الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كمية الطب البشري
قسم الفيزيولوجية والأدوية

تأثير الكتامين على الطنين الحسي العصبي
دراسة مضبوطة معشاة

أطروحة أعدت لنيل درجة الدكتوراه في علم الأدوية والمداواة السريرية

إعداد
سمير رسمي اشريفة

إشراف الأستاذ الدكتور
محمد نبوغ العوا
أستاذ الأذن والأنف والحنجرة
في جامعة دمشق

المشرف المشارك الدكتور
سفير حبيب
رئيس قسم الفيزيولوجية والأدوية في جامعة دمشق

٢٠٢٣م

جامعة دمشق
كمية الطب البشري
قسم الفيزيولوجية والأدوية

تأثير الكتامين على الطنين الحسي العصبي
دراسة مضبوطة معشاة

إعداد
سمير رسمي اشريفة

إشراف الأستاذ
الدكتور
محمد نبوغ العوا

المشرف المشارك
الدكتور
سفير حبيب

٢٠٢٣م

الإهـداء

كلمة شكر

المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الإهداء	أ
المحتويات	ب
قائمة الجداول List of Tables	ط
قائمة الأشكال والمخططات البيانية	ك
قائمة الاختصارات	ن
الملخص	1
الإطار التمهيدي Preface	2
المقدمة	2
الإشكالية البحثية ومسوغات الدراسة	4
مناهج البحث وأدواته	5
أهمية البحث	5
أهداف البحث	6
محددات البحث	6
الفصل الأول: الدراسة النظرية والمرجعية	7
1- المقدمة	7
1-1 لمحة تاريخية	7
1-2 لمحة تشريحية	8
1-3 لمحة فيزيولوجية	16
2- طنين الأذن	21
2-1تعريف وتصنيف طنين الأذن	21
2-2 الانتشار	23
2-3 المسببات	25
2-4 آليات الطنين	26
2-5 التشخيص	34

6-2 تقييم الطنين	35
7-2 تدبير الطنين	38
3- الكتامين	41
فارماكولوجية الكتامين	41
3-1- الخواص الفيزيائية والكيميائية	41
3-2 التأثيرات الدوائية للكتامين	42
1) التخدير	42
2) التسكين	45
3) التأثير المضاد للاكتئاب	47
4) التأثير المضاد للالتهاب	48
5) التأثير المضاد للطنين	49
3-3 الآثار الجانبية	52
3-3-1 الآثار النفسية	52
3-3-2 التأثيرات المحيطية والهيمودنمية	58
3-3-3 الآثار طويلة الأمد	60
3-3-4 السمية العصبية	61
3-4 مضادات الاستطباب	62
3-5 الحرائك الدوائية للكتامين ومستقلباته	63
3-5-1 الامتصاص	63
3-5-2 التوزع والانتشار	64
3-5-3 الاستقلاب	66
3-5-4 الإطراح	69
3-6 الديناميكا الدوائية للكتامين ومستقلباته: **3-6-1 المستقبلات**	72
1) المستقبلات الغلوتامية	73
2) مستقبلات GABA وGABA Uptake	76
3)القنوات البوابية ذات النوكليوتيدات الحلقية HCN channels	77

4) مستقبلات الكولين	78
5) المستقبلات والناقلات مونوامينيرجيك	79
6) مستقبلات الأفيون	80
7) مستقبلات سيغما	82
8) قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطية (الجهد الكهربائي)	83
9) قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج من النمط L (VDCC)	84
3-6-2 تأثير الكتامين في اضطرابات النوم	85
الفصل الثاني: الدراسة العملية	86
4-1 العينة (الجمهرة)	86
معايير التضمين والاستبعاد	86
4-2 **الطرائق والمواد**	88
4-3 القواعد الأخلاقية والوافقة المستنيرة	90
4-4 استبيانات حالة المريض قبل التداخل وبعده	91
4-5 التحليل الإحصائي	92
الفصل الثالث **5- النتائج**	94
5-1 توصيف أفراد عينة الدراسة	94
5-1-1 توصيف أفراد العينة حسب الجنس Gender	95
5-1-2 توصيف أفراد العينة حسب الفئات العمرية	96
5-1-3 توصيف أفراد العينة حسب مدة الشكوى	99
5-1-4 توصيف أفراد العينة حسب نمط بدء الطنين	100
5-1-5 توصيف أفراد العينة حسب القدرة السمعية	101
5-1-6 توصيف أفراد العينة حسب درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A	103

5-1-7 توصيف أفراد العينة حسب شدة طنين الأذن VAS-L	105
5-2 دراسة فاعلية الكتامين في طنين الأذن المزعج	107
5-2-1 دراسة تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن في مجمل العينة VAS-A	107
5-2-2 دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن في مجمل العينة VAS-L	109
5-2-3 دراسة تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب الجنس Gender	111
5-2-4 اختلاف تأثير الكتامين في شدة وعلو صوت طنين الأذن VAS-L باختلاف الجنس Gender	113
5-2-5 دراسة تأثير الكتامين في مستوى ودرجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب درجة نقص السمع	116
5-2-6 دراسة تأثير الكتامين في مستوى شدة طنين الأذن VAS-L حسب درجة نقص السمع	118
5-2-7 دراسة تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب نمط البدء Onset	121
5-2-8 دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS-A حسب نمط البدء Onset	123
5-2-9 عدد مرضى طنين الأذن الذين استفادوا من العلاج بالكتامين حسب VAS	125
5-2-10 دراسة مدة التحسن (مدة بقاء تأثير الدواء) بعد التسريب الأول للكتامين	126
5-2-11 اضطرابات أخرى تحسنت على تسريب الكتامين	127
5-3 دراسة التأثيرات الجانبية للكتامين	128
5-3-1 العلامات الحيوية	129
-دراسة تبدلات الضغط الشرياني الانقباضي	129
- دراسة تبدلات الضغط الشرياني الانبساطي	130
-دراسة تبدلات النبض	129
-دراسة نسبة الإشباع الأوكسجيني	131
5-3-2 الأعراض الذهانية	133
5-3-3 الأعراض المحيطية	135

الفصل الرابع **6- المناقشة**	136
6-1 مناقشة منهجية البحث	137
6-2 مناقشة فاعلية الكتامين في علاج طنين الأذن الحسي العصبي	141
6-2-1 تأثير الكتامين الإجمالي على العينة بمقياس VAS	141
-تأثير الكتامين على القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن	141
-تأثير الكتامين على القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن	142
-عدد المستفيدين ومعيار الاستفادة	142
6-2-2 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في الطنين حسب الجنس	143
6-2-3 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في الطنين حسب درجة نقص السمع	144
6-2-4 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في الطنين حسب نمط البدء	144
6-2-5 مناقشة تأثير الكتامين في الأعراض الأخرى المرافقة للطنين	145
6-3 مناقشة التأثيرات الجانبية	145
6-3-1 مناقشة العلامات الحيوية	145
6-3-2 مناقشة المظاهر النفسية	149
6-3-3 مناقشة المظاهر المحيطية	149
7- الخاتمة: الاستنتاجات والتوصيات	151
7-1 الخاتمة	151
7-1 الاستنتاجات Conclusions	151
7-2التوصيات والمقترحات	154
8- المراجع References	156
9- الملاحق Appendices	168
9-1 الملحق رقم (1) استمارة استبيان خاصة بمرضى الطنين الحسي العصبي:	168
9-2 الملحق رقم (2) نموذج عن الموافقة المستنيرة وفق لجنة أخلاقيات البحث العلمي في جامعة دمشق	170
9-3 الملحق رقم (3) العلامات الحيوية المراقبة خلال التداخل	172

9-4 الملحق رقم (4) المظاهر الذهانية.	173
9-5 الملحق رقم (5) الأعراض المحيطية المراقبة خلال التداخل.	173
9-6 الملحق رقم (6) تقييم فاعلية الكتامين بعد الانتهاء من تسريبه بساعات عدة ثم بأسبوع.	174
10- Abstract	175

قائمة الجداول List of Tables

عنوان الجدول	رقم الجدول	الصفحة
أسباب الطنين (الشخصي والموضوعي)	1	25
مقاربة طنين الأذن سريرياً	2	35
اختلاف جرعة الكتامين وطرق إعطائه باختلاف الاستطباب	3	51
جرعات وتراكيز Ketamine في المصل	4	55
توصيف أفراد العينة حسب الجنس Gender	5	95
توصيف أفراد العينة حسب التوزع التكراري والنسبي للفئات العمرية لمرضى العينة وفقاً لنوع المجموعة.	6	97
توصيف العينة حسب مدة شكوى طنين الأذن	7	99
توصيف العينة حسب نمط البدء Onset	8	100
توصيف العينة حسب نقص السمع المرافق	9	102
توصيف أفراد العينة حسب درجة الانزعاج من طنين الأذن	10	104
توصيف أفراد العينة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) حسب شدة طنين الأذنVAS–L	11	106
القيم المتوسطة لمستوى الانزعاج من الطنين VAS–A قبل إعطاء الكتامين وبعده	12	108
القيم المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–L قبل إعطاء الكتامين وبعده	13	110
اختلاف تأثير الكتامين على درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A حسب الجنس	14	112
اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن باختلاف جنس المريض Gender	15	114
اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A عند مرضى الدراسة حسب القدرة السمعية للمريض	16	116
اختلاف تأثير الكتامين على درجة علو طنين الأذن (وفق المقياس (VAS– L) باختلاف درجة نقص السمع المرافق	17	119

اختلاف تأثير الكتامين على درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A باختلاف نمط البدء.	**18**	**121**
اختلاف تأثير الكتامين على شدة طنين الأذن VAS–L باختلاف نمط البدء.	**19**	**123**
عدد المستفيدين (النسبة المئوية) لمرضى طنين الأذن على تسريب الكتامين لمرة واحدة .	**20**	**125**
تأثير الكتامين على اضطرابات النوم المرافقة لطنين الأذن.	**21**	**127**
تبدل العلامات الحيوية (الضغط الشرياني، والنبض، والأكسجة) بعد تسريب الكتامين	**22**	**133**
النسبة المئوية للمظاهر النفسية والنفاسية التي ترافق تسريب الكتامين الوريدي بالجرعة المخفضة.	**23**	**134**
النسبة المئوية للتأثيرات (الجانبية) المحيطية التي ترافق تسريب الكتامين	**24**	**135**

قائمة الأشكال والمخططات البيانية

الشكل	الرقم	الصفحة
مقطع اكليلي في العظم الصدغي يظهر أقسام الأذن	1	9
تجويف الأذن الوسطى وتظهر فيه الجدر وأهم العناصر التشريحية	2	10
عضو كورتي	3	13
الطريق السمعي الحسي العصبي	4	15
الشبكات العصبونية والتبدلات المركزية في طنين الأذن المزمن	5	20
تخطيط سمع بالنغمة الصافية يظهر حالة نقص سمع حسي عصبي	6	22
التفسير الكيميائي الحيوي للطنين	7	27
شكل القوقعة المنظمة مكانياً	8	28
ألية طنين الأذن: الارتكاس الدماغي للأذية القوقعية	9	30
تأثير العوامل المختلفة على درجة الانزعاج من طنين الأذن	10	32
الارتباط الخطي بين مقياس (VAS) ومقياس (THI).	11	37
الصيغة الكيميائية للكتامين C13H16ClNO	12	41
كيف يعمل الكتامين	13	42
زمن بدء التأثير المخدر العام للكتامين و زمن الصحو	14	44
تأثيرات الكتامين في معالجة الاكتئاب	15	47
الكاتيكولامينات في آلية الكتامين	16	56
أعراض الاعتياد وسوء الاستعمال للكتامين	17	57
التأثيرات المحيطية للكتامين	18	58
التوافر الحيوي للكتامين حسب طرق الإعطاء	19	63
قياسات امتصاص الكتامين	20	64

تغير تركيز الكتامين ومستقلباته في المصل	21	65
مسارات الاستقلاب الرئسية	22	67
المستقلبات الرئيسية للكتامين	23	68
مسارات الاستقلاب الصغرى للكتامين	24	69
نسبة تركيز الكيتامين إلى تركيز norketamine.	25	70
مخطط لتركيز الكتامين و مستقلباته في المصل حسب الزمن	26	71
آلية عمل الكتامين والمستقبلات المختلفة التي يعمل عليها	27	72
نموذج مبسط لتنشيط مستقبلات NMDAR	28	73
مستقبلات GABA والمستقبلات الأخرى	29	77
مكونات عائلة قنوات HCN و النموذج البنيوي لها	30	78
منع النالتريكسون التثبيط التأسيسي لمستقبلات ميو أفيونية المفعول	31	81
تمثيل تخطيطي لمستقبل NMDA	32	83
مراجعة لآليات الكتامين المختلفة وتأثيره في قنوات الكالسيوم	33	84
تحسن النوم باستعمال التسريب المتكرر للكتامين	34	58
تمثيل قيم المقياس البصري التناظري.	35	90
توصيف أفراد عينة الدراسة حسب الجنس	36	96
التوزع التكراري والنسبي للفئات العمرية لأفراد عينة الدراسة	37	99
نسبة البدء المفاجئ إلى البدء المترج لحالات طنين الأذن في مجموعتي الدراسة	38	101
النسب المئوية لأفراد عينة الدراسة حسب درجة نقص السمع	39	103
التمثيل البياني لتوزع أفراد عينة الدراسة بين مجموعتي الدراسة	40	105
القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–A	41	106
تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة للانزعاج من الطنين VAS–A عند مرضى الدراسة	42	109

تقييم تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–L عند مرضى الدراسة	43	111
اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من الطنين VAS–A حسب الجنس.	44	113
اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS–L حسب الجنس.	45	115
اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A حسب نقص السمع المرافق.	46	118
نتائج تأثير الكتامين على شدة طنين الأذن المزعج (وفق مقياس VAS–L) حسب درجة نقص السمع	47	120
مقارنة نتائج الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A حسب نمط البدء	48	122
اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS–L باختلاف نمط بدء طنين الأذن	49	124
النسبة المئوية لعدد مرضى طنين الأذن المزعج المستفيدين على الكتامين مقارنة مع العلاج الموهم.	50	126
مخطط بياني يبين معدل التغير في الضغط الشرياني خلال تسريب الكتامين وبعده.	51	129
مخطط بياني يبين القيم المتوسطة لتغير النبض أثناء وبعد التسريب.	52	131
يمثل تبدلات الإشباع الأوكسجيني أثناء تسريب الكتامين.	53	132
تحسن الأكسجة نتيجة تسريب الكتامين بالجرعة المخفضة	54	148

List of Abbreviations قائمة الاختصارات

(مرتبة حسب الأحرف)

AMPA	amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AUC	area under the curve;
C_{MAX}	Maximum Concentration
CNS	Central Nervous System
CRPS,	complex regional pain syndrome
CT	Computered Tomography
D2R	D2 receptor
DCN	dorsal cochlear nucleous
DHNK	Dehydronorketamine
FBS	Fasting Blood Sugar
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HCN	hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel;
HK,	Hydroxyketamine
HNK	Hydroxynorketamine
5-HT	Serotonin
IL-6,	interleukin 6;
LPZ	Lesion Projection Zone
mAChR	muscarinic acetylcholine receptor;
nAChR	nicotinic acetylcholine receptor
NET	norepinephrine transporter;
NMDAR	N-methyl-D-aspartate receptor;
MRI	Magnetic Resonance Imagine
PCP	Phencyclidine
PICO	Evidence Based Medicine
PTA	Pure Tone Audiogram
R2S	sigma I receptor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSPC	Steady- State Plasma Concentration
S1R	sigma I receptor
SNHL	Sensoneural Hearing Loss
SNT	Sensoneural Tinnitus
TFI	Tinnitus Function Index
THI	Tinnitus Handicap Index
THQ	Tinnitus Handicap Questionaire
TRQ	Tinnitus Reaction Questionaire (TRQ)
TSI	Tinnitus Severity Index
VAS- A	Visual Analogue Scale- Annoyment
VAS- L	Visual Analogue Scale- Loudness

VDCC	voltage-dependent calcium channel
V.D	Volume Distribution

الملخص

هدف البحث: طنين الأذن عرض شائع، ويعرف بأنه سماع صوت من دون وجود منبه صوتي.

تهدف الدراسة إلى تحديد فاعلية استخدام الكتامين Ketamine وسلامته في عينة عشوائية من مرضى طنين الأذن الحسّي العصبي عند إعطائه بجرعة مخفضة وحيدة تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة في 100 مل محلول فيزيولوجي نظامي.

الطرائق والمواد: أُجريت دراسة تداخلية معشاة مستقبلية مضبوطة بشاهدRCT مؤلفة من ذراعين على عينة من مرضى طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج. يتضمن الذراع الأول مجموعة دواء الكتامين بحجم (90) مريضاً متطوعاً، إذ سُرّب الكتامين بجرعة مخفضة (0.5 مغ/كغ) تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة ضمن سيروم فيزيولوجي 200m. الذراع الثاني يتضمن مجموعة الشاهد بحجم عينة (62) مريضاً.

أُجريت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق قسم الأذن الأنف والحنجرة بدءاً من تاريخ 2020/9/1 حتى 2022/9/1.

سجلت نتائج الاستجابة حسب تقييم المريض للتغير وفق المقاييس البصرية التناظرية (VAS) وذلك لدرجة علو طنين الأذن Loudness (L) ودرجة الانزعاج Annoyment (A).

النتائج: لوحظ انخفاض في القيم المتوسطة لشدة طنين الأذن وتحسن في درجة الانزعاج منه في مجمل عينة الدراسة مع فروق ذات أهمية إحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد ($p < 0.05$),

ظهرت بعض التأثيرات الجانبية للكتامين لكنها كانت مقبولة بالنسبة للمرضى.

الاستنتاج: يمكن تطبيق الكتامين في معالجة الطنين المزعج المعند على المعالجة بطريق التسريب الوريدي بأمان ولاسيما طنين الأذن ذي البدء الحاد أو المترافق مع اضطرابات عصابية.

الكلمات المفتاحية: طنين الأذن، الكتامين، اضطراب النوم.

الإطار التمهيدي Preface:

المقدمة Introduction

طنين الأذن كلمة مشتقة من اللاتينية (tinnier)، وتعني سماع الشخص لصوت من دون أن يكون هناك منبه صوتي خارجي (Chan 2009). على الرغم من الانتشار الواسع للطنين وما يرافقه من عجز وإعاقة (يعد طنين الأذن ثاني أشيع سبب للعجز وهو يسبب استهلاكاً هائلاً في السوق: في أمريكا تقدر ب 250 مليون دولار سنوياً) (Biswas and Hall 2021)، وعلى الرغم من ذلك فإن الدراسات حول إيجاد الحلول له قليلة، كما أن الآلية الإمراضية التي تفسر حدوثه ماتزال غير واضحة، ومن ثمّ فإن العلاجات المتوافرة متعددة وغير شافية وغير محددة بعلاج ثابت؛ إذ يلتمس الأفراد الذين يعانون من طنين الأذن الشديد والمزعج العلاج الطبي من طبيب الأعصاب أو الطبيب النفسي أو طبيب الأذن على أمل العثور على علاج دوائي أو جراحي يمكنه إيقاف طنين الأذن تماماً وإعادة السكون والصمت إليه. تنشأ خيبة الأمل وانعدام الثقة عندما يخبر الطبيب مرضاه أنه يجب عليهم تعلم التعايش معه أو تجربة الأساليب غير الطبية التي تتضمن أشكالاً مختلفة من العلاجات ذات نتائج متباينة.

في الحقيقة، لايوجد حتى الآن دواء مرخص لعلاج طنين الأذن الحسّي العصبي من قبل منظمة الدواء والغذاء (FDA) يمكن أن يُعطى بالطريق العام (McFerran, Stockdale et al. 2019)، كما أن العلاجات الأخرى (كالمعالجة السلوكية المعرفية، والمعالجات غير الدوائية الأخرى) يتركها المريض ولا يلتزم بها على الرغم من أن بعضها قد حقق نتائج إيجابية في تخفيف شدة طنين الأذن ودرجة الانزعاج منه غير أنها ليست شافية من جهة، والمريض عادةً يرغب ويبحث عن مضغوطة سحرية سهلة التناول وشافية من جهة أخرى.

إن الخيار الأول من مقاربات الأطباء اليومية في علاج طنين الأذن الحسّي العصبي هو العلاج الدوائي (Husain, Gander et al. 2018)، وقد بدأ الاهتمام في العقدين الأخيرين بتطوير أدوية جديدة للسيطرة على طنين الأذن، وهناك كثير من الدراسات التجريبية المعشاة والمضبوطة بشاهد مع التعمية Randomized Control Trials (RCT) والدراسات التصالبية Cross Studies التي أجريت في هذا المجال لكن كثيراً منها كانت تعوزها الخبرة في حين كان حجم العينة فيها قليلاً؛ وبسبب عدم وجود آلية واضحة للطنين فإن هدف هذه الدراسات لم يكن

القضاء على طنين الأذن وإنما تخفيف شدته ودرجة الانزعاج منه وتخفيف الاضطرابات المرافقة مثل اضطرابات النوم والتوتر، وذلك بهدف تحسّين نوعية العيش (Quality Of Life (QOL .

لقد جُرّب عدد كبير من الزمر الدوائية لعلاج طنين الأذن، وأغلب هذه الزمر هي مثبطة للجهاز العصبي المركزي مثل: مضادات الاختلاج المختلفة، ومضادات الاكتئاب والمهدئات (البنزوديازيبينات)، وموسعات الأوعية والمدرات والفيتامينات (B12..) والمعادن كالزنك، وقد أعطت نتائج متباينة من عدم التحسن إلى تحسن مقبول عند نسبة جيدة من المرضى، كما أحدثت تأثيرات جانبية مهمة، (Chen, Chen et al. 2021)،

الزمرة الدوائية التي أثمرت عن نتائج مشجعة ومتوافقة مع الآليات المرضية المكتشفة حديثاً للطنين هي بعض حاصرات مستقبلات الغلوتامات من نمط (NMDA) N-Methyl-D-Aspartate ولا سيما المترافقة مع نقص فاعلية GABA: مثلاً Acamprosate المستخدم في علاج الكحولية أحدث تحسناً في السيطرة على طنين الأذن عند 87% من المرضى بعد 9 شهور مقابل 24% في مجموعة الشاهد في دراسة للباحث Azevedo وزملائه (Azevedo and Figueiredo 2005)، وقد أعطت دراسة حديثة نتائج مماثلة للباحث (Farhadi, Salem et al. 2020).

لقد جعل النجاح النسبي لبعض أدوية هذه الزمرة الدوائية الأنظار تتوجه في العقدين الأخيرين إلى الكتامين Ketamine لكونه حاصراً لهذه المستقبلات (NMDA antagonist):

الكتامين هو مركب دوائي مشتق من الفنسيكليدين (PCP) phencyclidine، اكتشف في منتصف القرن الماضي، واستخدم أول مرة **استخدام مخدر** عام عند الإنسان عام 1965 (Dundee, Knox et al. 1970) ثمّ استخدم في تطبيقات أخرى **كتسكين** الآلام، وقبل أقل من عقدين استعمل مضاداً **للاكتئاب** (Mion and Villevieille 2013)؛ وفي العقد الأخير لفت الانتباه ليكون علاجاً ممكناً **للطنين** وذلك لأنه يعمل بشكل رئيسي على المستقبلات العصبية في الدماغ والقوقعة (حاصراً لمستقبلات NMDA) وله تأثيرات أخرى تزيد من نشاط مستقبلات (GABA)، ومن ثمّ يقوم الكتامين بتحسّين نوعية العيش (Quality Of Life) عندهؤلاء المرضى (Ionescu, Luckenbaugh et al. 2015)؛ وحديثاً فإن نتائج الدراسات التجريبية للكتامين على الطنين المحدث عند الحيوانات (بالانسمام الدوائي) كانت مشجعة (Rafalo-Ulinska and Palucha-Poniewiera 2022)، إضافة إلى أن كثيراً من الدراسات السريرية

على الإنسان (منها منجزة أو قيد الإنجاز) أظهرت نتائج واعدة في تخفيف طنين الأذن وبناء على هذه الدراسات جرى ترخيص أشكال صيدلانية مختلفة للاستعمال البشري من قبل FDA مثل قطرات الأذن (تأثير موضعي).

الإشكالية البحثية ومسوغات الدراسة:

Research Problem and Justifications of Research

على الرغم من شيوع انتشار طنين الأذن, وتسببه في الهدر الاقتصادي و الإعاقة فإن الأبحاث التي تجرى حوله ماتزال قاصرة ومحدودة، إذ نؤكد على النقاط الآتية:

هناك قصور في علاجات الطنين الحالية (إذ ينصح الأطباء المرضى دوماً بالتأقلم مع الطنين)، كما لا يوجد حتى الآن أي عقار يُعطى بالطريق العام مرخص عالمياً يعالج طنين الأذن لحسّي العصبي؛ كما أن أغلب العلاجات المنتشرة تنتمي لمثبطات الجملة العصبية المركزية: مثل مركبات البنزوديازبين، مضادات الاختلاج ومضادات الاكتئاب...

هناك مجموعة متنوعة من الطرق لعلاج طنين الأذن الحسّي العصبي ولكن يبقى العلاج **الدوائي** هو التوصية **الأكثر** مناقشة (45.5٪)، على الرغم من عدم وجود علاج مرخص لطنين الأذن الحسّي العصبي بالطريق العام حتى الآن لأن المريض يحلم ويرغب في استعمال مضغوطة تزيل معاناته أو على الأقل تخفيفها (مضغوطة سحرية).

التدخلات العلاجية الأخرى لطنين الأذن أقل مناقشة، ومنها المعينات السمعية (9.2٪)، وأجهزة الإخفاء (4.9٪)، والعلاج السلوكي المعرفي (0.2٪) فكانت أقل تداولاً (Husain, Gander et al. 2018).

