش همت گماردید؛ در کمال احترام و به رسم ادب از شما تشکر می کنم

رحمت ذات الهی همواره شامل حالتان، چراغ نورانی تجربه، گرما بخش زندگیتان و موفقیت روز افزون قرین لحظه های نابتان باد.

خلاصه پایان نامه

مقدمه :

کتامین یک داروی پرکاربرد در پروتکل های بی هوشی است که اثرات بی حس کنندگی و تسکین دهندگی نیز دارد. با توجه به اثراتی که دارد امروزه توسط جوانان مورد سوء مصرف قرار میگیرد.کتامین می تواند از طریق افزایش کاتکول آمین ها ، افزایش مصرف اکسیژن در بافت قلب ، اختلال در عملکرد میتوکندری و افزایش رادیکال های آزاد سمیت قلبی ایجاد کند. از این رو بر آن شدیم تا ترکیبی را برای کاهش سمیت قلبی ایجاد شده توسط کتامین مورد ارزیابی و آزمایش قرار دهیم. در این مطالعه به بررسی اثرات محافظتی منگیفرین بر سمیت قلبی ناشی از کتامین در موش صحرایی نر پرداخته ایم.

مواد و روش ها

در مجموع ۱۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار آلبینو وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی به سه گروه شش تایی تقسیم شدند. گروه ۱(شاهد) به مدت ۶ روز حلال منگیفرین به شکل داخل صفاقی تجویز شد، گروه ۲(کتامین) در روز ششم مطالعه ۶۰ میلی گرم در کیلوگرم کتامین به صورت داخل صفاقی هر۱۰ دقیقه به مدت ۳ ساعت تجویز شد. گروه ۳ (منگیفرین + کتامین) به موشها به روش داخل صفاقی به مدت ۶ روز ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم منگیفرین تزریق شد. علاوه بر این، در روز ششم آزمایش ۶۰ میلی گرم در کیلوگرم کتامین به شکل هر ۱۰ دقیقه یک بار به مدت ۳ ساعت به صورت داخل صفاقی تجویز شد. درپایان سه ساعت حیوانات بیهوش شده ، قربانی شدند و نمونه های خون و بافت جداسازی شدند و در نهایت پارامتر های سمیت میتوکندری(تورم میتوکندریایی ، سقوط پتانسیل غشای میتوکندری (MMP)، تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) ، فعالیت سوکسینات دهیدروژناز) و همچنین پارامتر های استرس اکسیداتیو بافتی(گلوتاتیون و مالون دی آلدهید) و آسیب های هیستوپاتولوژیکی بافت قلبی با استفاده از روش های بیوشیمیایی و فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که تجویز mg/kg ۶۰ کتامین هر ۱۰ دقیقه به مدت ۳ ساعت به صورت داخل صفاقی از طریق ایجاد اختلال در ساختار و عملکرد میتوکندری در میوسیت ها، باعث ایجاد سمیت قلبی می گردد. در گروهی از موش ها که کتامین دریافت کرده بودند، این دارو توانست باعث تورم میتوکندری، سقوط پتانسیل غشا میتوکندری، افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش سطح GSSG و کاهش سطح GSH شود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف mg/kg ۲۰ منگیفرین قبل از تزریق کتامین می تواند سطوح تغییر یافته پارامتر های سلولی و میتوکندریایی را تا حدودی بازگرداند، بطوریکه باعث کاهش سقوط پتانسیل غشا،کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن ،کاهش سطح GSSG و افزایش سطح GSH گردد و از این طریق سمیت قلبی ناشی از کتامین را بهبود بخشد.

بحث و نتیجه گیری

داده های حاصل از این پژوهش نشان داد که منگیفرین با دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی قوی، می تواند از میتوکندری در برابر آسیب های اکسیداتیو محافظت نموده و اثرات جلوگیری از سمیت قلبی و بهبود عملکرد قلبی را از خود نشان دهد.