تؤكد أحدث نظريتين تفسران الطنين وجود رابط كبير بين آلية حدوث الطنين وآلية تأثير الكتامين؛ فالنظرية البيولوجية تؤكد أن (الأذية القوقعية والاستجابة الدماغية تترجم بشكل زيادة في مستوى الغلوتامات وتنبيه المستقبلات NMDA ويتبعها تطور لدونة مشبكية عصبية (Luo, Feng et al. 2021)، والنظرية الفيزيولوجية النفسية الاجتماعية تظهر دور العامل الاجتماعي والنفسي في بدء الطنين الحسّي العصبي وتطوره (Bruggemann, Soria et al. 2021)، (Langenbach, Olderog et al. 2005)؛ في حين يظهر تأثيران للكتامين في الطنين:

تأثير مباشر في مستقبلات NMDA وغيرها في القوقعة والدماغ، التأثير النفسي و(تخفيف الانزعاج).

إن نتائج الدراسات السابقة على تأثير الكتامين في الطنين (مشجعة)؛ فنتائج الدراسات تحت السريرية لتأثير الكتامين على الطنين المحدث مقبولة، والنتائج السريرية لبعض الأدوية الحاصرة لل NMDA مشجعة مثل: Caroverine. Neramexane. ...وغيرها في حين كانت نتائج الدراسات السريرية للكتامين على الطنين ناجحة إذ رخّصت قطرات كتامين أذنية للطنين من قبل FDA (Bing, Lee et al. 2015) ، وهناك دراسات قيد التنفيذ لإعطاء الكتامين بالطريق العام (ص144).

مناهج البحث وأدواته: Research Tools

في هذه الدراسة طبّق الكتامين بطريقة إعطاء تتناسب مع خصائصه الفارماكولوجية، بحيث يُعطى بجرعة مخفضة (تسكينية) وتعادل 0.5 مغ/ كغ من وزن الجسم تسريباً وريدياً بطيئاً خلال 40 دقيقة بعد تمديده ب100 مل سيروم فيزيولوجي لمرضى يشكون من طنين الأذن المزعج (THI Tinnitus Handicup IndexTHI ≥ 65). لقد استقصِيت فاعلية الكتامين وتأثيراته الجانبية بعد إعطاء جرعة وحيدة منه.

أهمية البحث: Research Relevance

يعد هذا البحث الأول في الجامعات السورية الذي يستقصي فاعلية الكتامين وسلامته في معالجة الطنين بإعطائه بجرعة مخفضة بالطريق العام.

يأتي البحث في محاولة منا لإظهار أهمية الكتامين في تدبير الطنين الحسّي العصبي المزعج المعنّد وذلك حسب الآليات الإمراضية للطنين والجرعات المثالية المطلوبة لذلك والتأثيرات الجانبية المتعلقة بالجرعة؛ وسيشكل ذلك فائدة كبيرة في تحديد بروتوكول واضح في تدبير مثل هذه الحالات لكونها شائعة ولا توجد بروتوكولات ثابتة تحدد طرق التدبير فيها، ممّا قد يُحسّن من الإنذار، ويحسن نوعية العيش عند المرضى، ويشكل خطوة في طريق إيجاد علاج دوائي لطنين الأذن الحسّي العصبي.

صحيح أنه لا يوجد حتى الآن علاج شاف لطنين الأذن الحسّي العصبي، وصحيح أن للعلاجات الدوائية بالطريق العام دوراً محدوداً في ذلك، إلا أن المريض لا يلتزم عادة بالعلاجات

الأخرى، وقليل ما هو متاح منها؛ والحقيقة أن المريض يبحث دوماً عن حلول أسهل (مضغوطة سحرية أو أي طريق الإعطاء العام) تخفف طنين الأذن أو تخفف الانزعاج منه.

أهداف البحث: Objectives Research

يهدف البحث إلى استقصاء السلامة والأمان عند إعطاء الكتامين بالطريق العام بجرعة مخفضة وببطء (0.5 مغ/ كغ تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة). يهدف البحث أيضاً إلى دراسة تأثير الكتامين وفاعليته في تخفيف شدة طنين الأذن المزعج (THI> 65) ودرجة الانزعاج منه وتحسّين نوعية العيش عند إعطاء الكتامين بالطريق العام بعد أن أكدت الدراسات فاعليته في علاج طنين الأذن الحسّي العصبي بإعطائه بالطريق الموضعي، إذ رخصت قطرة موضعية منه حديثاً من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA.

إن نجاعة الكتامين بطريق التسريب الوريدي في علاج طنين الأذن تشجع على استعماله بطرق إعطاء أخرى كالطريق الأنفي وغيره.

يهدف البحث أيضاً إلى استنتاج حالات الطنين الخاصة التي يمكن إعطاء الكتامين فيها لمعالجة طنين الأذن.

محددات البحث: Research Limitations

واجهت الدراسة محددات عدة، منها الخوف من تطبيق الكتامين على المرضى الخارجيين خارج العمليات من قبل فريق في المشفى لكون هذا المركب الدوائي ينتمي لمجموعة أدوية التخدير العام على الرغم من أن أغلب علاجات طنين الأذن الحسّي العصبي هي من الأدوية النفسية أو الأدوية المثبطة للجهاز العصبي المركزي.

من الصعوبات أيضاً عدم وجود آلية موضوعية دقيقة لتقييم طنين الأذن، والاعتماد على المقياس التناظري البصري (VAS)، وهو اختبار شخصي يرتكز على الأعراض التي يبلغنا بها المريض، علماً أن هذه الآلية (VAS) معتمدة عالمياً (Ilya Adamchic, et al 2020)؛ منها أيضاً عدم توفر النظيرين EsKetamine, R– Ketamine وهي مركبات أكثر فاعلية وأقل تأثيرات جانبية من الكتامين، ومرخصة من قبل منظمة التغذية والدواء FDA بشكل قطرات أذنية وبخاخ أنفي (Kryst, Kawalec et al. 2020) وزجاجات معدة للحقن.

الفصل الأول: الدراسة النظرية والمرجعية

1- تمهيد.

1-1 لمحة تاريخية.

يُشتق الكتامين من الفينيل سيكليدين phencyclidine (PCP) الذي كان يسمى(غبار الملائكة) أو حبة الأحلام dream pill لما يحدثه من هلوسة.

أول ما صنّع الدواء عام 1962، صنعه Claying Stevens في مصانع Parke-Davis وأول ما استخدمه سريرياً Domino and Corssen عام 1965.

بدأت الدراسات عليه للمرة الأولى في عام 1966، هذه الدراسات كانت تهدف إلى تقليل التأثيرات الجانبية الذهانية الخطيرة للفنيل سيكليدين وتقليل إمكانية سوء الاستعمال misuse).

في عام 1978 سُحب (PCP) من السوق (Mion and Villevieille 2013) بسبب تأثيراته الجانبية المزعجة، لقد أصبح الكتامين متاحاً تجارياً للاستخدام البشري عام 1970 لكونه مخدراً وريدياً سريع المفعول (Dundee, Knox et al. 1970)، فقد وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على الكتامين لأول مرة للاستخدام البشري.

على الرغم من آثاره الجانبية، فقد ثبت أن الكتامين "دواء فريد" مرغوب فيه بسبب نصف عمره القصير، وبسبب حفاظه المهم على الوظيفة التنفسية والقلبية (Gorlin, Rosenfeld et al. 2016).

إضافة إلى تأثيره الجيد والمتميز في التخدير (عند البالغين والأطفال وحالات التوليد)، فإن الكتامين له تأثيرات مسكنة ومنومة (Mion and Villevieille 2013) (Wolff and Winstock 2006)، وله تأثير مضاد للالتهابات (Ibrahim, Abdelrahman et al.

2017)، ومضادة للاكتئاب (Kojic, Saelens et al. 2022)، ففي دراسة مراجعة منهجية للعالم Phillips وزملائه (Phillips, Norris et al. 2020) بينت أن التأثيرات القوية المضادة للاكتئاب للكتامين (الأعراض الجسدية والنفسية المتعلقة بالاكتئاب) من بين أهم الاكتشافات في أبحاث الحالة المزاجية على مدار نصف القرن الماضي، حيث شاع استعماله ولا سيما في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا لمعالجة الاكتئاب المعند إذ وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في 5 مارس2019 على استعمال بخاخ الأنف (ESKETAMINE) في علاج الاكتئاب المعند بعد أن كان معروفاً كمسكن منذ عام 1998 (Kulbe 1998)، كما صنعت ورخصت قطرات أذنية منه لمعالجة أنواع متعددة من طنين الأذن الحسّي العصبي بعد نجاحه في عدة دراسات تجريبية وسريرية في الوقاية والسيطرة على الطنين الحسّي العصبي.

2-1 لمحة تشريحية(Netter Atlas of Human Anatomy),(Gray' s Anatomy)

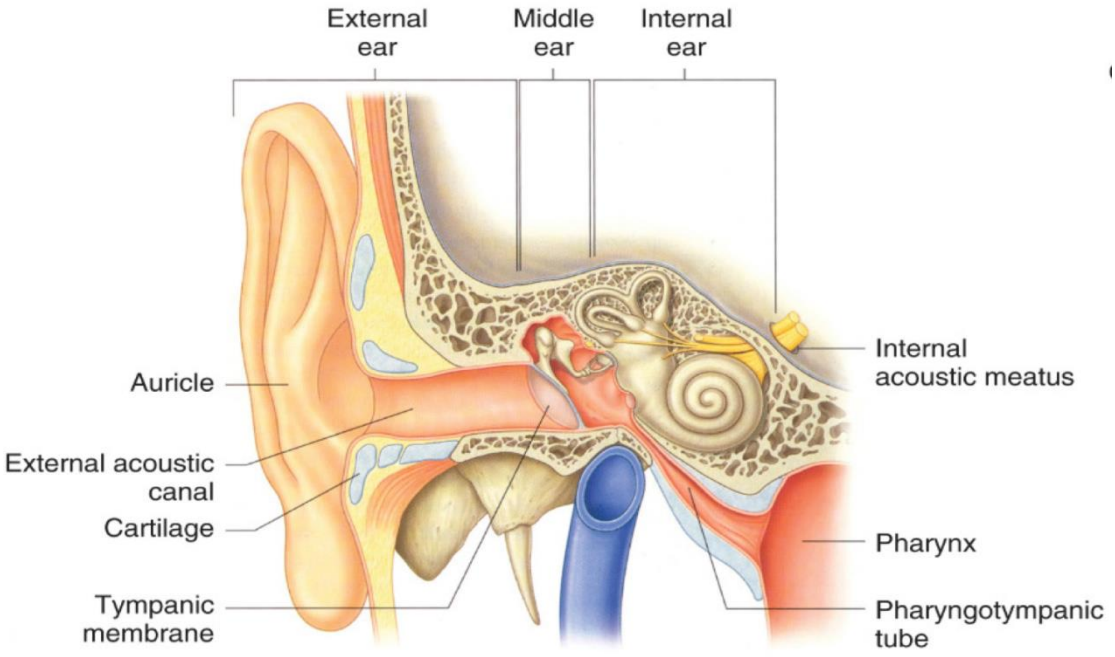
تتألف من أذن ظاهرة، وأذن وسطى، وأذن داخلية (الشكل 1)

1-2-**1 الأذن الظاهرة:** تتألف من الصيوان، مجرى السمع الظاهر وغشاء الطبل.

أ- **الصيوان** هو بنية غضروفية جلدية له شكل القمع، وله وجهان؛ الوجه الأمامي، ويكون الجلد فيه ملتصقاً بشدة على الغضروف، وأما الوجه الثاني فهو الوجه الخلفي حيث ينفصل الجلد عن الغضروف بطبقة شحمية هي النسيج تحت الجلد. يتصل الصيوان بالفروة بأربطة وعضلات، وللصيوان تضاريس محددة من بروزات وانخفاضات، أما الفصيص فهو الجزء السفلي من الصيوان، ويتكون من نسيج ليفي شحمي.

ب- مجرى السمع الظاهر ويقيس 2.5 سم طولاً وحجم 2 مل، وهو يتألف من قسمين:

- القسم الغضروفي من المجرى: يشكل الثلث الوحشي من المجرى ويقيس 8 ملم،



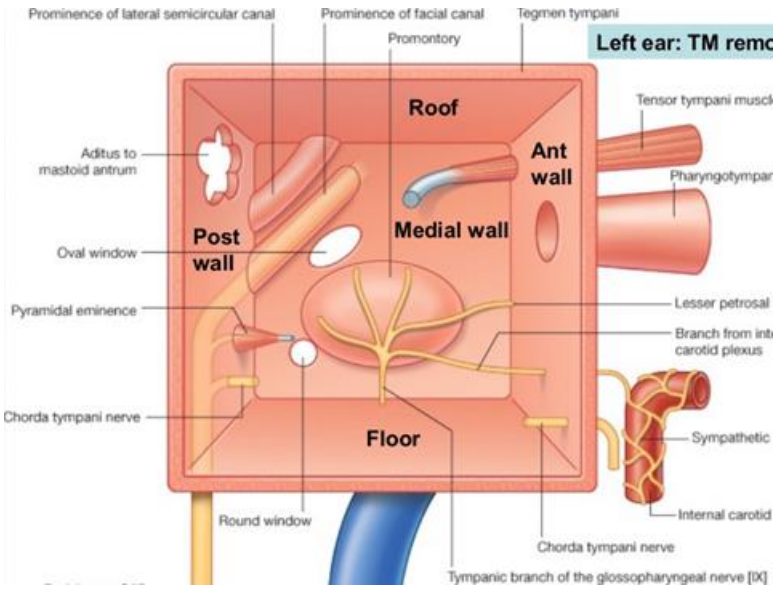
الشكل– 1 مقطع إكليلي في العظم الصدغي يُظهر أقسام الأذن (الصيوان، ومجرى السمع الظاهر، وغشاء الطبل، الأذن الوسطى والأذن الداخلية). (معدلاً عن Brodel)

-.القسم العظمي من المجرى: وهو يشكل الثلثين الأنسيين من المجرى العظمي. يكون المجرى العظمي عند الأطفال قصيراً جداً وأكثر أفقية مما هو عليه الحال عند البالغين .

ج– **غشاء الطبل:** هو حاجز غشائي يفصل بين مجرى السمع الظاهر وجوف الطبل. مساحة غشاء الطبل 70–80 ملم^2، وأما الجزء المهتز الفعال 55 ملم^2. يتألف غشاء الطبل من جزء سفلي هو القسم المشدود (3 طبقات: بشروية وليفية ومخاطية)، ومن جزء علوي قليل الطبقة الليفية، يدعى الجزء الرخو (غشاء شرابنل).

1-2-2 الأذن الوسطى :

أ– **جوف الأذن الوسطى:** فراغ مبطن بغشاء مخاطي قطره الأمامي الخلفي والعمودي يقيس كل منهما 15 mm وعمقه (قطره الأنسي الوحشي) يتراوح بين 6 mm في الأعلى 2 mm عند البجرة . لتجويف الأذن الوسطى ستة جدران (الشكل2).



الشكل 2 تجويف الأذن الوسطى ويظهر فيه الجدر وأهم العناصر التشريحية. (معدلاً عن Brodel)

ب- عظيمات الأذن الوسطى:

1) **المطرقة:** لها رأس، وعنق، ونتوء وحشي ونتوء طويل، يسمى قبضة المطرقة في نهايتها سرة غشاء الطبل umbo

2) **السندان:** يتألف من: جسم يتمفصل مع رأس المطرقة، نتوء قصير، نتوء طويل في نهايته النتوء العدسي الذي يتمفصل مع رأس الركابة

3) **الركابة:** أصغر عظمة في جسم الإنسان، ولها رأس، وسويقتان أمامية وخلفية وقاعدة تتوضع في النافذة البيضية.

ج- عضلات الأذن الوسطى :

عضلة الركابة: تتعصب بالعصب الوجهي.

العضلة موترة الطبل: تتعصب بالفرع الثالث للعصب مثلث التوائم.

د- تعصيب الأذن الوسطى:

تتلقى الأذن الوسطى تعصيبها من الضفيرة الطبلية التي تتشكل من الفرع الطبلي للعصب البلعومي اللساني (عصب جاكبسون)، ومن الضفيرة الودية للشريان السباتي الباطن.

هـ- التروية الدموية للأذن الوسطى:

تتغذى بفروع طبلية وخشائية من الشريان السباتي الظاهر والباطن.

العود الوريدي للأذن الوسطى: إلى الضفيرة الجناحية وإلى الجيب الصخري العلوي.

التصريف اللمفي للأذن الوسطى: إلى العقد خلف البلعوم وإلى الغدد اللمفاوية النكفية .

و- نفير أوستاش:

هو أنبوب غضروفي عظمي يمتد من الأذن الوسطى الى البلعوم الأنفي، وهو يؤدي دوراً مهماً في تهوية وإمراضية الأذن الوسطى، طوله حوالي 36 ملم عند البالغين ويكون عند الأطفال أقصر وأعرض وأكثر أفقية، وهذا يؤدي الى كثرة حدوث التهابات الأذن الوسطى عند الأطفال. يشكل القسم العظمي لنفير أوستاش الثلث الوحشي الخلفي، في حين يشكل القسم الغضروفي الليفي الثلثين الأماميين الأنسيين. ترتكز عليه العضلة الموترة لشراع الحنك بحيث يؤدي تقلصها في أثناء البلع والتثاؤب الى فتح هذا الأنبوب. قطر الفوهة الطبلية أصغر من قطر الفوهة البلعومية، وعند الراحة يكون نفير أوستاش مغلق.

1-2-3 الأذن الداخلية: أو التيه Labyrinth ويتألف من تيه عظمي و تيه غشائي:

1) **التيه العظمي:** يتشكل من تجاويف في عظم الصخرة تحوي سائلاً يسمى اللمف المحيطي Perilymph، وهو يشمل الأقنية نصف الدائرية العظمية والدهليز Vestibule والقوقعة العظمية Bony Cochlea .

يتصل التيه العظمي بالمسافة تحت العنكبوتية في الدماغ بقناة تسمى القناة المائية القوقعية Aqueduct of the Cochlea، يتصل بوساطتها اللمف المحيطي بالسائل الدماغي الشوكي؛ ولذلك فإن تركيب اللمف المحيطي يشبه تركيب السائل الدماغي الشوكي والسائل خارج الخلايا لأن الشاردة الرئيسية فيه هي شاردة الصوديوم Na^+.

2) **التيه الغشائي:** يقع ضمن التيه العظمي، وهو أصغر منه بكثير، ويتألف من الأقنية نصف الدائرية الثلاث، ومن القريبة Utricle، والكييس Saccule. يملأ التيه الغشائي اللمف الداخلي Endolymph، ويشبه تركيبه السائل داخل الخلايا، والشاردة الرئيسية فيه هي البوتاسيوم K.

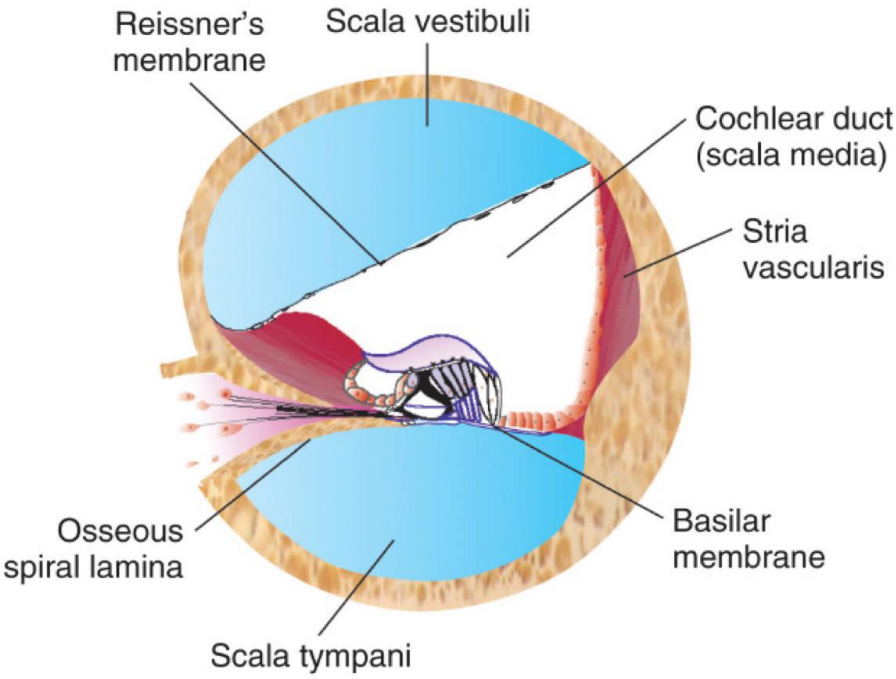
تنفتح الأقنية على القريبة، و قرب القريبة تتوسع كل قناة محدثة ما يسمى المجل Ampulla وفي**المجل** تقع الخلايا الحساسة للتوازن في تشكيلة تسمى القنزعة المجليةCrista Ampullaris فيها خلايا مشعرة أشعارها بتماس كتلة من مادة هلامية معلقة في اللمف الباطن تسمى القديح Cupula. توجد في كل من القريبة والكييس **اللطخة** Macula التي تحوي العناصر الحساسة، وهي خلايا مشعرة أشعارها بتماس لوحة من مادة هلامية تحوي ذرات ثقيلة من أملاح الكلس تسمى الرمال الأذنية Otolith. وهي بثقلها تجعل الطبقة الهلامية تطبق ضغطاً على أشعار الخلايا المشعرة.

تتصل العناصر الحساسة في الأقنية نصف الدائرية والقريبة والكييس **بالعصب الدهليزي** الذي يسير مع العصب الحلزوني في مجرى السمع الباطن ليدخل الدماغ وينتهي في نويات أربع في قاع البطين الرابع، قريباً جداً من النواة الظهرية الحركية للعصب العاشر وهذا يفسر المنعكس المبهم (التعرق، وهبوط الضغط، وبطء النبض، والغثيان والإقياء) الذي يحدث عند تنبيه الدهليز.

تتوضع على الغشاء القاعدي العناصر السمعية الحساسة في تشكيلة تسمى **عضو كورتي** (الشكل 3): يوجد في منتصف عضو كورتي نفق يسمى نفق كورتي يحوي في داخله اللمف المحيطي وتتوضع على جانبي نفق كورتي الخلايا المشعرة الحساسة التي تتألف من صف واحد من الخلايا الداخلية، ومن ثلاثة إلى أربع صفوف من الخلايا الخارجية وتدعمها

خلايا داعمة ومغذية. ويلامس الخلايا المشعرة في عضو كورتي غشاء يدعى الغشاء السقفي (اللامس) Tectorial Membrane.

توجد في الجدار الوحشي من المنحدر القوقعي Cochlear duct تشكلات غدية الشكل تسمى الطبقة الوعائية stria vascularis، يعتقد أنها مصدر اللمف الداخلي الذي يشبه السائل داخل الخلايا و شاردة البوتاسيوم K^+ هي الرئيسية فيه.



الشكل 3– عضو كورتي ضمن مقطع معترض في الحلزون

3) **التروية الدموية للتيه :**

تأتي بشكل رئيسي من الشريان السمعي الباطن شعبة الشريان المخيخي السفلي الأمامي.

1-2-4 الطريق السمعي:

يتألف الطريق السمعي من المحطات الآتية (الشكل4):

1) الأذن الظاهرة: الصيوان، ومجرى السمع الظاهر، وغشاء الطبل.

2) الأذن الوسطى: عظيمات السمع (المطرقة، والسندان والركابة) ضمن جوف الطبل.

3) الأذن الباطنة: القوقعة فيها نهايات عصبية عالية الحساسية للموجات الصوتية وهي بمنزلة مستقبلات حسّية (عضو كورتي) تتصل بالعصب السمعي.

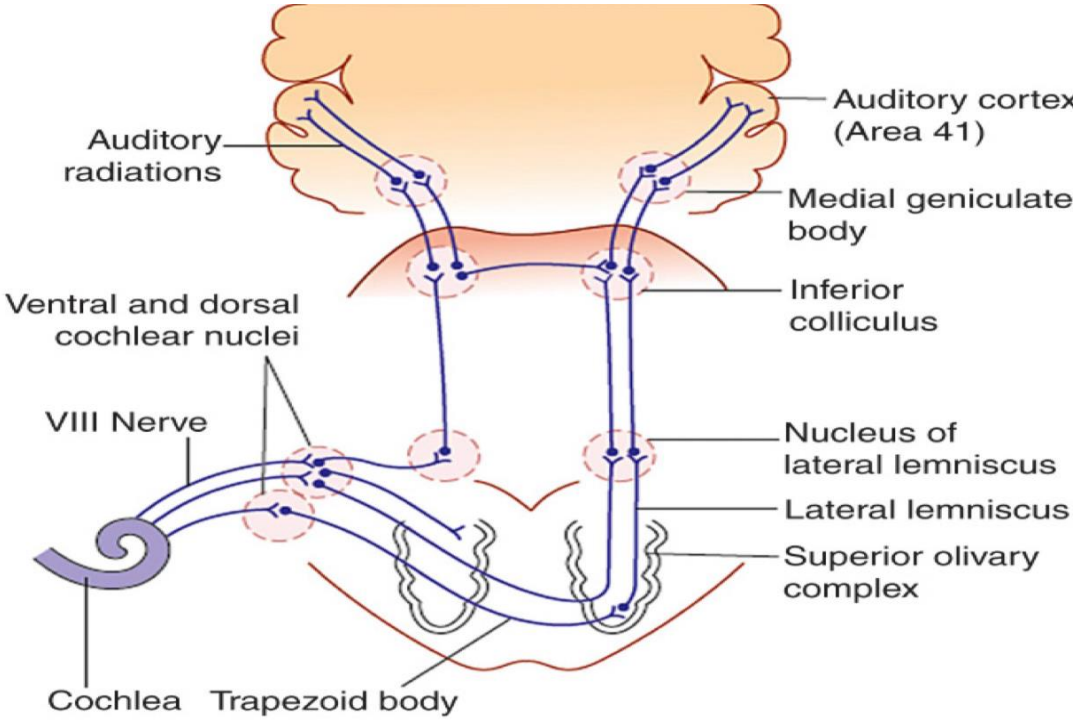
4) العصب السمعي: يمر في مجرى السمع الباطن، وتتألف الألياف العصبية للعصب الحلزوني من نوعين من الألياف: واردة وعددها 23000–40000 ليف عصبي، وصادرة عددها 500–600 ليف عصبي، ومعظم هذه الألياف تتوزع عن الخلايا المشعرة الداخلية، علماً أن مجموع الخلايا المشعرة 15000 خلية. تجتاز هذه الألياف العصبية التي تخرج من قاعدة الخلايا المشعرة لعضو كورتي الصفيحة الحلزونية إلى العقدة الحلزونية Spiral Ganglion في عماد الحلزون Modiolus لتصبح العصب الحلزوني للزوج الثامن الذي يخرج من مجرى السمع الباطن بطول1 سم ليدخل جذع الدماغ عند الحافة العلوية للبصلة Medulla مباشرة أسفل الحدبة Pons حيث يكون أسفل العصب الدهليزي ووحشيه، ثمّ يدخل جذع الدماغ وينتهي في النواة الحلزونية الظهرية و النواة الحلزونية البطنية.