کلمات کلیدی : کتامین، سمیت قلبی، میتوکندری، منگیفرین، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان

فهرست مطالب

۱-۱- قلب ۲

۱-۱-۱- تاریخچه بیماری های قلبی _ عروقی ۲

۱-۱-۲- ساختار و عملکرد قلب ۲

۱-۱-۳- بیماری های قلبی – عروقی ۴

۱-۱-۳-۱- استرس اکسیداتیو ۵

۱-۱-۳-۲- پراکسیداسیون لیپید ۶

۱-۱-۳-۳- آنتی اکسیدان ها ۶

۱-۱-۴- میتوکندری ۷

۱-۱-۴-۱- ساختار میتوکندری ۷

۱-۱-۴-۲- تولید انرژی توسط میتوکندری در سلول ۹

۱-۱-۴-۳- تولید ROS توسط میتوکندری در سلول ۱۱

۱-۱-۴-۴- هموستاز کلسیم توسط میتوکندری در سلول ها ۱۲

۱-۱-۴-۵- میتوکندری و مرگ سلولی ۱۳

۱-۱-۴-۶- نقش میتوکندری در بیماری های قلبی عروقی ۱۴

۱-۲- کتامین ۱۶

۱-۲-۱- تاریخچه ۱۶

۱-۲-۲- خصوصیات فیزیکوشیمیایی ۱۸

۱-۲-۳- فارموکوکینتیک ۱۹

۱-۲-۳-۱- راه های تجویز : ۱۹

۱-۲-۳-۲- میزان اتصال به پروتئین های پلاسما : ۱۹

۱-۲-۳-۳- حجم توزیع : ۱۹

۱-۲-۳-۴- حذف : ۱۹

۱-۲-۳-۵- متابولیسم : ۲۰

۱-۲-۳-۶- تداخلات دارویی : ۲۱

۱-۲-۴- رابطه غلظت اثر ۲۱
۱-۲-۵- مکانیسم عمل وابسته به گلوتامات ۲۲
۱-۲-۵-۱- ساختار گیرنده NMDA..... ۲۲
۱-۲-۵-۲- بلوک کانال منیزیم ۲۴
۱-۲-۵-۳- مکانیسم اثر کتامین در سطح گیرنده NMDA ۲۵
۱-۲-۶- مکانیسم های مستقل از گلوتامات..... ۲۵
۱-۲-۶-۱- اثر کتامین بر گیرنده نیکوتینی و موسکارینی ۲۵
۱-۲-۶-۲- تعامل کتامین با گیرنده های GABA A ۲۶
۱-۲-۶-۳- تعامل کتامین با گیرنده های سدیم..... ۲۶
۱-۲-۶-۴- تعامل کتامین با کانال های کلسیم ۲۶
۱-۲-۶-۵- برهمکنش کتامین با گیرنده های اوپیوئیدی ۲۶
۱-۲-۷- اثرات بالینی ۲۸
۱-۲-۷-۱- فشار داخل جمجمه و جریان خون مغزی..... ۲۸
۱-۲-۷-۲- اثرات قلبی عروقی ۲۸
۱-۲-۷-۳- تقویت بی دردی داروهای اوپیوئیدی ۲۹
۱-۲-۷-۴- سمیت عصبی ۳۰
۱-۲-۸- کاربرد های کتامین..... ۳۱
۱-۲-۸-۱- کاربردهای بالینی فعلی کتامین ۳۱
۱-۲-۸-۲- کاربردهای بالینی متوسط در حال حاضر با شواهد علمی متوسط و در جایی که کتامین به عنوان گزینه ای برای سایر عوامل استفاده می شود. ۳۳
۱-۲-۸-۳- کاربردهای بالینی اخیر کتامین با شواهد علمی متوسط و بر اساس رژیم های کتامین با دوز پایین ۳۳
۱-۲-۸-۴- کاربردهای بالینی اخیر با شواهد علمی محدود..... ۳۵
۱-۲-۸-۵- بقیه ی موارد مصرف کتامین ۳۷
۱-۲-۹- محدودیت ها و هشدارها برای استفاده از کتامین ۳۸

۱-۲-۱۰- سوء مصرف کتامین ۳۹
۱-۲-۱۱- عوارض جانبی کتامین ۳۹
۱-۲-۱۱-۱- سمیت حاد ۴۰
۱-۲-۱۱-۲- سمیت دستگاه گوارش ۴۱
۱-۲-۱۱-۳- سمیت قلبی ۴۲
۱-۲-۱۱-۴- اثرات بلند مدت ۴۳
۱-۲-۱۱-۵- اثرات روانشناختی ۴۴
۱-۳- منگیفرین ۴۵
۱-۳-۱- معرفی ترکیب منگیفرین ۴۵
۱-۳-۲- ساختار شیمیایی ۴۷
۱-۳-۳- اثرات فارماکولوژیک : ۴۸
۱-۳-۳-۱- اثرات آنتی اکسیدانی ۴۸
۱-۳-۳-۲- اثرات ضد التهابی ۵۱
۱-۳-۳-۳- اثر ضد سرطان ۵۵
۱-۳-۳-۴- اثر محافظت عصبی ۵۶
۱-۳-۳-۵- اثر محافظت از قلب ۵۶
۱-۳-۳-۶- فعالیت ضد دیابت ۵۸
۱-۴- بررسی متون ۵۹
۱-۵- اهداف ۶۰
۱-۵-۱- هدف کلی ۶۰
۱-۵-۲- اهداف اختصاصی ۶۰
۱-۶- فرضیات یا سوالات تحقیق ۶۰
فصل دوم : مواد و روش ها ۶۲
۲-۱- نوع مطالعه ۶۳
۲-۲- مکان انجام مطالعه ۶۳

۲-۳- حیوانات و مواد شیمیایی و وسایل مورد استفاده ۶۳
۲-۳-۱- حیوانات آزمایشگاهی ۶۳
۲-۳-۲- مواد شیمیایی ۶۴
جدول ۲-۱- لیست مواد استفاده شده در آزمایش ۶۴
۲-۳-۳- تجهیزات و دستگاه های آزمایشگاهی ۶۶
۲-۴- محتویات و طرز تهیه بافر ها و محلول ها ۷۱
۲-۴-۱- بافر ایزولاسیون (Isolation Buffer) ۷۱
۲-۴-۲- بافر تورم (Swelling Buffer) ۷۲
۲-۴-۳- بافر MTT ۷۲
۲-۴-۴- بافر تنفسی (Respiration Buffer) ۷۳
۲-۴-۵- بافر MMP (Mitochondrial Membrane Potential Buffer) ۷۳
۲-۴-۶- بافر فسفات سالین یا PBS(Phosphate Saline Buffer) ۷۴
۲-۴-۷- محلول کوماسی بلو (معرف Bradford) برای انجام تست بردفرود ۷۴
۲-۴-۸- محلول های مورد استفاده در سنجش پراکسیداسیون لیپیدی ۷۵
۲-۴-۹- محلول های مورد استفاده در سنجش گلوتاتیون اکسیده و احیاء ۷۵
۲-۴-۹-۱- محلول واکنش گلوتاتیون احیاء (GSH) ۷۶
۲-۵- گروه بندی حیوانات و دوره درمانی ۷۶
۲-۶- روش انجام آزمایشات ۷۸
۲-۶-۱- استخراج میتوکندری به روش سانتریفیوژ افتراقی ۷۸
۲-۶-۲- تست بردفورد(Bradford Test) ۷۹
۲-۶-۳- سنجش میزان تورم میتوکندری ۸۰
۲-۶-۴- سنجش فعالیت آنزیم سوکسینات دهیدروژناز(SDH) ۸۱
۲-۶-۵- سنجش تولید گونه های فعال اکسیژن(ROS) ۸۲
۲-۶-۶- سنجش میزان سقوط پتانسیل غشاء(MMP) ۸۳
۲-۶-۷- سنجش میزان پراکسیداسیون لیپیدی ۸۴

۲-۶-۸- سنجش میزان گلوتاتیون احیاء (GSH)و گلوتاتیون دی سولفید اکسیده(GSSG) ۸۵
۲-۶-۹- بررسی پارامتر های هیستوپاتولوژیک ۸۶
۲-۷- روش تجزیه و تحلیل داده ها و برر سی آمار ی ۸۷
۳-۱- اثر منگیفرین بر تورم میتوکندری ناشی از کتامین ۸۹
۳-۲-اثر منگیفرین بر فعالیت سوکسینات دهیدروژناز (SDH) یا کمپلکس II ۹۰
۳-۳- اثر منگیفرین بر تشکیل گونه های فعال اکسیژن (ROS) ناشی از کتامین ۹۱
۳-۴- اثر منگیفرین بر سقوط پتانسیل غشای میتوکندری (MMP) ناشی از کتامین ۹۲
۳-۵- اثر منگیفرین بر تغییرات گلوتاتیون ۹۳
۳-۵-۱- اثر منگیفرین بر تغییرات گلوتاتیون احیا (GSH) ناشی از کتامین ۹۳
۳-۵-۲- اثر منگیفرین بر تغییرات گلوتاتیون دی سولفید اکسیده (GSSG) ناشی از کتامین ۹۴
۳-۶- اثر منگیفرین بر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از کتامین ۹۵
۳-۷- اثر منگیفرین بر تغییرات هیستوپاتولوژی ایجاد شده توسط کتامین ۹۶
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری ۹۷
۴-۱- بحث ۹۸
۴-۲- محدودیت ها ۱۰۱
۴-۳- پیشنهادات ۱۰۱