5) ثمّ تمر كل المعلومات الصوتية من جذع الدماغ، إلى السبيل الجانبي ونواته، والأكيمة السفلية في الدماغ المتوسط، ومن ثمّ إلى الجسم الركبي الأنسي في المهاد.

6) قشر الدماغ السمعي: الفص الصدغي

7) المسارات العصبية (الوصلات) بين قشر الدماغ وبقية أجزاء الدماغ.

قد يكون الاتصال العصبي بين البنى والمعلومات الحسّية الجسدية وبين الجهاز السمعي مهمًا في طنين الأذن: تدعم الأدلة التشريحية والفيزيولوجية هذا البيان؛ إذ تنقل عقدة مثلث التوائم المعلومات الحسّية الجسدية الواردة من المحيط إلى الخلايا العصبية الحسّية الثانوية في جذع الدماغ.



الشكل –4– الطريق السمعي الحسّي العصبي: يبدأ بالقوقعة ثمّ ينتقل للعصب القحفي الثامن، فالنوى القوقعية فالمركب الزيتوني العلوي، ثمّ ينتقل إلى السبيل (الشريط) الجانبي ونواته والأكيمات السفلية في الدماغ المتوسط. تنتقل الإشارة السمعية إلى الجسم الركبي في المهاد لتصل أخيراً إلى القشر السمعي.

تظهر على المرضى الذين يعانون من طنين الأذن المزمن تغيرات في مناطق الدماغ المسؤولة عن تنظيم الإدراك (اللوزة ، والحصين....إلخ) وفي المناطق الأمامية الجدارية ذات الصلة بتنظيم الانتباه والإدراك (Lan, Chen et al. 2022).

1-3 فيزيولوجيا السمع :

1-3-1 مقدمة وتعاريف:

الديسبيل db هو لوغاريتم نسبة شدة الصوت المراد قياسه إلى وحدة قياسية (مضروباً بعشرة) وعليه فإن 10 ديسبل يدل على صوت أشد بعشر مرات، و20 ديسبل يدل على صوت أشد بـ 100 مرة و 30 ديسبل 1000 مرة، و120 ديسبل تريليون مرة.

الصفر الصوتي (0 ديسبيل): ضغط قيمته 0.0002 ميكرو بار. إن سماع ضجيج بالغرفة يعني أن مستوى الضغط الصوتي SPL في الغرفة أعلى بعدة ديسبيلات عن الصفر الصوتي.

التواتر: هو عدد دورات الاهتزاز بواحدة الزمن ، وله وحدة تدعى الهرتز.

1-3-2 فيزيولوجيا الأذن الوسطى :

يشار الى المسار الذي يأخذه الصوت عبر العظيمات السمعية إلى النافذة البيضية بالترابط العظيمي ossicular coupling، ويشار إلى انتقال الصوت للأذن الداخلية في غياب السلسلة العظمية بالترابط السمعي acoustic coupling وهنا تتلاشى الموجة الصوتية، لأن معاوقة السائل أكبر بكثير من معاوقة الهواء.

1) **تأثير الرافعة level effect** :إن قبضة المطرقة أطول من الناتئ الطويل للسندان بـ 1.3 مرة، وتشكل المطرقة والسندان رافعة ذراعها الطويل قبضة المطرقة، يعطي هذا التأثير كسباً قدره 2-3 ديسيبل.

2) **تأثير المساحة** : إن مساحة غشاء الطبل تقدر بحوالي 90 ملمتر مربع ولكن مساحة الجزء الفعال منه تقدر بحوالي 55 ملمتر مربع في حين أن مساحة النافذة المدورة تبلغ 3.2 ملمتر مربع، عند انتقال الاهتزازات من سطح غشاء الطبل الواسع الى سطح النافذة البيضية تزيد قوتها بنسبة تعادل المساحتين أي بنسبة 17 مرة، وهذا يعطي كسباً قدره 25 ديسبيل.

3) علاقة الصفحة : إن أحد الوظائف التي يقوم بها غشاء الطبل السليم إضافة إلى تأثير المساحة هي منع وصول الاهتزازات الصوتية للنافذة المدورة وبالتالي يزيل التأثير التعاكسي لوصول الصوت الى النافذة البيضية والمدورة بآن واحد.

4) فيزيولوجيا نفير أوستاش : للنفير ثلاث وظائف نلخصها بالآتي :

أ- **معادلة الضغط على جانبي غشاء الطبل:** يكون الجزء الغضروفي للنفير مغلقاً وقت الراحة عند الفوهة البلعومية، وعندما يتغير الضغط وحشي غشاء الطبل بتغير الضغط الجوي المحيطي، مثل الطيران والغطس ينفتح النفير لمعادلة الضغط على جانبي غشاء الطبل.

ب- نزح المفرزات والتنظيف المخاطي الهدبي: تحوي مخاطية الأذن الوسطى والنفير على أهداب متحركة تنقل المخاط من الفوهة الطبلية للنفير إلى الفوهة البلعومية.

ج- حماية الأذن الوسطى: يحمي نفير أوستاش في وقت الراحة الأذن الوسطى من البيئة الجرثومية للبلعوم الأنفي، وذلك بسبب انغلاق الفوهة البلعومية للنفير، ومن ثمّ تكتسب الأذن الوسطى مناعة طبيعية.

1-3-3 فيزيولوجيا الأذن الداخلية:

1) الجهاز المستقبل للصوت :

يبدأ الصوت كموجات ضغط هوائي، التي تسبب اهتزازاً في غشاء الطبل. تُنقل الاهتزازات إلى الأذن الباطنة عبر سلسلة العظيمات التي تتحرك كالمكبس. ينجم عن هذه الحركة موجات ضغط ضمن السوائل التي تملأ الحلزون، يقوم الحلزون بدوره بتحويل موجات الضغط هذه إلى فاعلية كهربائية ضمن العصب السمعي الذي ينقل المعلومات إلى الدماغ. يملأ اللمف الباطن القناة الحلزونية. تدور القناة الحلزونية 35مم من قاعدة الحلزون وحتى ذروته، تتغير صفات كثير

من البنى الخلوية – خصوصاً على مستوى عضو كورتي– فيما يتعلق بالحجم و الكتلة والصلابة من قاعدة الحلزون حتى ذروته. يسبب ذلك رنيناً ميكانيكياً، إذ إن موجات الضغط الناجمة عن صوت ذي تواتر عالٍ تسبب الاهتزاز عند قاعدة الحلزون في حين أن الأصوات ذات التواتر المنخفض تسبب الاهتزاز عند النهاية القمية للحلزون، وبذلك فإن الأذن الداخلية تؤدي دور تحليل ميكانيكي للتواترات المختلفة.

ترد ألياف العصب السمعي الملامسة للخلايا المشعرة على الوسائط العصبية بإنتاج كمون عمل، الذي ينتشر على طول الألياف العصبية ليصل إلى الدماغ خلال عدة أجزاء مئوية من الثانية. يجري فك تشفير أنماط الفاعلية الكهربائية عبر ألياف العصب السمعي (البالغة 40000) بوساطة الدماغ وهذا ما ينجم عنه الإحساس بالسمع.

تؤدي الخلايا المشعرة الداخلية دور محولات صغيرة للطاقة الميكانيكية إلى طاقة كهربائية. أما الخلايا المشعرة الخارجية فهيمضخمات صغيرة تزيد من الاهتزاز الميكانيكي لعضو كورتي.

2) **فيزيولوجيا الدهليز :**

يحدث التوازن عادةً نتيجة منعكسات عصبية تجعل البدن في وضعية تحميه من السقوط. ترد المعلومات عن وضعية أجزاء الجسم إلى الجملة العصبية المركزية بثلاث طرق هي: العين والأذن والحس العميق. الأذن تعطي معلومات عن وضعية الرأس في الحركة والسكون بما فيها من أقنية نصف دائرية وقريبة.

تتنبه القناة نصف الدائرية في بداية الدوران وفي نهايته؛ أي عند وجود تسارع زاوي Angular Acceleration إيجابي أو سلبي. تحوي القريبة لطخة، تسمى لطخة القريبة Macula Utriculi فيها المنطقة الحساسة، وهي تتنبه عند وجود تسارع خطي إيجابي أو سلبي، وإن القريبة تتأثر بالميل الطفيف للرأس أيضاً. أما وظيفة الكيس فهي غير محددة.

3) فيزيولوجيا السمع (نقص السمع والطنين)

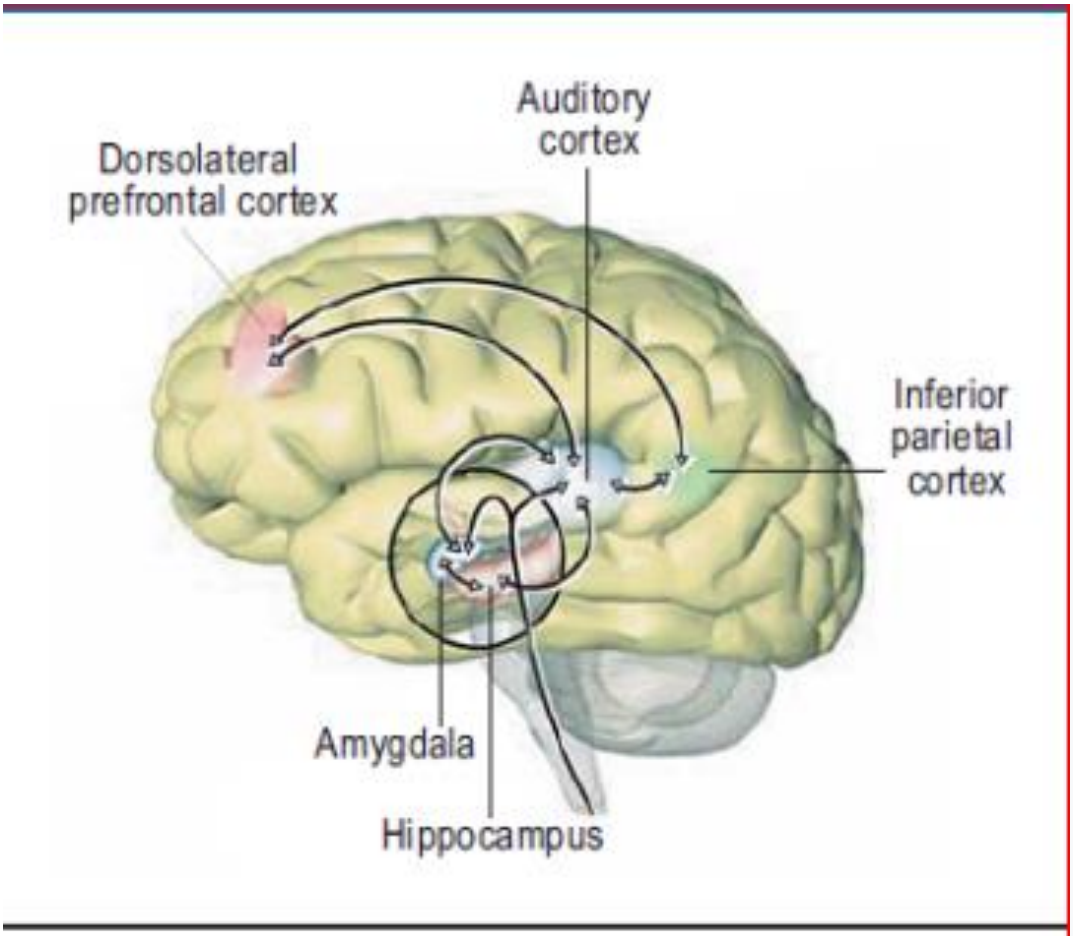
تعتمد عملية السمع (وهي عملية دقيقة) على سلسلة معقدة من البنى والوصلات بين الأذن والدماغ. إن أكثر الأعراض المرافقة لطنين الأذن الشخصي شيوعاً هو نقص السمع، وهذا الارتباط بين ضعف السمع بالترددات العالية وطنين الأذن قد يؤخذ دليلاً على أن القوقعة هي مصدر طنين الأذن وأصله، ولكن معظم الأبحاث الحديثة تؤكد أهمية المسارات السمعية المركزية في كل من بدء طنين الأذن الحسّي العصبي واستمراره(Atik 2014, Lan, Chen et al. 2022) (Khedr, Ahmed et al. 2010).

تقليديا، كان الاعتقاد السائد أن طنين الأذن يمكن أن يظهر مع وجود جهاز سمعي محيطي يعمل بشكل مثالي، ولكن في الآونة الأخيرة قد حدث جدل حول تعريف السمع الطبيعي لأن كثيراً من الخلايا المشعرة في القوقعة تكون قد تضررت قبل تأكيد فقدان السمع الواضح باستخدام تخطيط السمع بالنغمة الصافية التقليدي؛ علاوة على ذلك، هناك دليل على أن المرضى الذين يعانون من طنين الأذن قد يظهرون فقدان السمع بترددات أعلى بكثير من الترددات التقليدية باستخدام الطرق المعيارية (Shargorodsky, Curhan et al. 2010). وعلى العكس من ذلك، يمكن أن يوجد طنين الأذن حتى وإن كان الطريق السمعي المحيطي قد دُمّر بالكامل أو قُطِّعت الوصلات العصبية بين الأذن والدماغ، كما يمكن رؤيته بعد الجراحة على بعض أشكال ورم العصب الدهليزي (شوانوما) (Moller 2007)؛ إضافة إلى ذلك، فإن الضرر الذي يلحق بالجهاز السمعي لا يسبب طنين الأذن تلقائيًا؛ فعلى الرغم من أن فقدان السمع الناجم عن الضجيج يزيد من احتمالية إصابة شخص ما بطنين الأذن، فإن غالبية الأشخاص الذين يعانون من تلف قوقعة الأذن التالي للتعرض للضوضاء لا يعانون من طنين الأذن. جمعت هذه الملاحظات معًا في مفهوم يميز بين الموقع الذي يحدث فيه توليد إشارة

طنين أولية (داخل الجهاز السمعي المحيطي أو المركزي)، ومن ثمّ الآلية السمعية المركزية اللاحقة التي بوساطتها يُساء فهم هذه الإشارة على أنه صوت.

يطلق على النقطة المكانية التي يحدث عندها إطلاق الإشارة الأولية وإشعالها اسم موقع الإطلاق (Fire Site)، ويطلق على الآليات المركزية التي تلي ذلك بالترقية (Atik 2014).

إن الحوادث المرضية التي تخلق موقع الإطلاق لا تولد طنين الأذن حتما – في حين أنه يجب أن تكون الترقية المركزية موجودة أيضًا. هذه النظرية لها أهمية سريرية في أنه، إذا استمر الانزعاج من طنين الأذن عن طريق مسارات السمع المركزية فإنه من العبث محاولة تصحيح الإمراضية السمعية المحيطية (الشكل5) (De Ridder, Vanneste et al. 2011).



الشكل 5– الشبكات العصبونية والتبدلات المركزية في طنين الأذن المزمن.
(الحصين، اللوزة، القشر الجداري السفلي، القشر السمعي والقشر أمام الجبهي PFC)
modified from De Ridder et al., 2011a gray

2- طنين الأذن Definition

2-1 تعريف وتصنيف

2-1-1 تعريف طنين الأذن: مصطلح طنين الأذن مشتق من الفعل اللاتيني (tinnier to ring) ، ويعرف بأنه سماع الشخص لصوت بشكل رنين، صفير، هدير، أو قرع كضربات الآلة الكاتبة من دون أن يكون هناك منبه صوتي خارجي (Atik 2014). يختلف إدراك الطنين من شخص لآخر؛ إذ يمكن أن يسمع المريض هذا الصوت في الأذن (طنين أذني)، أو في الرأس (طنين دماغي)، أو خارج الرأس (طنين خارجي)، وهو ينجم عن فشل في الجهاز السمعي auditory system (المركزي والمحيطي) بما في ذلك التشويش السمعي بالصوت(Husain, Gander et al. 2018). يجب تمييز الطنين عن اضطرابات السمع الأخرى مثل احتداد الصوت (Hyperacusis)، ورهاب الصوت (Phonophobia)، أو توهم سماع أصوات كما في الأمراض النفسية كالفصام.

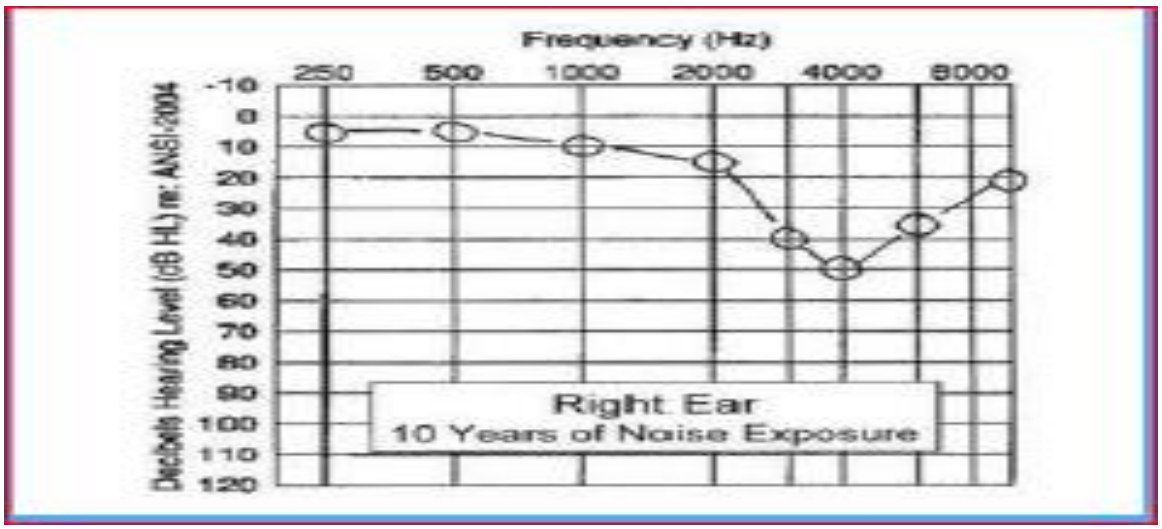
2-1-2 **تصنيف طنين الأذن:**

هناك تصنيفات كثيرة يختلف بعضها عن بعض حسب المعايير المتبعة (تشريحية، فيزيولوجية أو سريرية..). اعتُمِد في هذه الدراسة تصنيف تبناه الباحث Ogawa وزملاؤه (Ogawa, Sato et al. 2020) فقد صنّفوا طنين الأذن إلى نمطين: طنين موضوعي وطنين شخصي؛ طنين الأذن الموضوعي نادر الحدوث ويتميز بأن الصوت حقيقي يمكن للفاحص سماعه، وينشأ من نشاط بيولوجي داخلي من التراكيب والبنى حول الطريق السمعي أو من وجود اضطراب فيه (مثل تشنج عضلات الأذن الوسطى أو نبضات الأوعية الدموية ...).

يتميز هذا النمط بأنه يزول بمعالجة السبب كما أنه لا يزول بالنوم أو بإعطاء المنومات.

طنين الأذن الشخصي أكثر شيوعاً ويتميز بأن الصوت المسموع وهمي لا يسمعه الفاحص، وله نمطان أيضاً: النمط الأول هو النمط التوصيلي (النقلي) الذي ينشأ من الأذن الظاهرة، غشاء الطبل، الأذن الوسطى أو البنى المحيطة بها، والنمط الآخر يسمى طنين الأذن الحسّي العصبي، وهو موضوع الدراسة الحالية يبدأ في القوقعة وينتهي بارتكاس قشر الدماغ.

آلية حدوث النمط الأخير من طنين الأذن غير معروفة تماماً، ولكنها تترافق مع أذية في البنى الحسّية العصبية في الطريق السمعي الممتد من القوقعة إلى قشر الدماغ.



الشكل (6): تخطيط سمع بالنغمة الصافية يظهر حالة نقص سمع حسّي عصبي بالتواترات العالية بسبب التعرض للضجيج مدةً طويلة. نلحظ هبوط الطريق الهوائي والعظمي عند التواتر 4000 هرتز.

تنجم الأذية المتعلقة بالطنين الحسّي العصبي عن عوامل عديدة مثل: الضجيج أو الرض الصوتي، والانسمام الدوائي (كالأسبيرين والكينين وبعض الصادات ومضادات السرطان)، والشيخوخة، وداء منيير والأورام مثل: أورام الزاوية الجسرية المخيخية، وأورام العصب السمعي. يلاحظ في هذا النمط من طنين الأذن أن تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية (PTA) Audiogram يُظهر نقصاً في السمع من النمط الحسّي العصبي، وقد يكون السمع طبيعياً.

2-1-3 خصائص الطنين الإدراكية:

يختلف إدراك المرضى للطنين من مريض لآخر، فبعضهم (50%) يشعر بأن الطنين

يأتي من الأذن(طنين أذني)، وهذا يشير إلى أن طنين الأذن قد ينشأ من الأذن الداخلية (القوقعة)، في حين أفاد آخرون بأن الصوت الوهمي يقع داخل الرأس(طنين الأذن المخي) وهذا يشير إلى احتمال وجود أصل مركزي، كما يخبر بعض المرضى بأن الصوت الوهمي قادم من خارج الرأس. طنين الأذن ثنائي الجانب يقدّر ب60% من الحالات وبقية الحالات يكون طنين الأذن فيها أحادي الجانب (30%) أو مركزي (10%)(Khedr, Ahmed et al. 2010).

2-2 الانتشار:

طنين الأذن حالة طبية شائعة بشكل لا يصدق، فهو يؤثر في 10-25% من **السكان** عموماً. يعاني معظم الأفراد من وقت لآخر من طنين عابر يستمر ثوان أو دقائق. ومع ذلك يعاني بعضهم من طنين طويل الأمد يمكن أن يستمر مدى الحياة. يتراوح انتشار طنين الأذن المزعج والمنهك الذي يؤثر سلباً في التركيز والعمل ونوعية العيش والنوم من 1-3% من السكان (Biswas and Hall 2021)، وهذا النوع يحتاج إلى علاج أو استشارة طبية.

قُدّرت تكلفة علاجات طنين الأذن حسب إحصائيات الولايات المتحدة في عام 2005 بحوالي 250 مليون دولار (Vio and Holme 2005)، كما صنفت إدارة المحاربين القدامى طنين الأذن على أنه ثاني أكثر الإعاقات ذات الصلة بالخدمات انتشاراً. أدى التأثير الاقتصادي لهذا الاضطراب المسبب للإعاقة إضافة إلى العدد المتزايد من الأفراد المعرضين للضوضاء، والأفراد المسنين المصابين بطنين الأذن إلى تجدّد الاهتمام بالعثور على مركبات علاجية يمكنها السيطرة على طنين الأذن أو تخفيفه.

1) **الانتشار حسب الجنس:**

يحدث طنين الأذن بشكل متساوٍ تقريباً بين الذكور والإناث، ظهر ذلك في كثير من

الدراسات (Shargorodsky, Curhan et al. 2010)، على الرغم من أن بعض الدراسات لا تؤيد ذلك. (Cederroth and Schlee 2022).

2) الانتشار حسب الفئات العمرية:

يصيب طنين الأذن **الفئات العمرية** كلها، ولكن، وكما هو الحال مع معظم الاضطرابات، يزداد انتشار طنين الأذن مع تقدم العمر، ويبلغ ذروته بعمر الخمسينات (الإحصائيات تختلف من بلد لآخر) لكنه نادراً ما يصيب الأطفال. يرتبط طنين الأذن عند الأفراد الأصغر سناً بالتعرض للضجيج والضوضاء، أما عند الأفراد الأكبر سناً فيرتبط بنقص السمع الشيخي أو بالانسمام ولاسيما الانسمام الدوائي (الأدوية السامة للأذن مثل الأسبرين والمدرات وبعض الصادات).

3)الانتشار حسب القدرة السمعية:

يزداد انتشار طنين الأذن طردياً مع درجة نقص السمع المرتبط بالعمر أو فقدانه (Konig, Schaette et al. 2006) (Jain, Cherian et al. 2021). هذه النظرية ليست ثابتة دائماً؛ فهناك كثير من الأشخاص المصابين بفقدان السمع ولا يعانون من طنين الاذن، كذلك، يعاني بعض الأفراد ذوي السمع الطبيعي من طنين الأذن، علماً أن تعريف السمع الطبيعي قد يكون مضللاً؛ لأن معظم اختبارات السمع تُجرى فقط ضمن مجال يحتوي ثمانية تواترات من 125 إلى 8000 هرتز. يمكن أن نتصور أن المصنفين بسمع طبيعي قد يعانون في الواقع من ضعف سمع لم يُكتشف ضمن المجال السابق أو بين التواتر 2000 والتواتر 8000 هرتز بوجود اضطرابات سمعية لا تُكتشف بوساطة مخطط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية (Guest, Munro et al. 2017).

2-3 المسببات Etiology: توجد أسباب عدة لطنين الأذن الذاتي (الشخصي)، لكن السبب الأكثر شيوعًا لطنين الأذن الشخصي هو الرض الصوتي. مثلاً، يفقد العامل الذي يعمل في الضجيج ينقص السمع عند التواتر 4000 هرتز، ومن ثمّ يسمع صوتًا مشابهًا للنغمة 4000. فقد ينجم للطنين الشخصي من أسباب أذنية (نقص السمع، داء منيير، ورم العصب السمعي)، أو سمية دوائية أو من بعض الأمراض العصبية (التصلب المتعدد..)، والأمراض الاستقلابية والأسباب النفسية. للطنين الموضوعي أسباب وعائية، عصبية أو نفاذية نفير أوستاش.

- الجدول الآتي يلخص بعض الأسباب المختارة:

الجدول 1- أسباب مختارة لطنين الأذن (النمط الشخصي والنمط الموضوعي).

أسباب طنين الأذن الذاتي (الحسّي العصبي):
1) منشأ الأذن: نقص السمع ، مرض مينيير، أورام العصب السمعي
2) الأدوية أو المواد السامة للأذن
3) الجهاز العصبي: تصلب متعدد، إصابة رضية في الرأس.
4) استقلابي: اضطراب الغدة الدرقية ، فرط شحميات الدم، الداء السكري..
5) نقص فيتامين ب12.
6) نفسي المنشأ: الاكتئاب، القلق، الألم العضلي الليفي
أسباب طنين الأذن الموضوعي:
1) الأوعية الدموية: لغط الشرايين، الهمهمة الوريدية
2) التشوه الشرياني الوريدي وأورام الأوعية الدموية
3) العضلية: رمع العضلات الحنكية، تشنّج عضلة الركابة مجهول السبب
4) نفاذية قناة اوستاش (الأنبوب الأذني البلعومي)

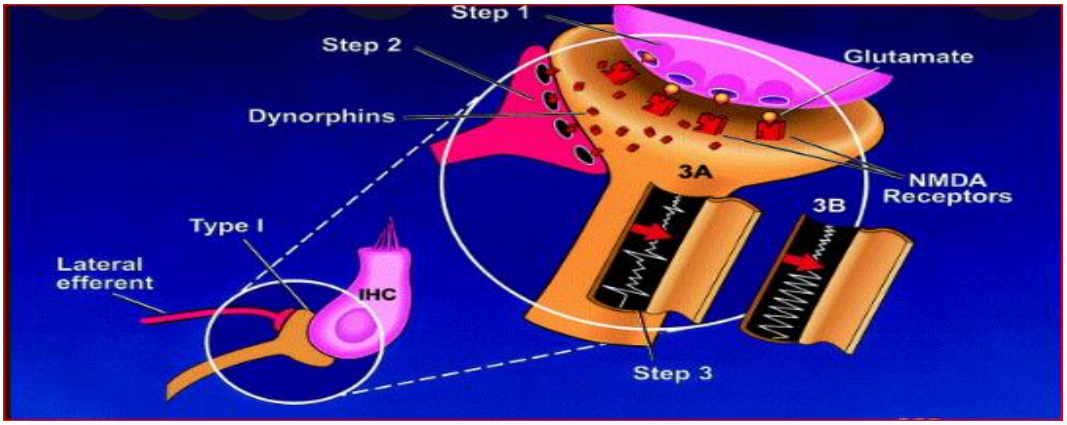
4-2 آليات الطنين:

1-4-2 التفسير البيولوجي للطنين:

أ- الآليات المحيطية:

1) **أذية الخلايا المشعرة في القوقعة:** لقد ثبت أن الخلايا المشعرة الخارجية أكثر عرضة للإصابة والتلف من الخلايا المشعرة الداخلية بتأثير عوامل معينة بما في ذلك الضوضاء والمضادات الحيوية (الأمينوغليكوزيد). لقد أُقترح أنه في المناطق التي تضررت فيها الخلايا المشعرة الخارجية وبقيت الخلايا المشعرة الداخلية سليمة، فإن الغشاء الساتر لن يبقى مدعوماً لمدة أطول بالخلايا المشعرة الخارجية، ويمكن أن يتدلّى نحو الخلايا الشعرة الداخلية وهذا يؤدي إلى إزالة الاستقطاب (Singer, Zuccotti et al. 2013)
2) **ضعف قناة الكالسيوم:** الكالسيوم عنصر أساسي لكثير من وظائف الخلايا المشعرة الداخلية والخارجية في القوقعة. تؤثر بعض الأدوية التي تسبب طنين الأذن (مثل الساليسيلات والكينين) في مستويات الكالسيوم داخل الخلايا، كما تؤثر الضوضاء والضجيج أيضًا في تركيز الكالسيوم داخل الخلايا، لذلك أُقترح أن تغيّر تدفق الكالسيوم قد يكون له علاقة في إطلاق (بدء) طنين الأذن (Davies, Knox et al. 1994)، (Chen, Chen et al. 2021)
3) **مستقبلات الغلوتامات:** الجلوتامات هي الناقل العصبي الرئيسي المنبه (المحفز) في الجهاز السمعي (الشكل7) وهناك كثير من المجموعات الفرعية لمستقبلات الغلوتامات (أربعة من 7 جينات). هناك مجموعات من مستقبلات الغلوتامات (مستقبلات NMDA) في ألياف العصب السمعي، وعلى الرغم من أن وظيفتها

لا تزال تخضع لبعض التكهنات فقد لوحظ أن الحصار الدوائي المفروض على مستقبلات NMDA يمكن أن يفيد وقائيًا ضد طنين الأذن الناجم عن كل من الساليسيلات وعن الضوضاء في النماذج الحيوانية (Bing, Lee et al. 2015).



الشكل 7– التفسير الكيميائي الحيوي للطنين ودور مستقبلات NMDA على مستوى الخلايا المشعرة الداخلية. تكبير للمشبك بين الخلية المشعرة الداخلية والليف العصبي الوارد الجانبي.

ب–الآليات المركزية:

1) زيادة الإطلاق firing العفوي:

هناك دائمًا درجة معينة من النشاط الكهربائي في النظام السمعي حتى في حالة عدم وجود إدخال صوتي على الاذن. يؤدي تلف (القوقعة) في الأذن الداخلية إلى انخفاض النشاط في العصب السمعي الذي بدوره ينظم العمليات المثبطة في المراكز السمعية العليا، ومن ثمّ قد يزداد احتمال فرط النشاط التلقائي في القشرة السمعية الذي يمكن إدراكه كطنين في الأذن (Guitton 2012).

2) زيادة التزامن العصبي المركزي:

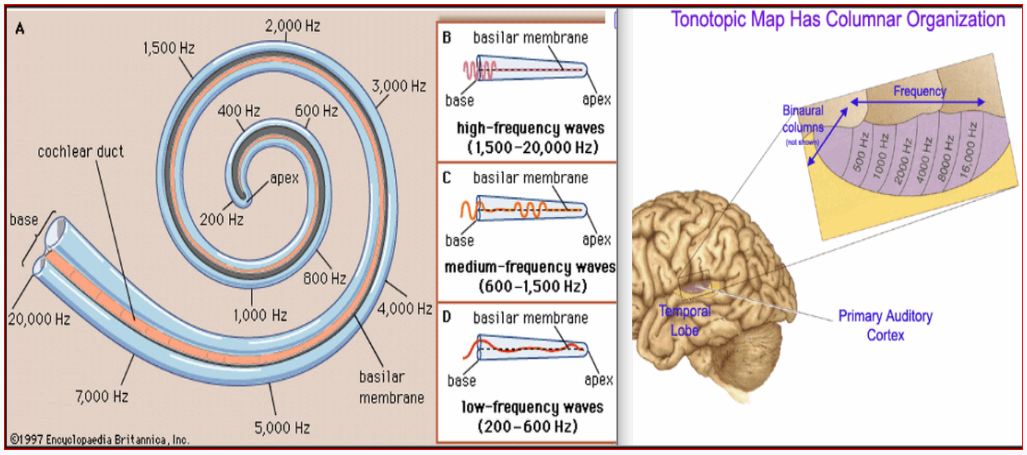
عادة ما يكون النشاط العصبي العفوي (التلقائي) في القشرة السمعية عشوائياً، وعندما يصبح هذا النشاط متزامنًا فهذا يشير إلى وجود صوت. إذا كان الجهاز السمعي المحيطي تالفاً فإن النشاط القشري التلقائي يميل إلى أن يصبح أكثر تزامنًا ومن ثمّ يمكن ان يحدث طنين

الأذن (Seki and Eggermont 2003) (Guitton 2012).

3) إعادة تنظيم الخريطة السمعية القشرية:

يجري تنظيم الجهاز السمعي بشكل مكاني حسب النغمات الصوتية من القوقعة إلى القشرة Tonotopical Organization، البنى داخل الجهاز السمعي التي تعالِج ترددات الصوت المجاورة تقع بجانب بعضها ببعض.

عندما يتأذى الجهاز السمعي المحيطي فإن أحد المتغيرات التي لوحظت في القشرة السمعية هو أن الخلايا العصبية التي تلقت مدخلات من أجزاء تعرضت للتلف في القوقعة، تنضبط إلى أقرب منطقة مجاورة لا تزال نشيطة لإدخال التردد. ينتج عن هذا حضور وتجسيد زائد من التواترات للمناطق المجاورة للمنطقة المتضررة وزيادة النشاط العصبي عند تلك الترددات (Eggermont and Komiya 2000). الشكل(8).

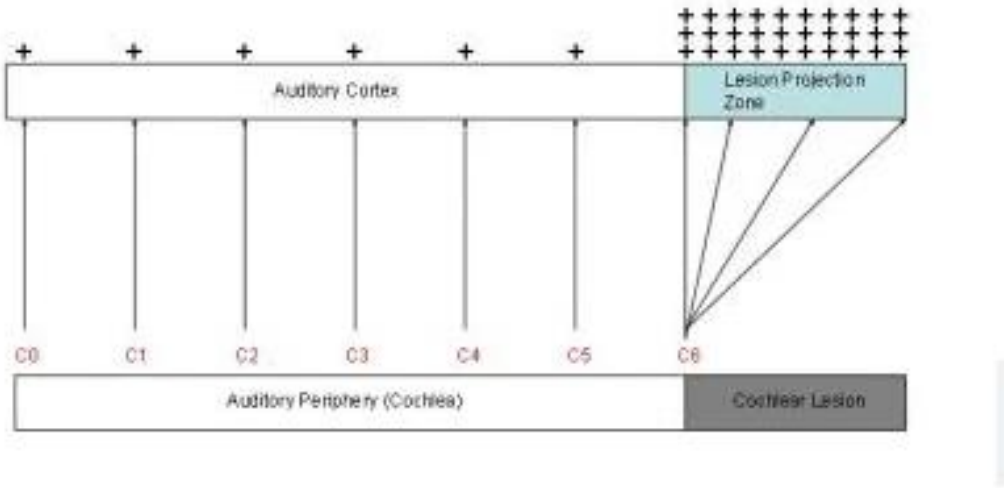


الشكل8– شكل القوقعة المنظمة مكانياً tonotopically organized cochlea ويفسر المدى الذي يمكن أن يصل إليه مسرى وحيد معين، والتواتر الذي يمكن أن يصله بين القوقعة و القشر. كل صوت بتواتر محدد ينبه منطقة ZONE محددة من القوقعة، ومنها تنتقل الإشارة العصبية إلى منطقة محددة في القشر الدماغي. (Eggermont and Komiya 2000)

الفهم البيولوجي الحالي لطنين الأذن

تقلّل جميع أشكال تلف القوقعة تقريبًا المخرجات العصبية من القوقعة التي تُرسل إلى الجهاز السمعي المركزي. يُترجم هذا الناتج المنخفض واكتشافه بسهولة على أنه انخفاض في سعة كمونات عمل العصب السمعي.

يتسبب تلف القوقعة نتيجة الضوضاء في البداية إلى انخفاض معدلات التفريغ التلقائي في النواة القوقعية ومع ذلك، فإن الخلايا العصبية في الجزء الظهري من نواة القوقعة (DCN) تستجيب عن طريق زيادة (تنظيم) النشاط العصبي التلقائي والمثير للصوت بدءًا من سبعة أيام تقريبًا بعد تلف القوقعة (Heeringa, Agterberg et al. 2014)، (Munguia, Pienkowski et al. 2013). يُعتقد أن هذا التنظيم الإضافي في النشاط التلقائي ناتج عن التغيير في التوازن الطبيعي بين النقل العصبي المنبه والمثبط الناجمين عن فقدان التثبيط (إزالة التثبيط)، وهذا ما يؤدي إلى زيادة معدل الإطلاق. تحدث هذه التغييرات بسبب تغييرات اللدونة (Plasticity) في الجهاز العصبي المركزي (CNS) بناءً على فقدان مدخلات الجهاز السمعي المركزي بسبب التلف (Brozoski, Wisner et al. 2012). في الأساس، يمكن أن تؤدي الأذية في القوقعة وانخفاض نشاط العصب السمعي إلى زيادة أو/ وانفجار النشاط العصبي استجابة للتغيرات التعويضية اللدونية Plasticity في البنى السمعية المركزية التي تحاول استعادة التوازن (Moller 2007). انظر الشكل أدناه.



الشكل9- ألية طنين الأذن: الارتكاس الدماغي للأذية القوقعية. يوجد ظاهرتان في قشر الدماغ تترافقان مع الأذية المحيطية: 1) فرط نشاط في منطقة الإسقاط المتأذية LPZ 2) وزيادة التمثيل القشري في التواترات جانب الأذية (هنا C6) في منطقة الإسقاط للأذية. المصدر Medscape

2-4-2-التفسير الفيزيولوجي النفسي والعصبي لطنين الأذن:

بدلاً من التركيز على الأساس البيولوجي لطنين الأذن، يفضل كثير من الأطباء عرض العوامل الوظيفية المسببة له. بعضها، يشكل الأساس لعلاجات طنين الأذن المستعملة في الوقت الحاضر وهي:

أ-**الأساس الوظيفي لطنين الأذن:** في عام 1991 رأى الباحث Hallam وزملاؤه أن طنين الأذن يعود في جزء منه إلى الفيزيولوجية العصبية لطنين الأذن، وتتمثل بالتغير في النشاط داخل الجهاز الحوفي والنظام الشبكي والجهاز العصبي اللاإرادي (McKenna, Hallam et al. 1991)، وهذا النمط يستخدم لإنتاج تطبيقات سريرية عدة أصبحت معروفة مثل "العلاج بإعادة التدريب على طنين الأذن (TRT) وتعديل طنين الأذن (Ogawa, Sato et al. 2020)، وعلى مدى العقدين الماضيين أصبح من الواضح أن طنين الأذن يمكن أن يتأثر بمحفزات من خارج الجهاز السمعي (Park, Kim et al. 2020):

1)-النموذج البيولوجي النفسي الاجتماعي من الصحة والمرض: يضع النموذج

البيولوجي النفسي الاجتماعي الصحةَ والمرضَ في سياق التأثيرات النفسية والاجتماعية التي تؤثر في الفرد، جنبًا إلى جنب مع بيولوجيته. تقدم هذه المقاربة أساسًا نظريًا لتخصصات متعددة في تدبير طنين الأذن، وهي تفسر كيف تؤثر العوامل النفسية والاجتماعية في سلوكية الفرد استجابة لطنين الأذن، والتي تؤثر بدورها في صحتهم ورفاهيتهم (McComb, Qian et al. 2006) (Niemann, Brueggemann et al. 2020). إن هدف تدبير طنين الأذن أصبح تحسّين نوعية العيش للمريض وليس الشفاء منه. (Langenbach, Olderog et al. 2005) (Ausland, Engdahl et al. 2021).

2)- **المتغيرات المعرفية المتعلقة بطنين الأذن:** يشكو المرضى الذين ينزعجون من طنين الأذن عادةً من ضائقة عاطفية وأرق ومشكلات مستمرة في التركيز والأداء المعرفي. بمرور الوقت، هذه الصعوبات لها عواقب أوسع، وتعطل جوانب الحياة اليومية الأخرى مثل النوم. وقد يكون هناك أيضاً عوامل نفسية واجتماعية مؤهبة تجعل الشدة المرتبطة بطنين الأذن نتيجة أكثر وقوعاً، مثل: السمات الشخصية، والحالة العاطفية، والأمراض النفسية، والأسلوب المعرفي. (Hall, Hibbert et al. 2021). (Thompson, Hall et al. 2017). وفي طنين الأذن، من المهم من أجل العناية الكاملة بالمريض التوجه نحو تحسّين أفضل لتصورات المرض:

إن الموضوعات الأكثر شيوعاً في **تفكير مرضى** طنين الأذن المزعج هي اليأس وفقدان المتعة، إضافةً إلى الرغبة في الهدوء (Cima, Maes et al. 2012) . يرتبط الانزعاج الأشد من طنين الأذن مع المزيد من الأفكار غير المفيدة عن طنين الأذن (Pasahow 2009) كالاعتقاد بأن طنين الأذن سيؤدي إلى عواقب وخيمة (Prestes and Daniela 2009).

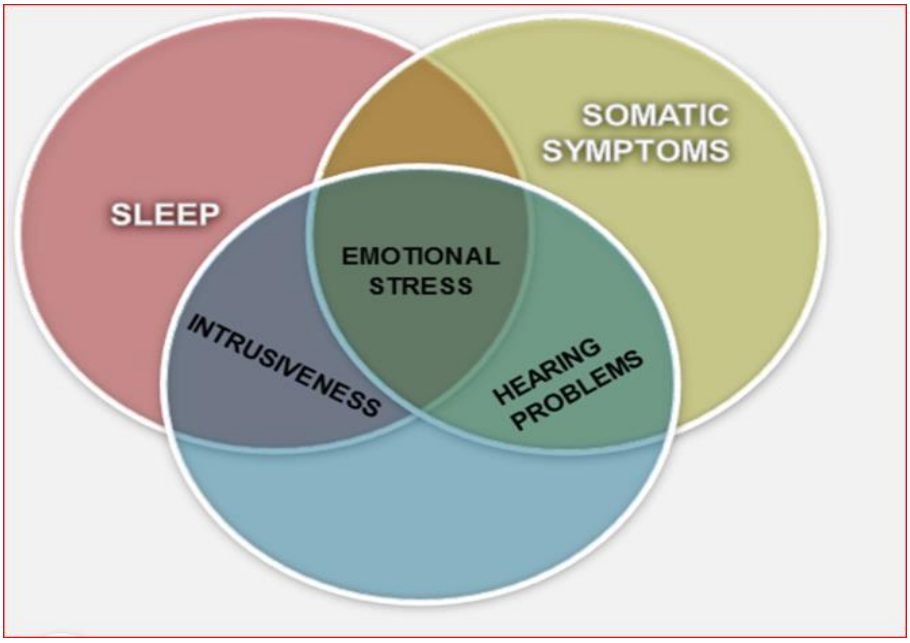
إن الأطباء لديهم مسؤولية البقاء على دراية باسهامهم في هذا السياق النفسي والاجتماعي؛ إذ إن

المرضى سيستفيدون من التقييم الواقعي المتفائل لطنين الأذن، وهذا يؤدي إلى تصورات أكثر فائدة للمرض، وربما تقليل الضيق، أكثر من التركيز على الجانب البيولوجي لطنين الأذن لتمكين المريض من التكيف والتأقلم.

ب)الاستجابات السلوكية لطنين الأذن: تشير دراسات استراتيجيات **التأقلم** التي يستخدمها مرضى طنين الأذن إلى أن كلّاً من استراتيجيات تجنب المواجهة وأنماط التأقلم النشطة تزيد من تفاقم طنين الأذن. لقد وُجد أن سلوك التجنب في محاولة لتقليل طنين الأذن أو إيقافه كان له دور كبير في زيادة القلق، وطنين الأذن، والإعاقة من طنين الأذن.

ج) **للطنين المزمن المزعج آثار واسعة على حياة المريض:** فهو يؤثر في القدرة على التركيز والانتباه، ويؤثر في علاقاته الأسرية، وقد يحدث اضطرابات في النوم :

1) **مشكلات التركيز/ الانتباه:** يشكو كثير من مرضى طنين الأذن من صعوبات في التركيز أو الانتباه الذي ينسبونه إلى طنين الأذن. يوجد بحث يشير إلى وجود علاقة بين طنين الأذن وقصور العملية المعرفية (Cima, Maes et al. 2012).
2) **الأسرة والعلاقات:** قد تكون الطريقة التي يستجيب بها المريض لطنين الأذن متأثرة بالضغوط في العلاقات الشخصية، كما أن استجابة الأشخاص الآخرين المحيطين بالمريض يمكن أيضًا أن يكون لها تأثير في مستوى التأقلم (Langenbach, Olderog et al. 2005).



الشكل 10– تأثير العوامل المختلفة في درجة الانزعاج من طنين الأذن. المصدر Researchgate.net

3) النوم:

يعد اضطراب النوم أحد أكثر شكاوى طنين الأذن شيوعًا فهو يصل إلى 71٪ من مرضى طنين الأذن، وتميل مشكلات النوم إلى أن تكون مرتبطة تماماً بالانزعاج من طنين الأذن، ويعد تحسن النوم مؤشراً مهماً لتحسن الحالة العصابية المرافقة، ومن ثمّ الانزعاج من طنين الأذن (Hebert, Fullum et al. 2011). على الرغم من أن العلاقة السببية غير واضحة، فإن الأرق ليس نتيجة حتمية لطنين الأذن، وقد يكون القلق المرافق لطنين الأذن هو الذي يسبب مشكلات النوم أكثر من طنين الأذن بحد ذاته.

2-5 التشخيص: الجدول (2).

2-5-1 القصة المرضية

الخطوة الأولى والمهمة في التشخيص تتضمن قصة مرضية دقيقة يُستجوب المريض فيها عن النقاط الآتية:

1) درجة الانزعاج حسب مقياس (THI)
2) علو الصوت
3) الأعراض الأذنية المرافقة كالدوار ونقص السمع...
4) طنين الأذن: ثابت/متقطع
5) العوامل الملطفة / العوامل المفاقمة
6) نمط البدء (مفاجئ/ مترقي)
7) القصة العائلية والمهنة
8) التأثير في المريض: اضطرابات النوم..
9) الأمراض التي رافقت بدء الطنين: رضوض الرأس، استعمال أدوية، إنتانات....

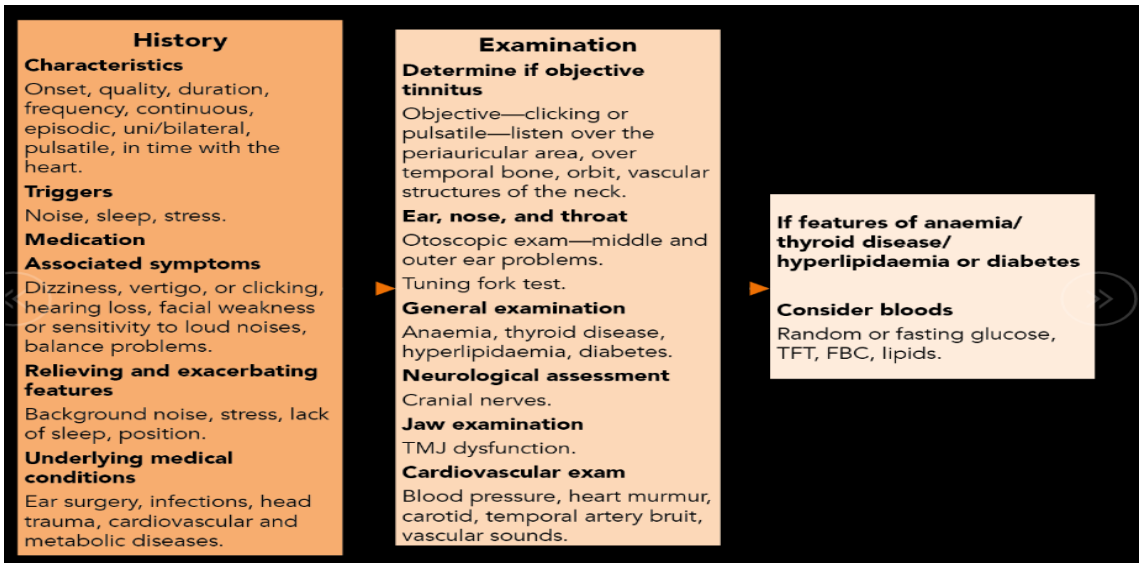
2-5-2 الفحص السريري ويشتمل على:

1) فحص سريري عام.
2) فحص عصبي كامل بما فيه الأعصاب القحفية.
3) فحص كامل للرأس والعنق والأذن والأنف البلعوم، والمفصل الصدغي الفكي السفلي.
4) فحص بمنظار الأذن.
5) اختبارات الرنانات.
6) الإصغاء للبحث عن نفخة أو صوت في الأذن و الحجاج
7) مناورات إنقاص الهمهمة الوريدية (ضغط خفيف على العنق، مناورة فالسالفا، تدوير الرأس).

2-5-3 التصوير Image: لنفي الأسباب الوعائية والعضلية والورمية (شوانوم العصب السمعي) للطنين: قد نلجأ للتصوير بالرنين المغناطيسي(MRI)، التصوير الطبقي المحوسب (CT)، أو التصوير الوعائي Angiography.