فهرست علائم، نشانه ها و اختصارات

ABD : Agonist-binding domain

ACS : Acute coronery syndrome

AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome

AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AMP : Adenosine Monophosphate

ATP : Adenosine Triphosphate

CAD : Coronary Artery Disease

CBF : Cerebral Blood Flow

CCU : Cardiac Care Unit

CD25 : Cluster of Differentiation 25

CHF : Congestive Heart Failure

Ck MB : Creatine Kinase MB

CoA : Coenzyme A

COX : Cyclooxygenase

CNS : Central Nervous System

CVD : Cardiovascular disease

CYP : Cytochrome P450

DMSO : Dimethyl Sulfoxide

DNA : Deoxyribonucleic Acid

DTNB : 5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid)

ECT : Electroconvulsive therapy

ED50 : Median Effective Dose

ETC : Electron transport chain

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

EGTA : Ethylene Glycol-bis(β-aminoethyl ether)-N,N,N′,N′-Tetraacetic Acid

FAD : Flavin Adenine Dinucleotide

FADH2 : Reduced FAD

GABA : Gamma-Aminobutyric Acid

GLUT : Glucose transporters

GSH : Glutathione

GSSG : Glutathione Disulfide

GPx : Glutathione Peroxidase

H2DCF : 2′,7′-Dichloro-dihydro-fluorescein

H2O2 : Hydrogen peroxide

HEPES : 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

IBD : Inflammatory bowel disease

IC50 : The half maximal inhibitory concentration

ICU : Intensive Care Unit

IL(6/8/1B) : Interleukin-6/8/1B

IM : Intramuscular

IN : Intranasal

IV : In the Vein

In Vitro : in glass

In Vivo : An in vivo study involves testing or with living subjects such as animals, plants or whole cells

JAK/STAT : The Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT)

JAK2 :

The Janus Kinase 2 gene, called JAK2 for short, provides instructions to cells for making the JAK2 protein. This protein promotes cell growth and division and is especially important for controlling blood cell production within the bone marrow

LDH : Lactate Dehydrogenase

LDL : Low-density Lipoprotein

MAP : Mean Arterial Pressure

MAPK : a Mitogen-Activated Protein Kinase

MDA : Malondialdehyde

MI : Myocardial Infarction

MMP & ΔΨm : Mitochondrial Membrane Protentional

MOPS : 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid

MRI : Magnetic resonance imaging

mtCAT : Catalase of mitochondria

mtDNA : Deoxyribonucleic Acid of mitochondria

NADH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) + Hydrogen (H)

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphide

NF-Kb : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NIDDM : Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus

NMDA : N-methyl-D-aspartic acid

NO : Nitric Oxide

NOS : Nitric Oxide synthase

NTD : N-terminal domain

OGG1 : Oxoguanine Glycosylase 1

PBS : A peripheral blood smear

PCP : N-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidine

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

PTP : Permeability Transition pore

MTT : Measures the reduction of a Tetrazolium component

RNS : Reactive nitrogen species

ROS : Reactive Oxygen Species

SC : Subcutaneous

SDH : Succinate dehydrogenase

SOD : Superoxide Dismutase

TBA : Thiobarbituric acid

TBARS : Thiobarbituric acid reactive substances

TCA : Trichloroacetic acid

TCR : T-cell receptor

TIVA : Total IV Anesthesia

TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha

XO : Xanthine oxidase

فهرست جداول

جدول ۲-۱ لیست مواد استفاده شده در پایان نامه..... ۷۱

جدول ۲-۲ وسایل و دستگاههای مورد استفاده در پایان نامه..... ۷۳

جدول ۲-۳ اجزای بافر ایزولاسیون ۷۸

جدول ۲-۴ اجزای بافر تورم ۷۹

جدول ۲-۵ اجزای بافر MTT..... ۷۹

جدول ۲-۶ اجزای بافر تنفسی ۸۰

جدول ۲-۷ اجزای بافر MMP..... ۸۰

جدول ۲-۸ اجزای بافر فسفات سالین ۸۱

جدول ۲-۹ اجزای بافر کوماسی بلو ۸۱

جدول ۲-۱۰ اجزای محلول مورد نیاز جهت سنجش پراکسیداسیون لیپیدی ۸۲

جدول ۲-۱۱ اجزای محلول Tris-HCl..... ۸۳

جدول ۲-۱۲ اجزای محلول واکنش گلوتاتیون احیا..... ۸۳

فهرست اشکال و عکس ها

شکل ۱-۱ ساختار قلب ۳

شکل ۱-۲ گردش خون سیستمیک و ریوی..... ۴

شکل ۱-۳ ساختار هسته و غشا های میتوکندری ۹

شکل ۱-۴ چرخه کربس ۱۱

شکل ۱-۵ ساختار فضایی کتامین ۱۹

شکل ۱-۶ متابولیسم کتامین ۲۱

شکل ۱-۷ ساختار گیرنده NMDA ۲۳

شکل ۱-۸ محل اتصال گلایسین، گلوتامات و یون منیزیم در گیرنده NMDA ۲۴

شکل ۱-۹ میوه گیاه انبه ۴۵

شکل ۱-۱۰ ساختار مولکولی منگیفرین..... ۴۷

شکل ۲-۱ موش صحرایی نر نژاد ویستار ۶۲

شکل ۲-۲ پودر خالص منگیفرین ۶۴

شکل ۲-۳ فرم محلول منگیفرین ۶۴

شکل ۲-۴ ویال کتامین ۶۴

شکل ۲-۵ سانترفیوژ یخچالدار..... ۶۶

شکل ۲-۶ ترازوی دیجیتال با دقت ۲ رقم اعشار ۶۶

شکل ۲-۷ PH متر ۶۶

شکل ۲-۸ Lab dancer ۶۷

شکل ۲-۹ دستگاه یخساز ۶۷

شکل ۲-۱۰ هموژنایزر شیشه ای ۶۷

شکل ۲-۱۱ هیتر – استیرر ۶۸

شکل ۲-۱۲ ست سمپلر ۶۸
شکل ۲-۱۳ انکوباتور ۶۸
شکل ۲-۱۴ بن ماری ۶۹
شکل ۲-۱۵ دستگاه Elisa reader ۶۹
شکل ۲-۱۶ دستگاه فلوسایتومتری ۶۹
شکل ۲-۱۷ دستگاه مولد آب مقطر ۷۰
شکل ۲-۱۸ تزریق داخل صفاقی منگیفرین ۷۸
شکل ۲-۱۹ موش ها پس از تزریق کتامین ۷۸
شکل ۲-۲۰ سنجش فعاالیت سوکسینات دهیدروژناز میتوکندری ۸۱
شکل ۲-۲۱ سنجش میزان گلوتاتیون احیا و گلوتاتیون در سولفید ۸۵
شکل ۳-۱ اثر منگیفرین بر تغییرت هیستوپاتولوژی ایجاد شده توسط کتامین ۹۵

فهرست نمودار ها

نمودار ۲-۱ منحنی استاندارد تست برادفورد ۷۹

نمودار ۳-۱ اثر منگیفرین بر میزان تورم میتوکندریایی در حضور کتامین ۸۸

نمودار ۳-۲ اثر منگیفرین برفعالیت سوکسینات دهیدروژناز در حضور کتامین..... ۸۹

نمودار ۳-۳ اثر منگیفرین بر تشکیل گونه های فعال اکسیژن ناشی از کتامین ۹۰

نمودار ۳-۴ اثر منگیفرین بر سقوط پتانسیل غشا میتوکندری در حضور کتامین ۹۱

نمودار ۳-۵ اثر منگیفرین بر تغییرات GSH ناشی از کتامین ۹۲

نمودار ۳-۶ اثر منگیفرین بر تغییرات GSSG ناشی از کتامین ۹۳

نمودار ۳-۷ اثر منگیفرین بر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از کتامین ۹۴۰