2-5-4 الدراسة المخبرية: وتشمل التحاليل الآتية: الخضاب، سكر دم صائم، الشحوم والكولسترول، الوظيفة الدرقية، TFT ,FBC

الجدول2 – مقاربة طنين الأذن سريرياً: القصة السريرية, الفحص السريري والاستقصاءات



2-5-5 تقييم القدرة السمعية: يشمل **اختبارات السمع الرئيسية** الآتية:

1) **اختبار تمييز الكلام.** يسمى أحياناً تخطيط سمع الكلام

2) **تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية:** اختبار شخصي يقيس العتبة السمعية للمريض بإعطاء أصوات متعددة مختلفة من حيث التواتر(يقاس بالهرتز) والشدّة (تقاس بالديسيبل).

3) **مخطط الطبلة (المعاوقة السمعية):** اختبار موضوعي يقيس عمل الأذن الوسطى.

4)-**اختبار منعكس الركابة (الصوتي):** اختبار موضوعي يقيس تقلص عضلات الأذن الوسطى استجابة للأصوات العالية.

5) **اختبار البث السمعي (الصوتي):** استخدام ميكروفونات حساسة للغاية لقياس موضوعي لحركة الخلايا المشعرة داخل الأذن الداخلية.

6) **تخطيط جذع الدماغ الكهربائي ABR**

2-6 تقييم الطنين

2-6-1 تقييم الطنين سمعياً:

يعدّ طنين الأذن حالة شخصية ذاتية عموماً، ومع ذلك فهناك طرق سريرية نستطيع من خلالها تقييم الطنين وقياسه من حيث الشدة ودرجة تأثيره في المريض؛ إذ إن الخطوة الأولى في علاج طنين الأذن تتمثل بالتشخيص المناسب وقياس طنين الأذن. وهذه بعض الاختبارات التي يمكن لمختصي السمعيات إجراؤها لتقييم طنين الأذن:

1)-مطابقة صوت طنين الأذن: عرض أصوات طنين الأذن الشائعة للمرضى، لمساعدتهم على تحديد إدراكهم المحدد لطنين الأذن، إذ يقوم اختصاصي السمعيات بضبط طبقة الصوت وطبقة أصوات متعددة لإعادة إنشاء صوت مشابه تماماً لطنين الأذن. توفر مطابقة الصوت أساسًا مهمًا لعلاجات الطنين اللاحقة، والتي غالبًا ما يجري تخصيصها لكل مريض.

2)-الحد الأدنى لمستوى التشويش: الشدة التي تشوش فيه ضوضاء النطاق الضيق الخارجي تحدد إدراك طنين الأذن.

3)- مستوى الانزعاج من ارتفاع الصوت: الشدة التي يصبح عندها الصوت الخارجي غير مريح أو مؤلم لمريض طنين الأذن. يحدد هذا القياس جدوى العلاج الصوتي، و التشويش، والمعينات السمعية كعلاجات محتملة لطنين الأذن. إن تحديد مستويات الانزعاج من علو الصوت مهم خصوصاً للمرضى الذين يعانون من حساسية شديدة للضوضاء.

2-6-2 اختبارات لقياس عبء طنين الأذن:

لا يؤثر طنين الأذن في القدرة السمعية فحسب؛ بل قد يسبب سلسلة من العواقب العقلية والمعرفية والجسدية السلبية. هناك أنواع عدة من اختبارات قياس عبء طنين الأذن، ولكن جميع

هذه الاختبارات تعمل عن طريق قياس رد فعل المريض الشخصي تجاه طنين الأذن، وأهمها المقياس البصري التناظري:

1) **المقاييس البصرية التناظرية Visual Analogue Scale:**

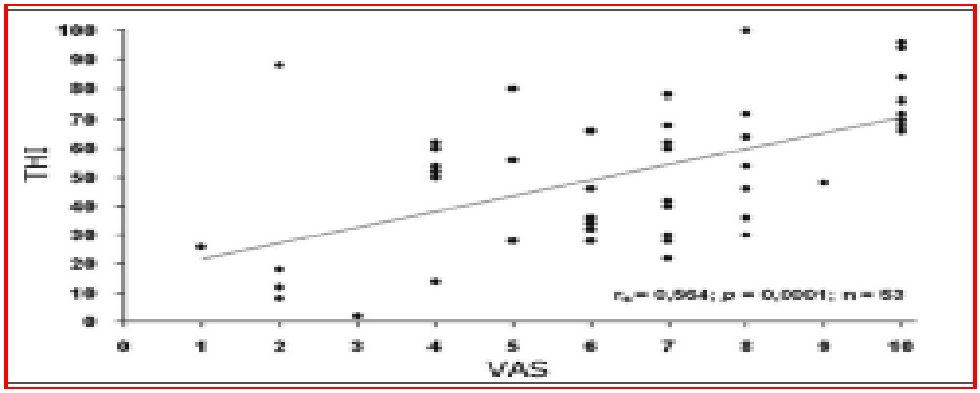
لقد اعتمدنا هذا المقياس في هذه الدراسة مع أنه يرتكز على ما يبلغنا به المريض، وذلك لأنه مقياس مُعتَمَدٌ عالمياً في قياس تغيرات طنين الأذن وعدد من الشكاوى الشخصية الأخرى مثل الألم (Dode, Mehdi et al. 2021)، وهي أدوات شائعة الاستخدام في تقييم طنين الأذن، ويوصى بها في المبادئ التوجيهية لجمعية طنين الأذن الألمانية.

نقوم باستجواب المريض ليبلغنا عن درجة علو صوت طنين الأذن ودرجة الانزعاج منه على مقياس مؤلف من 10 درجات بين (0) لايوجد شكوى، إلى (10) الدرجة قصوى وغير قابلة للتحمل، وذلك خلال الأسبوع الأخير قبل الاستبيان.

2) **جرد إعاقة طنين الأذن (THI) Tinnitus Handicap Inventory**

طوّر مقياسTHI كطريقة مختصرة وسهلة الإعطاء لتقييم النتائج المعوقة لطنين الأذن. يمكن استخدامه في التقييم الأولي للإعاقة، أو في وقت لاحق كطريقة لقياس نتائج العلاج.

وهناك دراسات كثيرة تربط بين المقياسين (VAS) و (THI) وهي ترى توافقاً وارتباطاً خطياً بينهما، وفي دراستنا اعتمدنا على هذين المقياسين (الشكل 11).



الشكل15– الارتباط الخطي بين مقياس (VAS) ومقياس (THI).

3) **استبيان رد فعل طنين الأذن (Tinnitus Reaction Questionnaire (TRQ**
هو مقياس مصمم لتقييم الانزعاج النفسي المرتبط بطنين الأذن.

4) **مؤشر شدة طنين الأذن: Tinnitus Severity Index (TSI)**

5) **استبيان الوظائف الأولية لطنين الأذن Tinnitus Primary Functions Questionnaire:** ويركز على المجالات الأربعة الرئيسية التي يمكن أن تتأثر بطنين الأذن، 1) الأفكار والعواطف، 2) السمع، 3) النوم، 4) التركيز.
تُرجم هذا الاستبيان إلى لغات عدة، ويستخدم في جميع أنحاء العالم.

6) **استبيان إعاقة طنين الأذن Tinnitus Handicap Questionaire (THQ)**

يُعدُّ استبيان إعاقة طنين الأذن من أوائل الاستبيانات التي جرى تطويرها للتجارب السريرية. تُرجم إلى عدة لغات ويستخدم في جميع أنحاء العالم.

7) **المؤشر الوظيفي لطنين الأذن Tinnitus Function Index (TFI):** يحوي ثمانية نطاقات فرعية، منها: التداخل المعرفي، واضطراب النوم، والقضايا السمعية، وقضايا الاسترخاء، ونوعية العيش، والاضطراب العاطفي.

2-7 تدبير الطنين:

بناء على تقييم الطنين وفي حال عدم استجابة المريض على المعالجة البسيطة، تتوافر خيارات عدة علاجية منها :

1) المعالجات الدوائية: تستطيع بعض الأدوية زيادة الطنين أو إنقاصه، وبما أن آلية الطنين الدقيقة غير واضحة تماماً، فإن الأدوية المستخدمة في هذا المجال أدوية تجريبية بناءً على نظريات تتعلق بآلية عمل الدواء والآلية المرضية للطنين.

2) **التشويش Masking:** يعتمد هذا الأسلوب على مبدأ أن الصوت الخارجي قد يقوم بالتغطية على الأصوات المحدثة داخلياً. استُخدمه أول مرة Itard عام 1825، وفي عام 1970 طورت فكرة التشويش من قبل Vernon الذي طرح أول جهاز تشويش Masker. هناك طرق عدة للتشويش، منها: المعينات السمعية hearing aids أدوات الطنين tinnitus instruments و المشوّشات maskers.

3) **التعويد (التأقلم) على الطنين Habituation of Tinnitus:** خلال السنوات السابقة، حاول بعض الباحثين تطوير أسلوب للعلاج بالتعود أو tinnitus retraining therapy. إذ يجري تنبيه المريض بصوت واسع الحزمة broad-band حتى 16ساعة يومياً. يبدأ العلاج بصوت ذي شدة منخفضة، ثمّ تزداد الشدة بالتدريج حتى يُسمع الصوت. قد يصبح المريض خلال مدّة إجمالية 10-18 شهراً متأقلماً أو غير منزعج من الطنين.

4) **المعالجة السلوكية أو النفسية:** تعدّ الشدة stress والكآبة عوامل مهمة لدى كثير من مرضى الطنين، وهنا يستفيد المرضى ذوو القصة النفسية من المعالجات المعرفية السلوكية Cognitive Behavioral Therapy، وعلى الرغم من أن هذا العلاج غير شافٍ إلا أنه قادر على التخفيف من الكرب المرافق للطنين. يضاف إلى هذا العلاج أدوية مضادة للاكتئاب أو مضادة للقلق بعد إجراء استشارة نفسية.

5) **التحريض الكهربائي Electric Stimulation:** بناءً على تقارير تحسن الطنين لدى 50-90% من المرضى الخاضعين لزرع الحلزون، طُرح العلاج بالتنبيه الكهربائي عبر الجلد، والطنف أو النافذة المدورة. لكن لا يزال هذا الموضوع مجال للبحث وبحاجة إلى أبحاث إضافية لتوثيق الفاعلية.

6) **الجراحة:** تكون الجراحة فعّالة جداً في تخفيف الطنين عند علاج الإصابات الأذنية المرافقة (تصلب ركابة ، التهاب الأذن المزمنة.....)، إلا أن المعالجات الجراحية من أجل تدبير الطنين الشخصي كقطع العصب السمعي أو تخريب الحلزون، لم تبدِ فاعلية و قد تجعل الطنين أسوأ.

من العلاجات الجراحية الحديثة المقترحة زرع الحلزون ضمن استطبابات محددة.

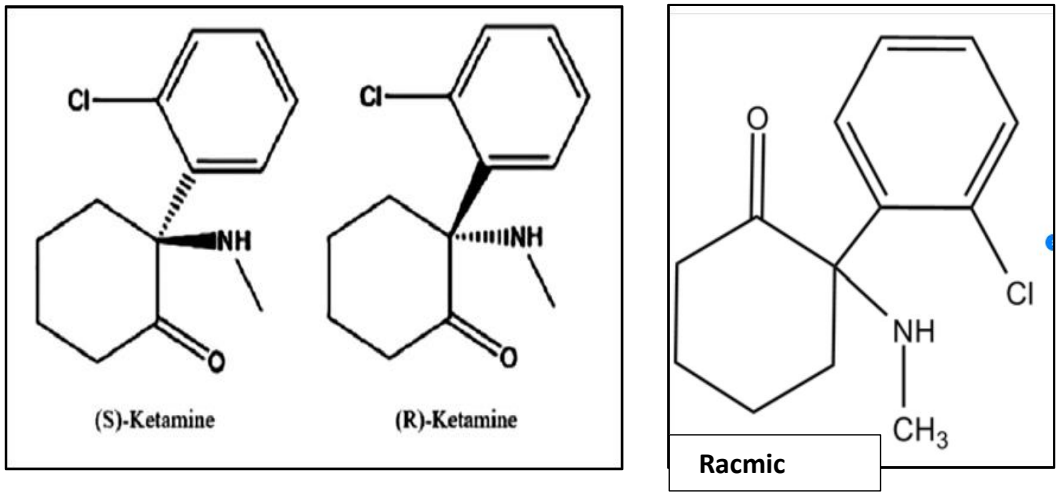
3- فارماكولوجية الكتامين:

3-1 الخصائص الفيزيائية والكيميائية:

الكتامين هو أريل سيكلو ألكيلامين ذو الصيغة الجزيئية C13H16ClNO، وهو مركب قابل للذوبان في الماء والدسم بدرجة كبيرة (الشكل16)، كتلته الجزيئية 238 غ/ مول. (الوزن الجزيئي= 237.73). و**الاسم الكيميائي بالخاصة** للكتامين هو:

2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone

ketamine، واختلاف التركيب يكون على مستوى الكربون الثاني للجذر سيكلوهكسانون: فالكتالار(الكتامين) هو الخليط الراسيمي (غير نشط بصرياً) يتألف من نظيرين بصريين متماثلين كمياً (نظائر يتباعد فيها الضوء بطريقة متعاكسة) (الشكل 12):



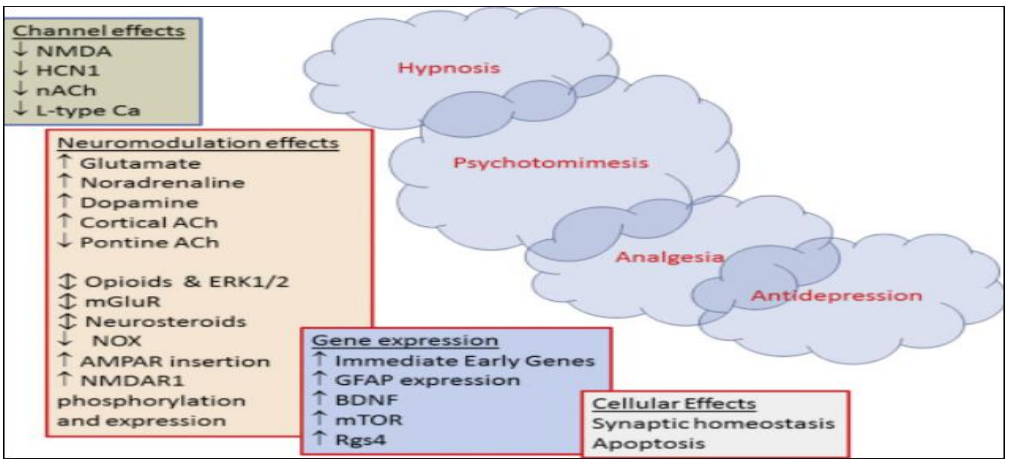
الشكل 12- الصيغة الكيميائية للكتامين C13H16ClNO والبنية الكيميائية للنظيرين النشيطين للكتامين (S+) و(R-)).

يكون تباعد الضوء في النظير النشط الأول وهو (S+) إلى اليمين، في حين يكون تباعد الضوء في النظير النشط الثاني وهو النظير (R-) إلى اليسار. (Adams, Castagnoli et al. 1978).

تعادل (pKa=7.5)؛ إذ يكون بشكل ملح هيدرو كلوريدي في محلول مائي قليل الحمضية (درجة الحموضة 3.5–5.5) أو بشكل مسحوق؛ وهو يتضمن أحياناً مواد حافظة كلوريد البنزيثونيوم أو كلوروبوتانول.

2-3 التأثيرات العلاجية السريرية

الاستخدام الرئيسي للكتامين هو التخدير العام، ثمّ بدأ يستخدم كمسكن، وكمضاد اكتئاب وفي معالجة الطنين ويعتمد ذلك على المستقبلات المتأثرة، والجرعة، وطريق الإعطاء.



الشكل 13– كيف يعمل الكتامين. المصدر Sessions.ai

1). التخدير: يُحدث الكتامين عموماً تخديراً تفارقياً في الحيوانات (Domino 2010). علاوة على ذلك، يستخدم الكتامين أيضًا استخدام عامل مساعد للتخدير الموضعي عند البشر وفي الممارسة البيطرية (Haas and Harper 1992).

التخدير التفارقي هو شكل من أشكال التخدير الذي يفتقر إلى فقدان الوعي الكامل (المريض يفتح عينيه، ولكنه مصاب بالنسيان والجمدة والإغماء التخشبي التشنجي) ويحدث عندما يُعطى الكتامين بجرعات تتراوح من 1 إلى 2 مغ/ كغ حقناً وريدياً (بلعة)، أو عندما يُعطى حقناً عضلياً بجرعة 4–11 مغ / كغ (Gao, Rejaei et al. 2016).

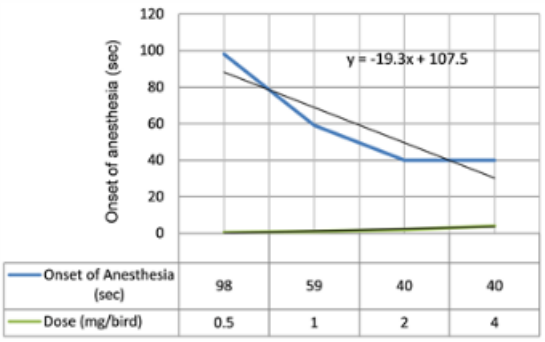
ذروة تركيز الكتامين في المصل الضروري لإحداث التخدير التفارقي يقارب (1200–2400) نانو غرام/ مل، أو 5–10 مكرو مول/ مل، (Clements, Nimmo et al. 1982). معدل تركيز الكتامين في المصل في حالة التوازن (sspc) الضروري لتحقيق التخدير العام بالكتامين هي 2200 نانو غرام / مل، أو 9.3 ميكرو مول/ مل. إن إعطاء الكتامين عن طريق الفم 500 مع (Grant, Nimmo et al. 1984) أو داخل المستقيم (8–15 مغ/ كغ) كافٍ لإحداث التهدئة أو/ والتخدير العام عند البشر(Malinovsky, Servin et al. 1996).

يحدث الصحو من التخدير العام الناجم عن الكتامين بتراكيز في المصل تتراوح من 640 إلى 1100 نانو غرام / مل (أو 2.7 – 4.7 ميكرو مول/ مل).

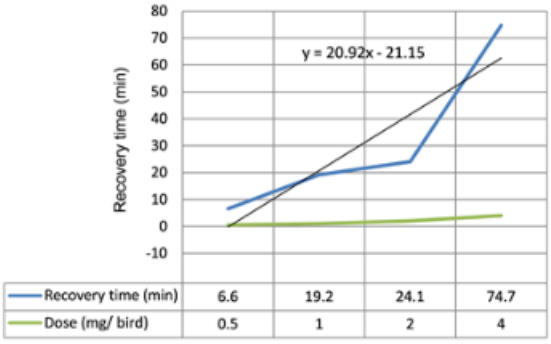
أظهرت دراسة عام 1996 أن إعطاء الكتامين (بمقدار 50 مغ/ دقيقة تسريباً وريدياً خلال 5 إلى 7 دقائق بجرعة إجمالية (275± 25 مغ) في خمسة أشخاص بالغين أصحاء من المتطوعين قد أحدث التخدير العام (غياب منعكس الجفن). عند إنهاء التسريب، استغرق الأمر ما يقرب من 11 ± 3 دقائق للمتطوعين كي يفتحوا عيونهم (تركيز المصل 1900 – 3300 نانو غرام/ مل وهي تعادل (8.0–14 ميكرو مول/ مل)، وحوالي 45 ± 10 دقائق لهم لاستعادة التوجه الصحيح للذات والمكان والزمان (3.78–4.62 مكرو مول/ مل تركيز المصل (White and Ryan 1996).

يحدث التركين sedation عن طريق بخاخ الأنف بالنظير (S)– Ketamine) بجرعة 3– 9 مغ/ كغ (Tsze, Steele et al. 2012). بالنسبة لتأثيره كمخدر عام، فإن للنظير (S) ضعف قوة الخليط الراسمي وتقريباً أقوى بأربع مرات من (R)– Ketamine (Pfenninger, Durieux et al. 2002)، وعلى وجه التحديد فإن الجرعة المطلوبة حقناً

وريدياً لمباشرة التخدير هي (275 ± 25) مغ للكتامين الراسيمي، و(140 ±21) مغ للنظير (S)–KETAMINE، و(429 ±37) مع للنظير (R)–Ketamine (وايت وآخرون ، 1985).



Onset* of ketamine-induced anesthesia in 2-day-old Hisex White chicks (MS Excel). *Mean time; n = 10.



Recovery * from ketamine-induced anesthesia in 2-day-old Hisex White chicks (MS Excel). *Mean time; n = 10.

الشكل 14– زمن بدء التأثير المخدر العام للكتامين و زمن الصحو. المصدر Researchgate.net

قُدّر الوقت اللازم لاستعادة التوجه الكامل للمكان والزمان والذات بعد إعطاء كلٍّ من النظير (S)–Ketamine بجرعة (25 مغ/ دقيقة) وريدياً ولمدة 5 إلى 7 دقائق بجرعة إجمالية قدرها (140 ±21 مغ) أو النظير (R) (75 مغ / دقيقة)؛ الجرعة الإجمالية: 429 ±37 مغ) فكان (21 ±2) دقيقة؛ إذ يصل تركيزه في المصل إلى (500 –900 نانو غرام/ مل أو 2.1 – 3.8 ميكرو مول/ مل)، و(18 ± 3 دقائق)؛ إذ يصل تركيزه في المصل إلى (2200 – 3200 نانو غرام/ مل أو 9.3–13 ميكرو مول/ مل)، على التوالي (وايت وآخرون، 1985). تشير هذه البيانات إلى أن النظير (S)– Ketamine هو مخدر أكثر فاعلية مقارنة بالنظير

(R)، إذ تكون الجرعة المطلوبة من (R)-Ketamine أعلى بثلاثة إلى أربعة أضعاف لإحداث مستوى مماثل من التخدير العام.

2). **التسكين:** ظهرت تقارير مبكرة عن التأثيرات المسكنة للكتامين من قبل الباحث Weisman وزملائه؛ إذ لاحظ هذه التأثيرات في أثناء عمليات طبّ عيون الأطفال (Weisman 1971).

يوصف الكتامين لتأمين شكل ما من أشكال التسكين على غرار المشتقات الأفيونية كماً ونوعاً، ولكن من دون تأثيرات مثبطة للجهاز التنفسي والدوراني، كما ورد في الدراسات على المرضى الأطفال الذين عولجوا من الكسور والحروق (McGuinness, Wasiak et al. 2011)، أو في حالات البتر الرضي. عندما يعطي الكتامين وريدياً أو عضلياً، ترتبط التأثيرات المسكنة له بتراكيز المصل التي تتراوح بين 70 و160 نانو غرام/ مل، أو حوالي 0.29-0.67 مكرو مول/ مل.

يستخدم الكتامينKetamine الوريدي **مسكناً** لتقليل آلام ما بعد الجراحة المزمنة والحادة (Laskowski, Stirling et al. 2011)، إذ يحصل تسكين كاف بالجرعة تحت التخديرية من الكتامين وهي جرعة مخفضة قدرها (0.15-0.25 مغ/ كغ) عندما يُعطى الكتامين وريدياً (Laskowski, Stirling et al. 2011) أو (0.5-1 مغ/ كغ) عند إعطائه حقناً عضلياً خاصة للمرضى الذين تعرضوا لرضوض حادة (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016).

يضاف إلى ذلك، فقد لوحظت تأثيرات مسكنة عند تناول الكتامين على النحو الآتي:

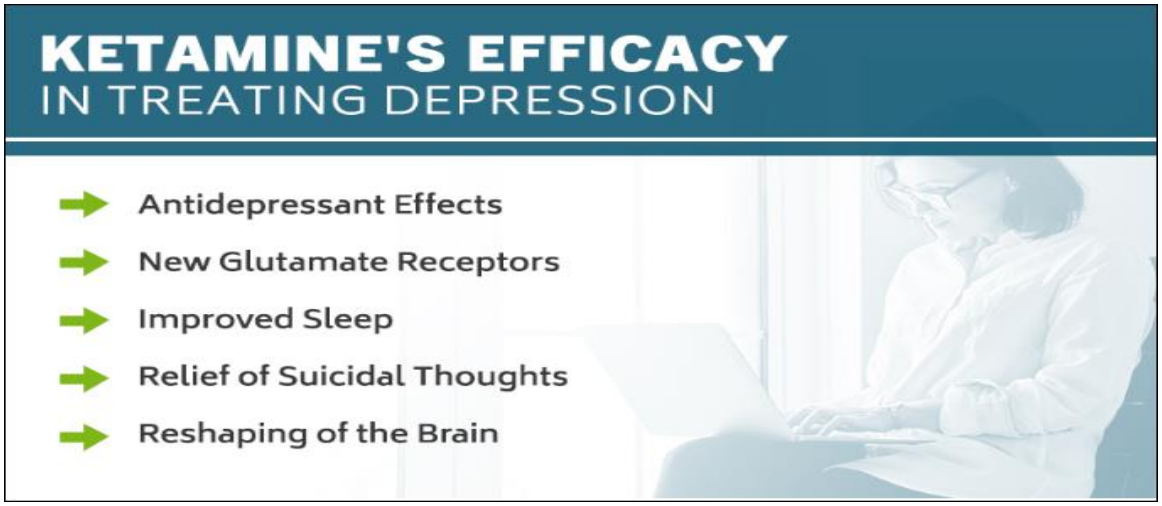
- ✓ عن طريق الفم: عند الجرعة 0.5 مغ/ كغ مرتين يوميًا (كمسكن مساعد للمورفين)، أو بجرعة وحيدة من 2 مغ / كغ (Marchetti, Coutaux et al. 2015)

- ✓ داخل الأنف: عند إعطاء جرعة تتراوح من 10 إلى 50 مغ مرتين في اليوم (Kryst, Kawalec et al. 2020)
- ✓ عبر الجلد: بجرعة 25 مغ تحرر طوال مدة 24 ساعة.
- ✓ تحت الجلد: عند إعطائه بجرعة تتراوح من 0.05 إلى 0.15 مغ/ كغ/ كل ساعة (George, Galvez et al. 2017).
- ✓ عن طريق المستقيم: بجرعة 1 مغ/ كغ (Grossmann, Nilsson et al. 2019).

بعد الجرعات الفموية، قد تكون تراكيز الكتامين (في المصل) المطلوبة لتحقيق التسكين منخفضة بالمقارنة مع طرق الإعطاء الأخرى (التركيز الأعظمي في المصل10± 45 = نانو غرام / مل أو 0.19 ±0.04 مل.

لقد أبدى التسريب المستمر لجرعة تحت تخديرية من الكتامين (معايرة من 10 إلى 40 مغ/ ساعة؛ حوفظ عليه لمدة 5 أيام) فاعليته في تحسّين الآلام في المرضى الذين يعانون من متلازمة الألم الناحي المعقد (CRPS)، وهذا ما يؤدي إلى تراكيز المصل لكل من النظيرين (S) و(R) تتراوح بين 200 و225 نانو غرام/ مل (0.84 – 0.95 ميكرو مول/ مل، Keppel Hesselink and Kopsky 2013). قد يكون البخاخ الأنفي (S) كمسكن مناسباً للمرضى قبل دخول المستشفى، (إذ يكون الإعطاء الوريدي صعباً)، أو في الحالات التي تتطلب المعالجة الحادة للرضوض؛ لأنه يقلل من درجات الألم في غضون 5 دقائق بعد الإعطاء. وعلى غرار تأثير التخدير التفارقي، فهناك دليل يدعم أن النظير (S) هو مركب أكثر قدرة على التسكين مقارنة مع الكتامين الراسيمي والنظير (R) في البشر، لكن النظير (S)– Ketamine) يحدث بالوقت نفسه آثاراً جانبية أكثر. (Short, Fong et al. 2018).

3)- التأثير المضاد للاكتئاب: يعود الدليل على تأثير الكتامين المضاد للاكتئاب إلى الدراسات قبل السريرية في السبعينيات من القرن الماضي (Sofia and Harakal 1975).



الشكل15 – تأثيرات الكتامين في معالجة الاكتئاب. المصدر Icanotes.com

وُصفت أدلة مبكرة من خصائص الكتامين المضادة للاكتئاب لدى البشر في عام 1973 قام بها khorramzadeh وزملاؤه، الذين أفادوا بأن الكتامين إذا أعطي وريدياً وبجرعات تحت تخديرية من 0.2-1.0 مغ/ كغ (بلعة bolus) يؤدي إلى التفريغ العاطفي وتسهيل العلاج النفسي في عينة من 100 مريض نفسي (Khorramzadeh and Lotfy 1973).

إن أول دراسة تجريبية مضبوطة بشاهد (RCT) تشير إلى تأثيرات الكتامين المضادة للاكتئاب كانت في عام 2000. فوفقاً لهذه الدراسة تبين أن إعطاء الكتامين تسريباً وريديا خلال 40 دقيقة بجرعة 0.5 مغ/ كغ أدى إلى استجابة قوية وسريعة مضادة للاكتئاب لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب مقارنة بالدواء الموهم (Berman, Cappiello et al. 2000). تكررت ملاحظة هذه الموجودات في وقت لاحق في دراسات عشوائية مزدوجة التعمية، مضبوطة بشاهد تشمل مرضى يعانون من الاكتئاب الشديد المعند (Song and Zhu 2021) (Murrough, Perez et al. 2013) (Zarate and Niciu 2015)، فقد تبين أن الكتامين يعطي تأثيرًا مضادًا للاكتئاب ثمّ يصبح واضحًا في غضون ساعتين بعد بدء التسريب، ويستمر

لمدة 7 أيام في المعدل في المرضى الذين فشلوا في الاستجابة لاثنين على الأقل من الأدوية المضادة للاكتئاب الكلاسيكية السابقة.

لقد ثبت أن النظير(S) فعال بوصفه مضاداً للاكتئاب عند إعطائه، سواء عبر الوريد أوعن طريق الأنف (Bing, Lee et al. 2015) (Kryst, Kawalec et al. 2020) (Tamman, Anand et al. 2022).

أظهرت دراسات إضافية أن الكتامين يُنقص التفكير بالانتحار لدى المرضى الذين يعانون من الاكتئاب (Wilkinson and Sanacora 2016) (Chen, Chen et al. 2021).

الجرعة تحت التخديرية الأكثر استخدامًا كمضاد للاكتئاب من الكتامين هي (0.5 مغ/ كغ ، خلال 40 دقيقة من التسريب).

4) التأثير المضاد للالتهابات: الالتهاب هو آلية بالغة الأهمية للاستتباب الدموي Homeostatic mechanism يستخدمها الجسم لمواجهة الإنتانات ورضوض الأنسجة. تثار ردود الفعل الالتهابية مجرد أن تتفعل الخلايا المناعية innate في النظام المناعي سواء عن طريق غزو العوامل الممرضة أو عن طريق تلف الأنسجة؛ إذ يفرج عن السيتوكينات قبل الالتهابية proinflammatory cytokines بوساطة هذه الخلايا، ومن ثمّ تتنشط أعضاء نظام المناعة التكيفي لبدء الاستجابة الالتهابية (Newton and Dixit 2012).

يُعطى الكتامين في أثناء الجراحة أو قبلها من أجل نتيجة أكثر ملاءمة ما بعد الجراحة بسبب دوره المضاد للالتهابات. لقد وُصفت الأفعال المضادة للالتهابات (أي إنقاص السيتوكينات الالتهابية) للجرعات تحت التخديرية للكتامين في البشر عند إعطائه قبل الجراحة بمقدار 0.15 – 0.25 مغ/ كغ (جرعة واحدة وريدية) (Russabrov et al.، 2008).

لقد تبين أن الكتامين يثبط إنتاج السيتوكينات المنشطة للالتهابات التي تنجم عن ردة الفعل

المناعي: (العامل النووي B_K) ويخفض مستويات عامل نخر الورم ألفا(TNF-a) في الدم، وكذلك مستوى العوامل الالتهابية في الدم: الإنترلوكين6 (IL-6)، والبروتين C التفاعلي C-reactive protein (Loix, De Kock et al. 2011).

إضافة إلى تأثيره في السيتوكينات ما قبل الالتهابية، فإن الكتامين يقلل إنتاج أكسيد النيتريك NO المعتمد على الالتهاب.

لقد لوحظت التأثيرات المضادة للالتهابات للكتامين عندما كان الدواء يُعطى قبل التحفيز المناعي وبعده، وهذا يشير إلى أن الكتامين قد يكون قادرًا على الوقاية من تفاقم الالتهاب وتقليل الالتهاب الموجود أيضًا (Loix, De Kock et al. 2011).

هنالك دراسات عدة تدل على أن الدواء يمكن أن يخفف فرط الألم بعد الجراحة الناجم عن الصدمة عن طريق تعديل الاستجابة الالتهابية، وهو أمر مفيد في سياق آلام ما بعد الجراحة المزمنة (Du, Huang et al. 2011) (Kido, Toda et al. 2019).

تشير هذه النتائج إلى أن الأفعال المضادة للالتهابات للكتامين تحدث في المقام الأول في أثناء وجود العوامل المحفزة (المنبهة) للمناعة، في حين أن الدواء ليس له أي آثار على توازن السيتوكينات في حالة عدم وجود التفاعل الالتهابي(Loix, De Kock et al. 2011)؛ وهكذا، فإن الكتامين قد يكون بمنزلة معدل للجهاز مناعي، وليس عاملاً مثبطاً للمناعة، وهو أمر له أهمية خاصة لأن الكتامين يستخدم عادة في أثناء مباشرة التخدير قبل الجراحة.

5)التأثير المضاد للطنين: هناك رابط كبير بين آلية حدوث الطنين وآلية تأثير الكتامين؛ إذ إن أحدث نظريتين تفسران الطنين هما النظرية البيولوجية التي تبين أن (الأذية القوقعية والاستجابة الدماغية تترجم بشكل فرط تنبيه المستقبلات NMDA وزيادة في مستوى الغلوتامات وما يتبعها من لدونة مشبكية عصبية)، والنظرية الفيزيولوجية النفسية الاجتماعية:

(Vicious Cycle)؛ في حين يبرز للكتامين تأثيران: تأثير مباشر في مستقبلات NMDA وغيرها في القوقعة والدماغ، وتأثير نفسي (تخفيف الانزعاج).

الزمرة الدوائية التي أثمرت عن نتائج مشجعة ومتوافقة مع الآليات المرضية المكتشفة حديثاً للطنين هي بعض حاصرات مستقبلات الغلوتامات من نمط (NMDA) N-Methyl-D-Aspartate خاصة المترافقة مع نقص فاعلية GABA سواء كان ذلك في الدراسات تحت السريرية على الحيوانات أم الدراسات السريرية على الإنسان: مثال ذلك Acamorosate (Azevedo and Figueiredo 2005) (Farhadi, Salem et al. 2020). النتائج السريرية لبعض الأدوية الأخرى من حاصرات NMDA مشجعة مثل Caroverine (Nishad, Jain et al. 2019). إن النجاح النسبي لبعض أدوية هذه الزمرة الدوائية جعل الأنظار تتوجه في العقدين الأخيرين إلى الكتامين Ketamine باعتباره حاصراً لهذه المستقبلات (NMDA antagonist) و(GABA agonist).

لقد كانت نتائج الدراسات التجريبية للكتامين على الطنين المحدث عند الحيوانات (بالانسمام الدوائي) مشجعة (Rafalo-Ulinska and Palucha-Poniewiera 2022)، كذلك فقد حققت الدراسات السريرية حول الاستعمال الموضعي للكتامين في الطنين نجاحاً؛ إذ رخّصت قطرات كتامين أذنية للطنين من قبل FDA، كما أعطي النظير Esketamine otic (Keyzilen gel) حقناً ضمن الأذن الداخلية. يضاف إلى ذلك فإن عدداً من الدراسات السريرية على الإنسان (منها ما أنجز ومنها ما هو قيد الإنجاز) قد أظهرت نتائج واعدة في تخفيف طنين الأذن للطنين إذ يقوم الكتامين بتخفيف شدة الطنين وتحسّين الحالة العصابية المرافقة لبعض حالات طنين الأذن المزعج ومن ثمّ تحسّين نوعية العيش (QOL) عند هؤلاء المرضى (Ionescu, Luckenbaugh et al. 2015).

6)-اختلاف فعل الكتامين تبعاً للجرعة وطرق الإعطاء:

للكتامين تأثير مسكن بالجرعة المخفضة 0.1- 0.3 مغ/ كغ حقناً وريدياً، في حين تبلغ الجرعة اللازمة لإحداث التخدير العام 1-2 مغ/ كغ من وزن الجسم حقناً وريدياً. الجرعات ذات الصلة المستخدمة للتأثيرات العلاجية السريرية مدرجة في الجدول الآتي الذي يشير إلى استعمالات الكتامين حسب الجرعة وطريق الإعطاء مع ذكر أهم الدراسات العالمية ذات الصلة انظرالجدول3:

الجدول 3- اختلاف جرعة الكتامين و طرق إعطائه باختلاف الاستطباب، وفق الدراسات المصدر *Clinical Topic: A Review of Ketamine in the Emergency department*

Ketamine Quick Dosing Reference				
Ketamine Indication	**Route**	**Dose**	**Available Literature**	**Comments**
Subanesthetic analgesia	IV push	0.1 to 0.3 mg/kg over 3-5 minutes[10,11,12]	ACEP 2017[10]	Low ketamine dosages do not decrease respiratory drive or cause emergence reactions[10]
	Short IV Infusion	0.1 to 0.5 mg/kg over a minimum of 15 minutes[12]	Motov S, *et al.*[12]	Less adverse effects than IV push administration of ketamine[12]
	IM	0.5 to 1 mg/kg	-	Limited data available
Procedural sedation and analgesia	IV push	1-2 mg/kg over 1-2 minutes[13]	ACEP 2014 (Level C recommendation)[13]	Transient apnea can be avoided by pushing ketamine over 1-2 minutes.
	Ketofol: IV push	0.5-0.75 mg/kg over 1-2 minutes[13]	ACEP 2014 (level B recommendation)[13]; the POKER study[14]	Ketamine and propofol mixtures (ketofol) allow for lower dosing of each agent compared to monotherapy.[13]
Dissociative sedation for excited delirium	IV push	1-2 mg/kg over 1-2 minutes[15,16]	ACEP 2011, Riddell *et al.*[15,16]	IM administration has been associated with higher incidences of vomiting and longer recovery times, but safety data is similar.[15]
	IM	4-5 mg/kg[15]	ACEP 2011[15]	

3-3 التأثيرات الجانبية

3-3-1 التأثيرات النفسية.

1) التأثيرات التفارقية والمحاكية للذهان: Psychomimetic and Dissociative Effects

يؤثر الكتامين تأثيرات واسعة في الوعي والإدراك، وتختلف هذه التأثيرات حسب الجرعة وطريق الإعطاء. لقد أشارت دراسات كثيرة إلى وجود أحاسيس تفارقية لدى بعض المرضى الذين أبلغوا عن (تجارب خارج الجسد/ أوهام) عند الصحو من التخدير العام الناجم عنه، ولقد جعلت هذه التأثيرات من الكتامين دواءً مخدراً تفارقياً (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016) (Krystal, Karper et al. 1994).

أكثر الأعراض الذهانية شيوعاً التي تظهر عند الصحو من التخدير تشمل التفارق (في الرؤية والسمع أو التغيرات في إدراك الذات والوقت)، والتأثيرات الذهانية الإيجابية (الفوضى المفاهيمية، والهلوسة، والريبة، المحتوى الفكري غير العادي)، والتأثيرات الذهانية السلبية (البلادة، الانسحاب العاطفي ، العجز الحركي) (Loo, Galvez et al. 2016).

هناك دراسات كثيرة لاستقصاء التأثيرات الجانبية للكتامين عندما يُعطى بالجرعة المخفضة (تسكينية)، منها دراسات غير عشوائية، أو دراسات مفتوحة (open label) مثل دراسة الباحث Ionescu وزملائه (Ionescu, Luckenbaugh et al. 2015)، ومنها دراسات تجريبية عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بشاهد، مثل دراسة الباحث Krystal وزملائه (Krystal, Karper et al. 1994) أظهرت أن تسريب جرعة تحت تخديرية قدرها 0.5 مغ/ كغ من الكتامين (يقدر التركيز الأعظمي في المصل C_{max} 100-250 نانو غرام/

مل أو 0.42–1.1 ميكرو مول/ مل) يؤدي إلى ظهور انحرافات إدراكية تتفق مع درجة معينة من الحالات التفارقية، وكذلك الأعراض الذهانية الإيجابية والأعراض الذهانية السلبية. هذه التأثيرات تظهر خلال 10 دقائق من بداية تناول الكتامين بالتسريب وتتلاشى في غضون 40 دقيقة من إنهاء العلاج. في المقابل، لوحظ غياب التأثيرات الذهانية بجرعة وريدية 0.1 مغ/كغ التي تتوافق مع تركيز الكتامين في المصل (25–50 نانو غرام/ مل أو 0.1–0.2 ميكرو مول/ مل) (Krystal, Karper et al. 1994).

وقد أثبت الباحث Lahti وزملاؤه في دراسة أن إعطاء الكتامين (0.3 مغ/ كغ بلعة، وهي جرعة يعادل فيها التركيز الأعظمي في المصل = 120 نانو غرام/ مل أو 0.5 مكرو مول/ مل) يؤدي إلى تفاقم الأعراض الذهانية لدى مرضى الذهان (Lahti, Weiler et al. 2001)، أيضا ذكرت الدراسة أن الكتامين يزيد الأعراض الذهانية لدى المرضى الذين يعانون من مرض الفصام عندما يُعطى وريدياً بجرعة وحيدة 0.12 مغ / كغ، تليها عن طريق التسريب لمدة 60 دقيقة 0.65 مغ/ كغ (الجرعة الإجمالية 0.77 مغ/ كغ).

لقد نُسبت المعاناة من الأوهام والتغيرات في السمع، الرؤية، والحس العميق إلى أفعال (S)–Ketamine)، في حين أن مشاعر الاسترخاء ارتبطت بأفعال النظير (R)–Ketamine (Vollenweider, Leenders et al. 1997)، وعلى وجه الخصوص، فإنه في الجرعات المولية المتساوية من النظيرين التي تحقق مستوى من الكتامين في المصل يعادل (379±71 نانو غرام/ مل)، أي (ما يعادل 1.59± 0.30 مكرو مول/ مل) أو (389±74 نانو غرام/ مل (أي 1.64 ±0.31 مكرو مول/ مل من النظير(–S) والنظير (+R)، على التوالي، فإن النظير (S) يتسبب في حدوث ارتكاسات ذهانية حادة عند مستوى من الكتامين في المصل يعادل 539 نانو غرام/ مل (أي 2.27 ميكرو مول/ مل)، في حين أنه لم تكن للنظير(R)علاقة بهذه الأفعال

النفسية. وعلى النقيض، فإن إعطاء النظير (R) قد تسبب في الشعور بالتلذذ وكان له تأثير مفيد في الحالة المزاجية، وقد قيس ذلك من خلال مقياس تصنيف الحالة المزاجية Eigenschaftsworterliste(EWL) (Vollenweider, Leenders et al. 1997).

دراسة سريرية أخرى أجراها Mathisen وزملاؤه عام (1995) أظهرت أن 56٪ من المرضى الذين عانوا من آلام في الوجه وعولجوا بالنظير (S)-KETAMINE (بجرعة 0.45 مغ/ كغ بالعضل = التركيز الأعظمي في المصل: 120 نانو غرام/ مل أو 0.5 مكرو مول/ مل) قد عانوا من إهلاسات، في حين أن 22٪ فقط من أولئك الذين عولجوا بـ (R)- قد عانوا من ذلك، على الرغم من استخدام جرعة أعلى من النظير (R)- (1.8 مغ/ كغ ، بالعضل؛ التركيز الأعظمي في المصل= 59 نانو غرام/ مل أو 2.5 مكرو مول/ مل). كانت نسبة ظهور الإهلاسات في الدراسة السابقة بين المرضى الذين عولجوا بالنظير (S) مشابهة لتلك الملاحظة بين المرضى الذين عولجوا بالكتامين الراسيمي نفسه عند جرعة 0.9 مغ/ كغ عضلي (التركيز الأعظمي في المصل: التركيز في المصل 297 نانو غرام/ مل أو 1.25 مكرو مول/ مل) (Mathisen, Skjelbred et al. 1995).

بينت الدراسات حدوث تشوش في الرؤية بنسبة 100 ٪ و 78 ٪ و 85 ٪ من المرضى الذين تلقوا النظير (S)، والنظير (R)، والكتامين الراسيمي على التوالي.

ظهر اضطراب الحسّ العميق عند 100% من المرضى الذين عولجوا بالنظير (S) مقابل ظهوره عند 56% وعند 78% من المرضى الذين عولجوا بالنظير(R) وبالكتامين على التوالي.

2). ضعف الذاكرة والإدراك: حددت دراسات كثيرة التأثيرات غير المرغوبة الإضافية بعد إعطاء الكتامين كمخدر عام على الإدراك (Ke, Ding et al. 2018) كما ذكرت دراسات إضافية منها دراسة للباحث (Driesen) وزملائه أن Ketamine ينقص

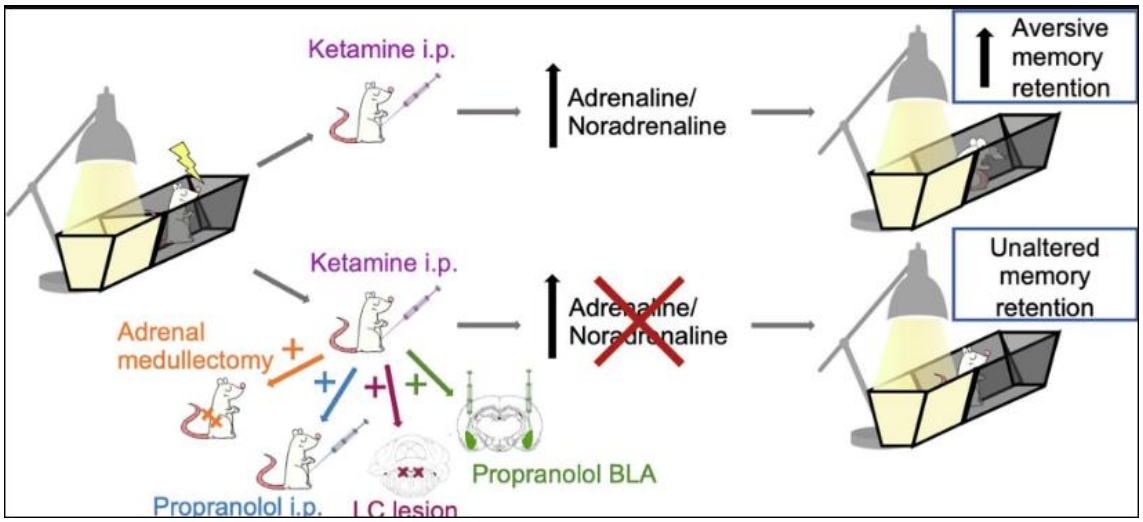
من القدرة على التركيز والتذكر ومن الحدة العقلية في أثناء التسريب الوريدي أو بعده بمدّة قصيرة (Driesen, McCarthy et al. 2013)، كما ضعفت الطلاقة اللفظية واليقظة والذاكرة المتأخرة في أثناء/ أو بعد التسريب الوريدي للكتامين خلال40 دقيقة بجرعة 0.5 مغ/ كغ (ينتج عنه التركيز الأعظمي في المصل 100–250 نانو غرام/ مل أو 0.42–1.1 ميكرو مول/ مل) وتخف هذه التأثيرات بعد وقت قصير من انتهاء التسريب (الجدول 4).

الجدول 4–– جرعات وتراكيز Ketamine في المصل عند الاستخدام السريري في البشر مع التأثيرات الجانبية. االمصدر Zanos and al.

Clinical Uses and Side Effects	Route of Administration	Ketamine Dose
Clinical effects		
General anesthesia	Intravenous	1.0–2 mg/kg
	Intramuscular	4–11 mg/kg
	Rectal	8–10.6 mg/kg
	Oral	500 mg (max)—solution
	Intranasal	For (*S*)-ketamine: 3–9 mg/kg
Analgesia	Intravenous	0.15 mg/kg
	Intramuscular	0.5–1 mg/kg
	Intranasal	2 × 10–50 mg
	Transdermal	25 mg released throughout a 24-hour period
	Subcutaneous	0.05–0.15 mg/kg per hour for 7 days
	Rectal	10 mg/kg
	Oral	2 mg/kg
		0.5 mg/kg
Anti-inflammation	Intravenous	0.15–0.25 mg/kg
Antidepressant	Intravenous	0.5 mg/kg 40-min infusion
Side effects		
Dissociation	Intravenous	0.5 mg/kg 40-min infusion
Psychotomimetic effects in subjects with schizophrenia	Intravenous	0.3 mg/kg bolus
		0.12 mg/kg bolus followed by a 60-min infusion of 0.65 mg/kg (total dose 0.77 mg/kg)
Cognitive and memory impairment	Intravenous	40- to 120-min infusion of 0.4–0.8 mg/kg
		0.5 mg/kg bolus infusion over length of testing (total dose variable)
	Intramuscular	0.25–0.5 mg/kg bolus
Abuse (recreational use)	Intravenous	1–2 mg/kg
	Intramuscular	50–150 mg
	Oral	100–500 mg
	Intranasal	30–400 mg

على كل حال فإن الوظيفة الإدراكية الكلية والذاكرة القريبة تظل سليمة في أثناء تسريب الكتامين.

قد تعود آلية الكتامين في إحداث ضعف الذاكرة والإدراك إلى زيادة نشاط الجملة الودية وزيادة إفراز الكاتيكولأمينات (الشكل 16) (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016).



الشكل 16– دور الكاتيكولأمينات في آلية الكتامين بإحداث ضعف الذاكرة. المصدر Sciencedirect.com

تبين أيضاً بناء على النتائج التي حُصل عليها من دراسات متصالبة، أن سوء استعمال الكتامين Ketamine على المدى الطويل يؤدي أيضًا إلى ضعف الإدراك. ومع ذلك، فإن طبيعة هذه الدراسات تجعل من الصعب السيطرة الكاملة على العوامل البيئية الأخرى المؤثرة في المرض. (Zhang, Tang et al. 2018) ، (Bokor and Anderson 2014)

3). سوء الاستعمال: على الرغم من أن التأثيرات العقلية الحادة للكتامين قد تسبب إزعاجًا لبعض الأفراد فإن خصائصه التفارقية جعلت منه مركباً مرغوباً فيه للحصول على النشوة ومن ثمّ أدت إلى سوء استعماله، ومع ذلك فقد يصاب بعض المستخدمين بزيادة الهياج أو القلق بعد 10 دقائق من بدء التسريب بطريق الحقن الوريدي الذي يستمر 40 دقيقة بالجرعة تحت التخديرية ومقدارها 0,5 مغ/كغ من الكتامين(تركيز أعظمي في المصل 100– 250 نانو غرام/ مل أو 0,4–1,1 مكرو مول/ مل)، في حين تسبب جرعة أقل من الكتامين (0.1 مغ/كغ = تعادل

تركيزاً أعظمياً في المصل 50 نانو غرام/ مل أو 0.1–0.2 مكرو مول/ مل) تسبب نشوة خفيفة.

الشكل 17– أعراض الاعتياد وسوء الاستعمال للكتامين.

بينت الدراسات المضبوطة التي تناولت إمكانية إساءة الاستعمال أن جرعات الكتامين المستخدمة للترفيه قد تتراوح بين (1 و2 مغ/ كغ بطريق الإعطاء الوريدي)، (بين 50 و150 مغ بالطريق العضلي)، (بين 100 و 500 مغ عن طريق الفم)، أو (30 إلى 400 مغ بخاخ أنفي) (Corazza, Assi et al. 2013) (Bokor and Anderson 2014).

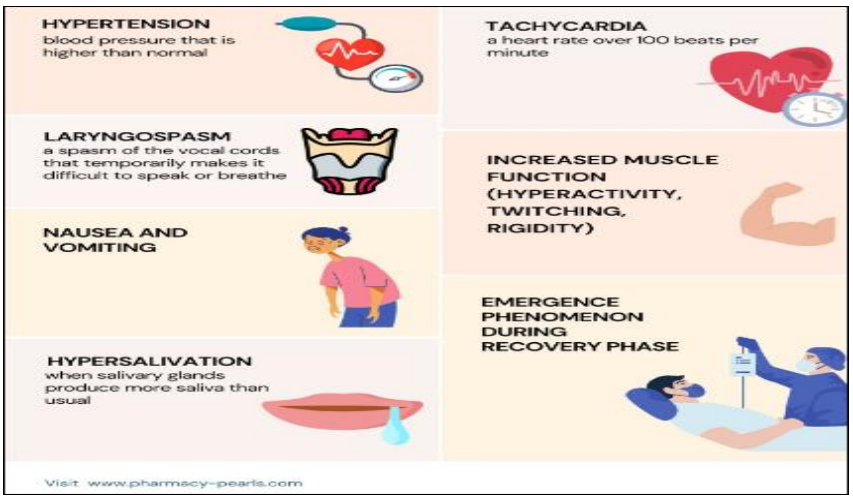
إن أكثر طرق الإعطاء شيوعاً هنا هو طريق البخاخ الأنفي، ويتراوح زمن بدء التأثير بين 5– 10 دقائق في حين أن التأثير يستمر 40–75 دقيقة (Bokor and Anderson 2014). يحدث بالتراكيز البلازمية (50– 200 نانو غرام/ مل أي 0,2–0,84 مكرو مول/ مل) تحسن في الإدراك الحسّي (شدة الصوت مثلاً) وتحسن في المفاهيم المتغيرة عن الذات والزمان والمكان.

تشمل التأثيرات غير المرغوب فيها التي أبلغ عنها المستخدمون غير المشروعين: الدوخة، وتشوش الرؤية، ، والقيء، وخفقان القلب وألم في الصدر (Zhang, Tang et al. 2018).

يُعتقَد أن نقص الحس في الجهاز العضلي الهيكلي، وضعف حسّ اللمس التي يسببها الكتامين تؤدي إلى الشعور بانعدام الوزن أو الانفصال عن الذات.

على الرغم من خصائص الكتامين التحفيزية، فإن الأمثلة على الإدمان على الكتامين نادرًا نسبيًا، مع الإشارة إلى أن الاستخدام المتكرر للكتامين قد يؤدي إلى حدوث تحمل للدواء وتناقص في فاعليته tolerance, dependence (Pal, Berry et al. 2002).

3-3-2 التأثيرات المحيطية والتأثيرات في العلامات الحيوية: يمكن للكتامين أن يؤدي بالجرعة التسكينية (0,5مغ/كغ) تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة إلى **اضطرابات دهليزية**، بما في ذلك الدوخة والغثيان والإقياء (Wan, Levitch et al. 2015). الشكل (18).



الشكل 18- بعض التأثيرات المحيطية للكتامين بالجرعة تحت التخديرية.

يؤثر الكتامين في الجهاز العصبي الودي في **القلب والأوعية الدموية** مؤدياً إلى عدم انتظام دقات القلب وارتفاع ضغط الدم والخفقان (Murrough, Perez et al. 2013).

أشارت الدراسات إلى حدوث تثبيط خفيف في الجهاز التنفسي عند تناول جرعات مختلفة من الكتامين تتراوح بين 0.39 -3.0 مغ/ كغ. من دون أن يحدث أي تغير مهم سريرياً في الدورة الدموية (أي ضغط الشرايين ومعدل ضربات القلب).

لقد وجد أن هذه التأثيرات تختلف اختلافًا كبيرًا بين نظائر الكتامين، وهناك دراسة واحدة على الأقل تنسب التأثيرات القلبية إلى النظير(S)، (Geisslinger, Hering et al. 1993) وكثير من الدراسات الحديثة ذكرت أن التغيرات في ضغط الدم بسيطة وقابلة للتحمل إذا أُعطيت جرعة 0.5 مغ/ كغ خلال 40 دقيقة تسريباً وريدياً، فهو يكون جيد التحمل (Riva-Posse, Reiff et al. 2018)

للكتامين تأثيرات جانبية **بصرية** (على سبيل المثال، الرأرأة، وازدواج الرؤية، وتوسع الحدقة) ذكرت في سياق تعاطي الكتامين المتكرر في أكثر من دراسة، وكذلك في الاستعمال السريري بجرعات تحت تخديرية (على سبيل المثال حقن 0.25 مغ/ كغ في الوريد). بعض التأثيرات البصرية (عدم وضوح الرؤية) ارتبطت أساساً بالنظير (S.) (Mathisen, Skjelbred et al. 1995).

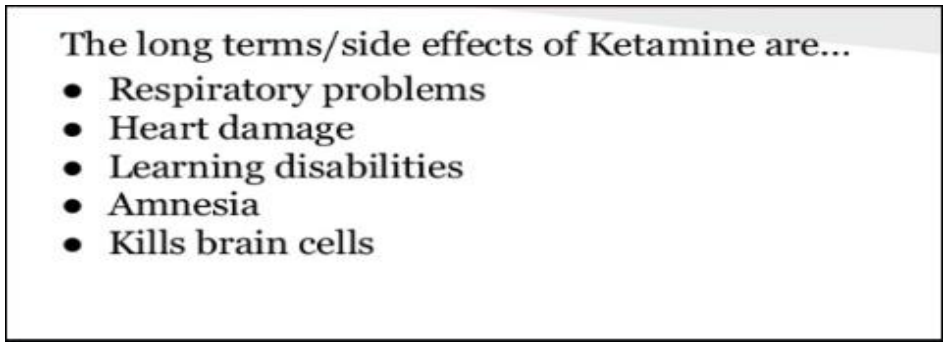
يضاف إلى ذلك فقد لوحظت تأثيرات على **الجهاز العضلي الهيكلي** (على سبيل المثال: الرمع العضلي، والوخز، والتشنجات، والرنح والتحزّم) في حالات تعاطي الكتامين (Bokor and Anderson 2014).

يرتبط سوء الاستعمال المطول للكتامين مع عدد من المضاعفات في المسالك البولية والتي تشمل عسر التبول، والإلحاح البولي، وسلس البول، وألم وبيلة دموية ربما تكون ناجمة عن التهاب المثانة التقرحي (Skeldon and Goldenberg 2014). لقد اقترِح أن الكتامين قد يكون له تأثير ضار مباشر على الخلايا الخلالية في ظهارة المثانة؛ إذ أظهر تنظير المثانة وذمةً والتهاباً ظهارياً عند مستخدمي الكتامين على المدى الطويل (Li, Dong et al. 2021) علاوة على ذلك، كشف التصوير المقطعي بالكمبيوتر ثخانة ملحوظة في جدار المثانة، والتهاباً

حول المثانة مرتبط بسوء الاستعمال والتعاطي، كما ذكرت حالات من الإلحاح البولي وسلس البول عند الإعطاء المديد للكتامين.

3-3-3 التأثيرات طويلة الأمد Long-term Effects: يجب الانتباه إلى التأثيرات طويلة الأمد الناجمة عن استعمال الكتامين لفترات طويلة أو إعطاء جرعات متكررة منه، كما دلت عليه الدراسات المتعددة، (Szymkowicz, Finnegan et al. 2013) (Phillips, Norris et al. 2020) كما في الجدول الآتي.

الجدول 5- التأثيرات الجانبية غير المرغوبة للعلاج المديد بالكتامين



غالباً ما تكون التأثيرات الجانبية الناجمة عن العلاج طويل الأمد بالكتامين محددة بطريقة سيئة أو غير مبلغ عنها (Short, Fong et al. 2018). يعد اضطراب الذاكرة البعيدة (طويلة الأمد) هو التأثير الجانبي الأهم الناجم عن تكرار تعاطي الكتامين (Zhang, Tang et al. 2018).

تعد الوفيات الناجمة عن الجرعة الزائدة للكتامين نادرة جداً، (Darke, Duflou et al. 2021). عموماً، لا توجد تقارير دقيقة تتضمن مقدار الجرعة القاتلة من الكتامين عند الإنسان.

ومع أن هذه النتائج تشير إلى ضرورة توخي الحذر عند استخدام علاج الكتامين على المدى الطويل فإن إعطاءه المتكرر بجرعة تسكينية له فوائد كثيرة، على سبيل المثال، أظهر الإعطاء المتكرر للكتامين بالجرعة تحت التخديرية تحسناً في الفاعلية التسكينية

(Loo, Galvez et al. 2016, Sakurai, Jain et al. 2020) ، كما أدى إلى تقليل الحالات الحادة من التفارقية والابتعاد عن الواقع والدوخة الناجمة عنه بمرور الوقت (Szymkowicz, Finnegan et al. 2013), (George, Galvez et al. 2017).

تتميز معظم، إن لم يكن كل التأثيرات الجانبية للكتامين بأنها تعتمد على الجرعة، وأنها عابرة وذاتية الشفاء (Wan, Levitch et al. 2015).

3-3-4 السمية العصبية: تشمل المظاهر التشريحية المرضية التي تظهر السمية العصبية الناجمة عن الاستعمال المديد للكتامين وبالجرعات العالية الآتي:

- **آفات أولني Olney** التي أُبلغ عنها لأول مرة في عام 1989. تتميز هذه الآفات بوجود فجوات في حجرة السيتوبلازما ناجمة عن تحلل الميتوكوندريا، وقد وجدت هذه الفجوات في المقام الأول في التلفيف الحزامي الخلفي وفي القشر خلف الجسم االثفني بعد إعطاء جرعة كبيرة من حاصرات مستقبلات (NMDA) عند الفئران (Brambrink, Evers et al. 2012). ((Brambrink, Evers et al. 2012). إضافة إلى ذلك، فإن الدراسات التي أجريت على الرئيسيات غير البشرية ذكرت أن تناول الكتامين يوميًا بمقدار 1مغ/ كغ (عالية) في اليوم حقناً وريدياً لشهور عدة يؤدي إلى نقص كثافة المادة البيضاء في الوصلات الجبهية-المهادية-الصدغية بعد علاج بالكتامين لمدة 3 شهور، (Li, Li et al. 2017)، وإلى زيادة موت الخلايا في قشرة الفص الجبهي بعد علاج بالكتامين لمدة 6 شهور (Wang, Liu et al. 2015). دراسة واحدة استخدمت التصوير الرنين المغناطيسي ذكرت أن متعاطي الكتامين بإجمالي مدة استعمال (0.5-12 سنة) قد أصيبوا بضمور قشري في الفص الجبهي والجداري والقذالي (Wang, Liu et al. 2015)، ودراسة أخرى

على متعاطي الكتامين (10 سنوات) بينت أن فقدان سلامة البنية المجهرية للمادة البيضاء القشرية الأمامية كان مرتبطًا بالمدة الكلية لاستعمال الكتامين (Li, Dong et al. 2021)

2) خلايا إيجابية التاو tau مفرطة الفسفرة (بروتين مرتبط بالأنابيب الدقيقة) في قشرة الفص الجبهي. ظهرت هذه الخلايا عند الرئيسيات غير البشرية التي تلقت جرعات يومية من الكتامين (1 مغ/ كغ ، حقناً في الوريد عند القرود) خلال مدّة 3–6 شهور (Yeung, Wai et al. 2010). رُبطت خلايا تاو فرط الفسفرة مع تدهور الذاكرة الذي لوحظ لدى مرضى داء الزهايمر، مما قد يشير إلى آلية حدوث ضعف الذاكرة بعد استخدام الكتامين.

3) التناول المتقطع المديد للنظير (S) وليس النظير (R)أدى إلى فقدان مادة **البارفالبيومين** المناعية في الحصين وقشرة الفص الجبهي للفئران (Yang, Shirayama et al. 2015).

3-4- مضادات الاستطباب والتحذيرات:

تتضمن مضادات استطباب إعطاء الكتامين بالجرعة التسكينية في الحالات الآتية: (Szymkowicz, Finnegan et al. 2013), (Schwenk, Viscusi et al. 2018)

- الأمراض القلبية الحادة، وارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط
- ارتفاع الضغط داخل القحف وارتفاع الضغط داخل العين
- أمراض الكبد
- الذهان الحاد؛ أو وجود قصة مرض نفسي سابق أو الخرف
- حالات فرط نشاط الدرق، الفيوكروسيتوما.
- الحمل.

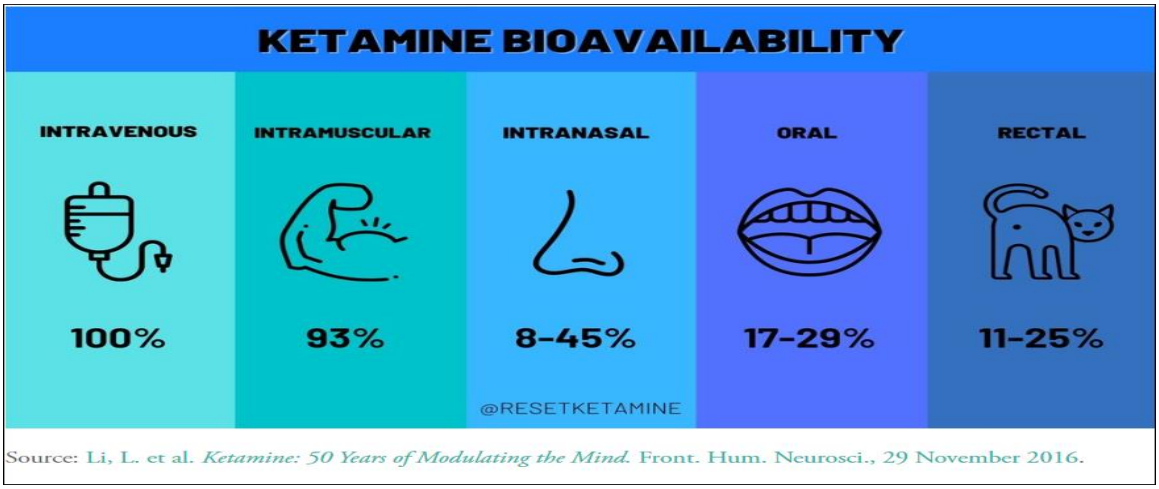
3-5 الحرائك الدوائية للكتامين Pharmacokenitics

3-5-1الامتصاص Absorption

يُعطى الكتامين للبشر عبر طرق عدة بما في ذلك الطريق الوريدي، والحقن العضلي، وفوق الجافية، الطريق الهضمي (البلع)، والبخاخ الأنفي، وعن طريق المستقيم. الشكل 19.

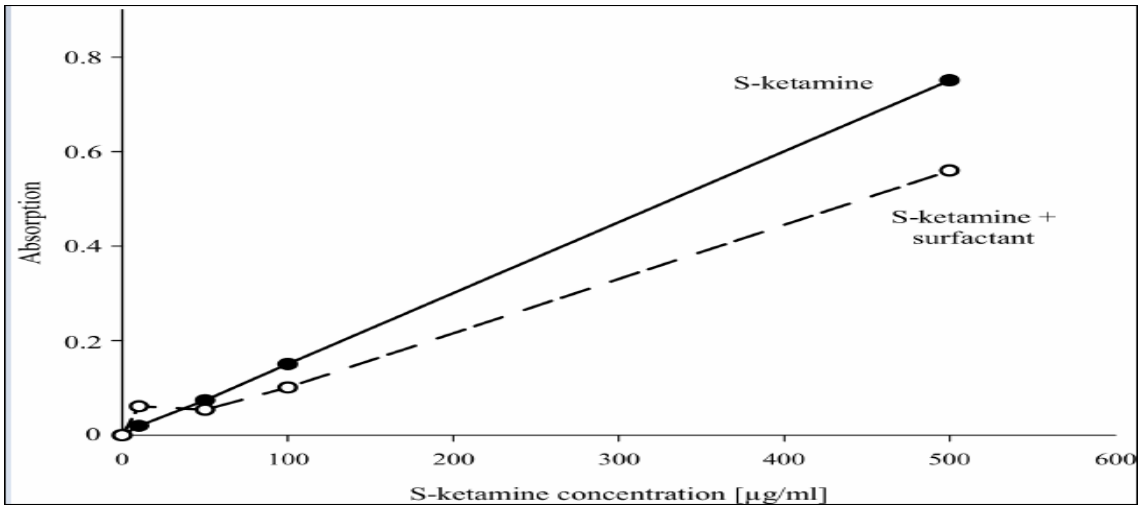
1) الطريق الأكثر شيوعًا للإعطاء هو الحقن الوريدي: الذي يصل بسرعة إلى التركيز الأعظمي في المصل (Weber, Wulf et al. 2004).

2) الإعطاء بالطريق العضلي يستخدم في حالات الطوارئ للمرضى غير المتعاونين، والأطفال وحديثي الولادة. هذا الطريق يحقق نسبة عالية من التوافر الحيوي تصل إلى 93٪، ويصل الكتامين إلى ذروة تركيزه في المصل خلال 5-30 دقيقة من الإعطاء ومع ذلك، بين تحليل الحرائك الدوائية للسكان انخفاضاً كبيرا للتوافر الحيوي بعد الحقن العضلي للكتامين عند الأطفال (41٪) (Moeller, Espelien et al. 2019).



الشكل 19- التوافر الحيوي للكتامين حسب طرق الإعطاء

3) التوافر الحيوي للكتامين عند إعطائه عن طريق الفم محدود (16٪ -29٪)، إذ يصل



الشكل 20- قياسات امتصاص الكتامين S- Ketamine. المصدر Researchgate.net

لذروة تركيزه في غضون20- 120 دقيقة بسبب الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي (Brunette, Anderson et al. 2011).

يبلغ التوافر الحيوي للنظير (S) عن طريق الفم (8- 11٪) بما يتوافق مع الاستقلاب بالمرور الكبدي لأولي للنظير(S) الأكبر نسبة إلى الكتامين(Fanta, Kinnunen et al. 2015). التوافر الحيوي لمستقلبات الكتامين عن طريق الفم لا تزال قيد التقييم والتحديد.

4) يبلغ التوافر الحيوي للكتامين داخل الأنف وداخل المستقيم (45٪ -50٪) و(25٪ - 30٪) على التوالي.(Vlerick, Devreese et al. 2020).

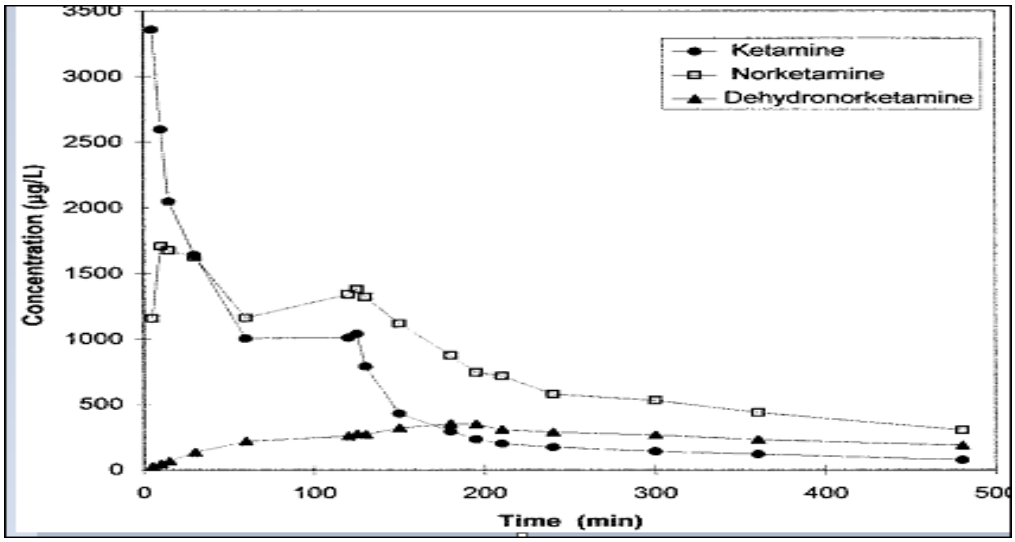
يعد إعطاء الكتامين داخل الأنف بديلاً جذاباً (خاصة النظيرS) للطريق الوريدي لأنه أقل رضّاً و ينتج عنه امتصاص جهازي سريع، ولا يخضع للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي) .

3-5-2 التوزع والانتشار Distribution :

ينتشر الكتامين بسرعة إلى الأنسجة ذات التروية العالية، بما في ذلك الدماغ، و تبلغ نسبة الارتباط ببروتين المصل 10- 50٪ (Watterson, Donohue et al. 2012)، مؤدياً إلى حجم توزع ثابت (V.d= 3-5 لتر/ كغ).

إن إعطاء جرعة وريدية وحيدة تخديرية من الكتامين عند الإنسان (2 مغ/ كغ) يؤدي إلى تراكيز متساوية في المصل من النظيرين (R), (S) بعد دقيقة واحدة من تناوله إذ يصل التركيز الأعظمي في المصل إلى (1800 نانو غرام/ مل أو 7.6 مكرو مول/ مل) (Geisslinger, Hering et al. 1993)، في حين أنه أدى إعطاء (1 مغ/ كغ) من النظير S إلى تركيز أعلى في المصل بعد دقيقة واحدة من بدء التسريب (التركيز الأعظمي في المصل 2600 نانو غرام/ مل، أي ما يعادل 11 مكرو مول/ مل).

هذه النتائج لها أهمية خاصة عندما تقارن حصيلة كل من النظير(S) مع النظير (R) والكتامين الراسيمي؛ لأننا نحتاج جرعة أقل من النظير(S) للوصول إلى تركيز مماثل أو أكبر من الكتامين في المصل (Du, Zheng et al. 2020). يجدر بالذكر أنه لا يوجد



الشكل 21– تغير تركيز الكتامين ومستقلباته في المصل (ميكروغرام/ ل) بعد إعطائه تسريباً وريدياً تحويل بيني بين النظيرين (S) و(R) في الجسم الحي (Geisslinger et al.2001).

في مصل دم المرضى الذين عولجوا بالتسريب الوريدي بالكتامين الراسيمي لمدة 40 دقيقة بجرعة(0.5 مغ/ كغ) كانت نسبة النظير (S) إلى (R) = 0.84 عندما بلغت ذروة تركيز

الكتامين 177.23 ±53.8 نانو غرام/ مل؛ أي 0.75±0.23 ميكرو مول/ مل (الشكل21). (Zhao, Venkata et al. 2012). الشكل 21.

3-5-3 الاستقلاب:

1)-المسارت الرئيسية (الكبرى) لاستقلاب الكتامين:

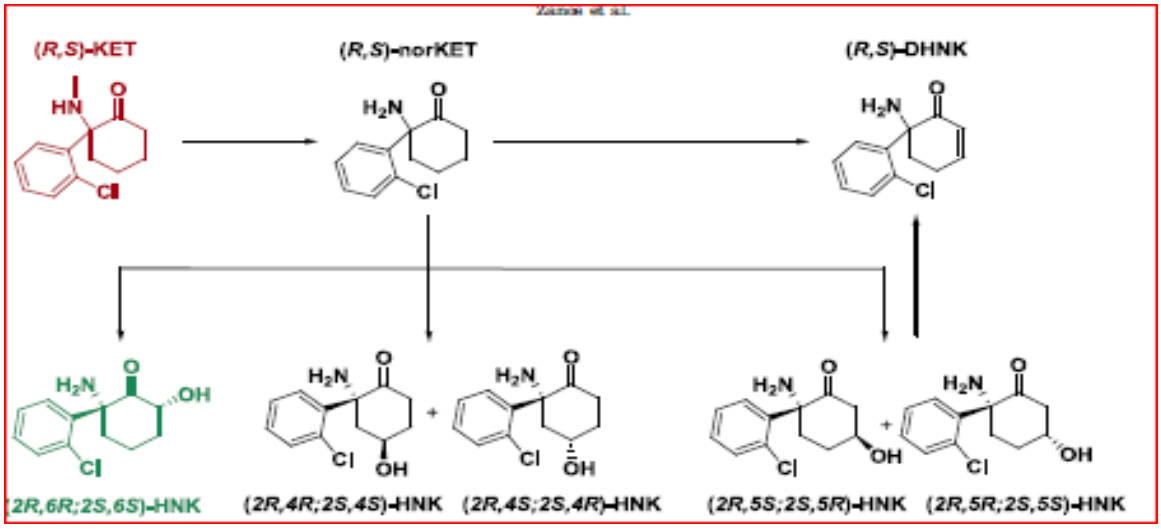
يخضع الكتامين لعملية استقلاب واسعة النطاق (الشكل27) فهو يستقلب في البداية إلىnorketamine عن طريق إزالة ميثيل النيتروجين وذلك بالتفاعل الذي يجري تحفيزه أساساً بوساطة الأنظيمات السيتوكرومية الكبدية P450 (CYP2B6,YP3A4) (Rao, Flaker et al. 2016). يحدث نزع الميثيل من الكتامين Ketamine بالطريقة الانتقائية النمطية حيث ينزع الأنظيم CYP3A4 المثيل من النظير(S) بشكل أسرع من النظير(R)، في حين ينزع الأنظيم CYP2B6 الميثيل من النظيرين بالكفاءة نفسها، وتعود الاختلافات الفردية في استقلاب الكتامين جزئياً إلى اختلاف التعبير الأنظيمي لأنظيمات P450.

بعد إزالة الميثيل من الكتامين وتحوله إلى norketamine، يستقلب norketamine فيما بعد إلى hydroxynorketamines (HNKs) و dehydronorketamine (DHNK): فقد أشارت الدراسات المبكرة إلى تشكيل **HNKs** من خلال إضافة الهيدروكسيل في حلقة سيكلوهكسيل norketamine في مواقع مختلفة من النور Ketamine. لقد اكتشف كثير من مستقلبات HNK في البشر بعد حقن الكتامين (Zarate and Niciu 2015):

يحدث استقلاب الكتامين إلى (2R,6R,2S,6S) -HNK عادة بوساطة كل من الأنظيم CYP2A والأنظيم CYP2B بشكل أساسي (Desta, Moaddel et al. 2012). إن كلاً من الأنظيمات CYP3A4, CYP3A هي الأنظيمات الرئيسية الخاصة بتحفيز

تحويل norketamine إلى (2S,4R;2R,4S) –HNK، في حين أن CYP2B6 هو المسؤول عن تحفيز تحويل NorKetamine إلى HNK–(2S,5R,2R,5S).

من المستقلبات الثانوية الأخرى (**DHNK**): يتكون مباشرة منnorketamine عن طريق تأثير أنظيم CYP2B6، أو من 5–HNK عبر نزع الهيدروجين غير الأنظيمي.



الشكل 22– مسارات الاستقلاب الرئيسية. في المسار الاستقلابي الرئيسي يستقلب الكتامين الراسيمي مبدئياً إلى norketamine إما عن طريق CYP2B6 أو CYP3A4. بعد ذلك، يمكن استقلاب norketamine بشكل أكبر لتشكيل DHNK أو HNKs . المصدر Zanos et al.

2)–المسارات الثانوية (الصغرى):

إضافةً إلى المسارات الرئيسية لاستقلاب الكتامين فإن هناك كثير من المسارات الأخرى التي درست أيضًا (الشكل):

* أحد هذه المسارات هو مسار إضافة الهيدروكسيل Hydroxylation مباشرة للكتامين إلى المركبات الآتية:

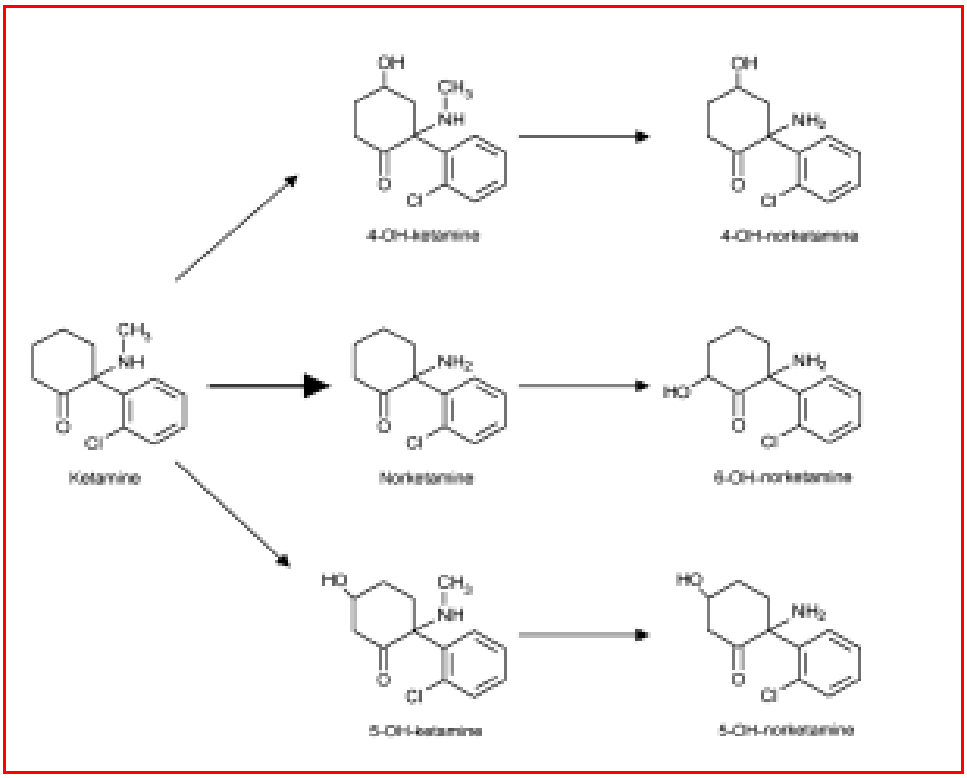
– إنتاج HK–(2R,6R;2S,6S): يُحفز أساساً بوساطة الأنظيم CYP2A6.

– إنتاج HK–(2S,6R;2R,6S) يكون محفزًا بوساطة أنظيمات CYP3A4 CYP3A5,.

تجدر الإشارة إلى أن هذه المسارات انتقائية بالنسبة إلى النظائر (Desta ، 2012).

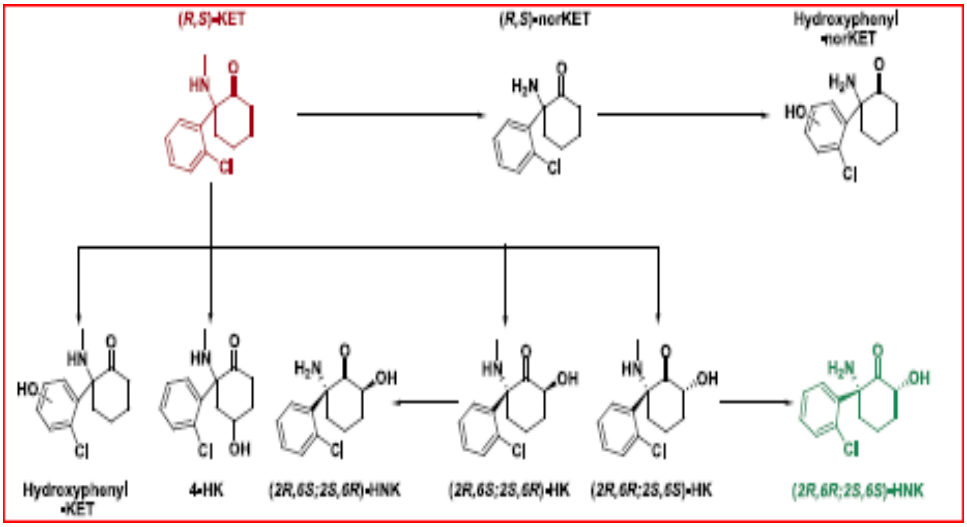
* تجري إزالة ميثيل المستقلب (2R,6R;2S,6S)-HK بسهولة عبر CYP2B6 إلى HNK الموافقة.

* أخيرًا، لوحظ وجود نظائر فينولية لـ HNKs، يحتمل أن تكون ناتجة عن هدروكسلة النوركتامين norketamine (Turfus, Parkin et al. 2009)



الشكل 23- المستقلبات الرئيسية للكتامين

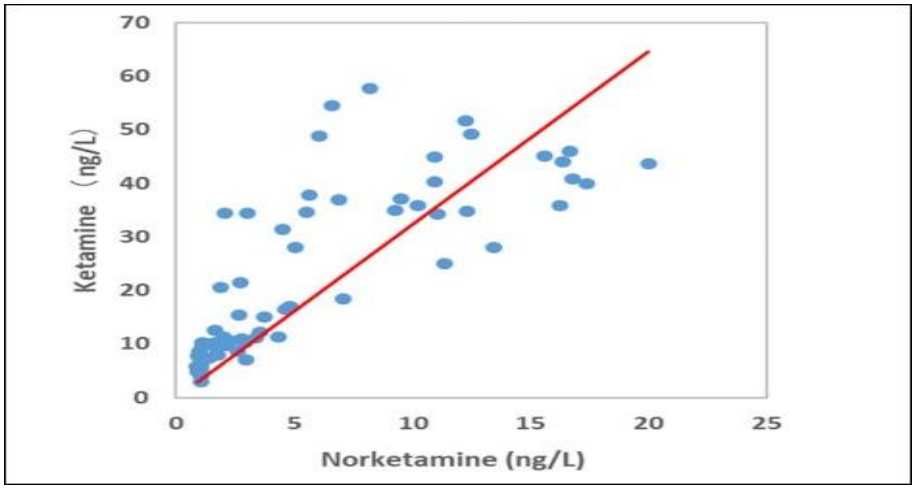
في دراسة للباحث Zhao وزملائه بني نموذج حركي عام للكتامين ومستقلباته، حددت Norketamine, DHNK و(2R,6R;2S,6S)- HNK بالنظر إلى أنها المستقلبات **الثلاثة** الرئيسية المتداولة في المصل بعد 40 دقيقة من التسريب الوريدي للكتامين (0.5) مغ/ كغ (Zhao, Venkata et al. 2012). الشكل 23.



الشكل 24. مسارات الاستقلاب الصغرى للكتامين

لقد قُدّر متوسط الزمن اللازم لتصل هذه المستقلبات ذروة تركيزها في المصل فكان حوالي 1.33 ساعة للمستقلب (norketamine) و3.83 ساعة للمستقلب DHNK و HNK– (2R,6R;2S,6S) (Zhao, Venkata et al. 2012)، (Highland, Farmer et al. 2022)

4-5-3 الإطراح: على الرغم من أن مستويات الكتامين في المصل كانت أقل من المستوى القابل للاكتشاف في غضون يوم واحد بعد الإعطاء الوريدي لجرعة مخفضة (0.5 مغ/ كغ تعطى خلال 40 دقيقة تسريباً وريدياً)، فقد لوحظت مستويات من **المستقلب** DHNK والمستقلب (2R,6R;2S,6S)-HNK في الدوران (المصل) لمدة وصلت إلى 3 أيام بعد التسريب الوريدي (Zhao, Venkata et al. 2012)، وكان النور كتامين والكتامين قابلين للاكتشاف في المصل لمدة وصلت إلى 14 و11يوماً، على التوالي، في بول الأطفال الذين تلقوا جرعات مخدرة من الكتامين مع التراكيز المبلغ عنها وهي من 0.1-1442نانوغرام/ مل (أو 0.0004-0.031 مكرو مول/ مل) للنور كتامين، و2-1204 نانو غرام/ مل (أو 0.008-5.06 مكرو مول/ مل) للكتامين (Adamowicz and Kala 2005) .



الشكل 25– يوضح أن تركيز الكتامين كان أعلى باستمرار من تركيز norketamine. والنسبة Norketamine / Ketamine < 1 . (Adamowicz and Kala 2005).

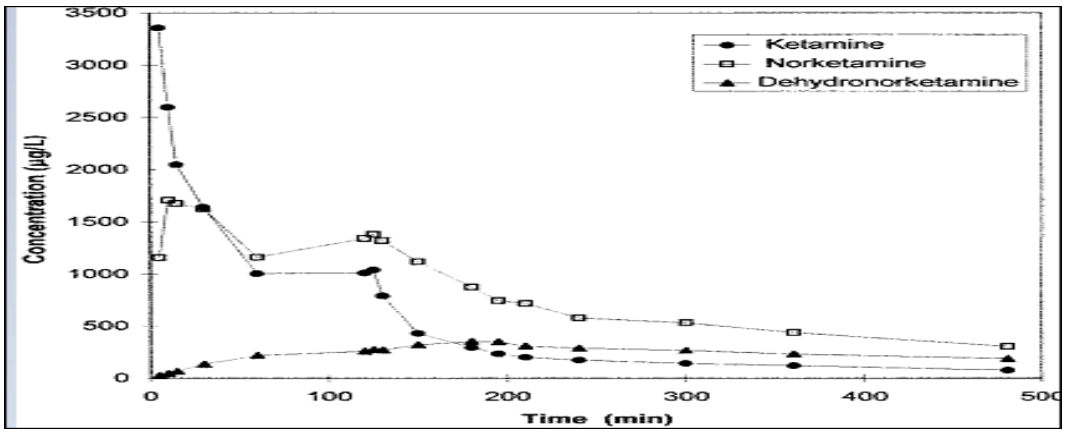
في البشر البالغين، يمتلك الكتامين نسبة عالية من التصفية ونصف عمر إطراحي قصير قدره (2–4) ساعات (Domino 2010)، كما أظهرت دراسة للباحث Adamowicz وزملائه أن نصف العمر الإطراحي كان قصيرًا (155–158 دقيقة) لكل من (S)– Ketamine و(R)–Ketamine (Adamowicz and Kala 2005).

يُطرح الكتامين في المقام الأول عن طريق البول على شكل مستويات منخفضة من الكتامين (2٪)، نور كتامين (2%) و DHNK (16%)، في حين يُطرح غالبية الكتامين (80٪) على شكل مقترن مع حمض الجلوكورونيك ليشكل مركبات من HK وHNK مقترنة بهذا الحمض، التي يجري التخلص منها في البول والصفراء.

لوحظ عند البالغين أن نصف العمر الحيوي للكتامين في المصل و معدلات التصفية التابعة له لا تختلف اختلافاً كبيراً بين الإعطاء الوريدي (نصف العمر = 186 دقيقة؛ إجمالي تصفية الجسم = 19.1 مل / دقيقة / كيلوغرام) و بين الإعطاء بالحقن العضلي (نصف العمر = 155 دقيقة ؛ إجمالي تصفية الجسم = 23.2 مل / دقيقة لكل كيلوغرام) (Adamowicz and Kala 2005)، ومع ذلك، فهناك دليل على أن الإعطاء المتكرر للكتامين يطيل وقت الإطراح. على سبيل المثال، فقد ذكر الباحث Adamowicz وزملاؤه أنه في ثلاث حالات

أعطيت كتامين تسريباً وريدياً بجرعة وحيدة خلال مدة عامين (تراوحت الجرعات بين 0.75 و1.59 مغ/ كغ)، تباطأ إطراح الكتامين من يومين بعد التسريب الأول إلى 5 أيام بعد التسريب الثاني، و 11 يومًا بعد اليوم الثالث، في حين ظل إطراح norketamine ثابتًا (5 أيام بعد كل تسريب).

عند مقارنته بالبالغين، يكون إطراح الكتامين أسرع بمرتين عند الأطفال، وهذا يتوافق مع الأدلة التي تدعم أنّ مدة التخدير أطول عند البالغين مقارنة بالأطفال. (Peltoniemi, Hagelberg et al. 2016) وقد تكون هذه الاختلافات راجعة إلى الاختلافات في الاستقلاب الأنظيمي للكتامين عند الأطفال، مقارنة بالبالغين (Flint, Brouwer et al. 2017) .



الشكل26– لتركيز الكتامين و مستقلباته في المصل حسب الزمن.(Du, Zheng et al. 2020).

لوحظ أن التصفية الجهازية للنظير (R) بعد إعطاء الكتامين الراسيمي مشابهة تقريباً للتصفية الكلوية للنظير (S)، في حين كان معدل التصفية بعد إعطاء HNK–(2S,6S) في الفئران بالتسريب الوريدي (20) مغ / كغ، 704 ± 139 مل/ كغ / ساعة، بنصف عمر إطراحي 8 ± 4 ساعة. الإعطاء عن طريق الفم لهذا المستقلب له نصف عمر إطراحي من 3.8 ± 0.6 ساعة (Du, Zheng et al. 2020)

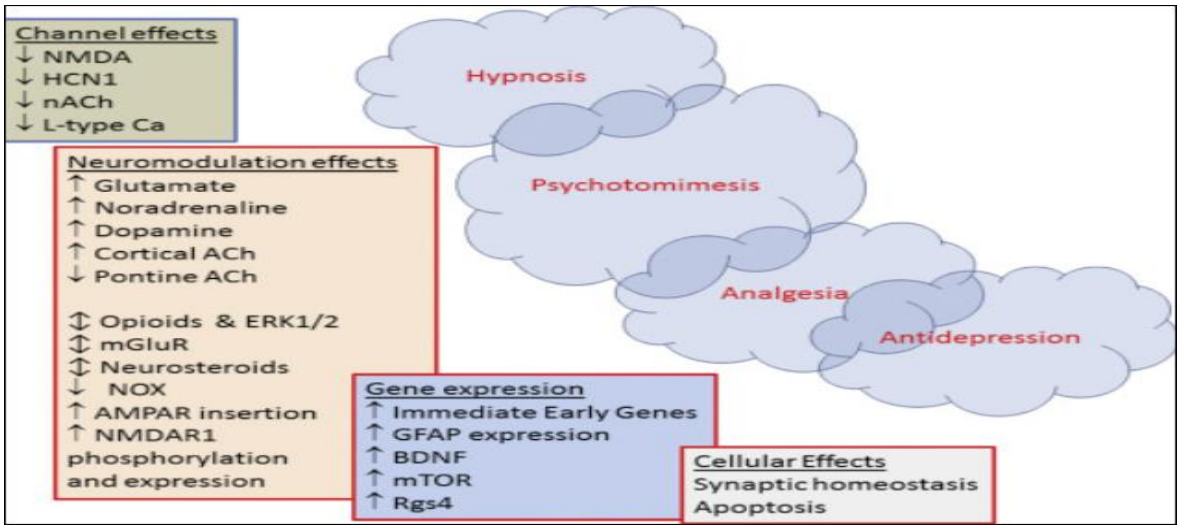
3-6 الديناميكا الدوائية للكتامين ومستقلباته:

3-6-1 المستقبلات المتأثرة

كما ذكرنا سابقًا، فإن الكتامين هو أحد حاصرات مستقبلات NMDAR، وتنسب التأثيرات المتميزة التخديرية والتسكينية للكتامين في المقام الأول إلى تثبيط هذه المستقبلات (White and Ryan 1996). ومع ذلك، فإنه لا تقتصر الأهداف الدوائية للكتامين على مستقبلات $NMDAR_s$ فقد بينت الدراسات أنه يؤثر أيضاً في عدد من المستقبلات والقنوات الأيونية الأخرى. الكتامين عادة أقل ألفة مع هذه المستقبلات والقنوات مقارنة مع مستقبلات NMDARs.

وفقاً للدراسات فقد تبين أن المستقلب (2R,6R;2S,6S)-HNK مركب غير نشط (Leung and Baillie 1986), (Yang, Shirayama et al. 2015). وبالمقارنة بين نظائر الكتامين ومستقلباته من حيث الفاعلية تبين أن النظير (R) أقل فاعلية من النظير (S) وأن المستقلب (2R,6R)-HNK أقل فاعلية من المستقلب (2S,6S)- HNK.

(Shirayama and Hashimoto 2017).



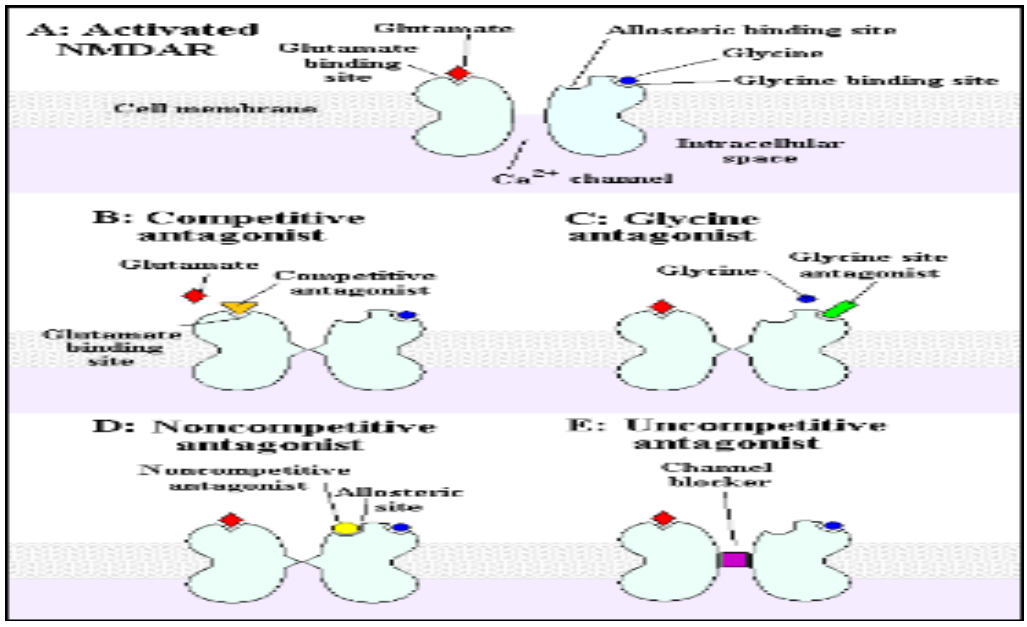
الشكل 27- آلية عمل الكتامين والمستقبلات المختلفة التي يعمل عليها. المصدر Sessions.ai

1)- مستقبلات -N ميثيل -D -الأسبارتات (NMDAR):

التأثير الأساسي للكتامين هو حصار لا تنافسي لمستقبلات NMDAR وهي قنوات أيونية منبهة للغلوتامات. تتكون هذه المستقبلات من أربع وحدات فرعية مختلفة مشفرة بسبع جينات GluN1, GluN2A-D, GluN3A-B (Kaniakova, Lichnerova et al. 2012). تمتلك مستقبلات NMDARs نفاذية عالية للكالسيوم، ومن ثمّ يمكن أن تحفز تفعيل عدد من المسارات داخل الخلايا في الخلايا العصبية والخلايا الدبقية.

في حالة الراحة يحدث حصار لقنوات $NMDAR_s$ بوساطة المغنيسيوم (+ Mg2) يتطلب التفعيل المؤثر لهذه المستقبلات الشروط الآتية:

- إزالة استقطاب الغشاء الخلوي، والذي يمنع الفعل الحاصر لشوارد + Mg2
- ربط كل من الغلوتامات مع مُنشّط (مفعل) الغلايسينglycine coactivator و/ أو D- Serine (Paoletti, Bellone et al. 2013).



الشكل 28- نموذج مبسط لتنشيط مستقبلات NMDAR وأنواع مختلفة من الحاصرات التنافسية واللاتنافسية لهذه المستقبلات (Miller, Yang et al.).

وُصف الكتامين في البداية بأنه حاصر لمستقبلات NMDA (Anis, Berry et al. 1983)، وهذا الاكتشاف أكده لاحقًا باحثون آخرون مثل (Morris, Moaddel et al. 2017) إذ يرتبط الكتامين بموقع phencyclidine الموجود داخل مسام قناة NMDAR، ومن ثمّ يحصر المستقبلات بشكل غير تنافسي (Mion and Villevieille 2013) (Morris, Moaddel et al. 2017).

يُعتقد أن حصار NMDARs هو الأساس الذي يفسر فعل الكتامين في إحداث التخدير التفارقي وفقدان الذاكرة وكذلك يفسر فعله بوصفه مضاداً للاكتئاب وفعله المسكن للألم، (Miller, Yang et al. 2014)؛ كذلك أُفترض أن العجز والخلل المعرفي الذي يسببه الكتامين ناتج عن تثبيط هذه المستقبلات.

يمتلك النظير (S) فاعلية وألفة ارتباط بموقع PCP الخاص ب NMDAR أعلى بأربعة أضعاف مقارنة مع النظير (R)، وأعلى بمرتين من الكتامين الراسيمي بوجود Mg^{2+} خارج الخلية (Temme, Schepmann et al. 2018)، (Zeilhofer, Swandulla et al. 1992).

وبصورة مماثلة، أثبت Ryder وزملاؤه أن النظير S أقوى 3 مرات كمسكن، و أقوى 1.5 مرة كمنوم (فقدان المنعكس المقوم) و 1.8 مرة أكثر كعامل منبه حركي قوي مقارنة مع الكتامين الراسيمي ومع النظير (R) – Ketamine (Ryder, Way et al. 1978).

إن إعطاء (25 مغ/ كغ) من النظير S بطريق تحت الجلد تسبب في اضطرابات أكثر عمقا في البوابات الحسّية الحركية مقارنة مع النظير (R) بالجرعة نفسها وطريق الإعطاء نفسه في تجارب على الجرذان، في حين أظهرت دراسات أخرى عدم وجود اختلاف في تعرض الدماغ للنظيرين (Fukumoto, Toki et al. 2017) وهذا الأمر يجعل من فرضية أن مستقبلات

NMDAR وسيطاً وحيداً لفعل Ketamine المضادة للاكتئاب والتخدير والتسكين فرضية غير دقيقة (Shaffer, Osgood et al. 2014):

أظهرت الدراسات أن أي تفاضل في فاعلية الكتامين لا تتعلق بالألفة القوية للكتامين مع الوحدات الفرعية بحد ذاتها، وإنما بعود ذلك إلى الكثافة التفاضلية لشوارد المغنزيوم (+ Mg2) الرابطة ومن ثمّ يعتمد حصار الكتامين للأنماط الفرعية لمستقبلات NMDARs في الدماغ على التراكيز الموضعية لشوارد المغنزيوم. (Zhang, Lee et al. 2007)، و في حال وجود Mg^{2+} خارج الخلية، فإن المستقلب norketamine، يثبط أيضًا NMDAR:

للنظير norketamine– (S) ألفة ارتباط مع المستقبلات NMDA في النخاع الشوكي والدماغ، في حين يمتلك النظير norketamine– (R) ألفة ارتباط أقل بثماني مرات وعليه فإن النظير norketamine– (S) أكثر فاعلية في تثبيط NMDA المحرضة في الخلايا العصبية القشرية الدماغية من norketamine –(R) (Paul, Singh et al. 2014).

تظهر مستقلبات DHNK وHNK قدرة ضعيفة أو لا تظهر القدرة على التأثير في المستقبلات NMDAR (Morris, Moaddel et al. 2017).

هناك أيضا أدلة على أن نظائر الكتامين ومستقلباته يمكن أن تقلل تفعيل المستقبلات NMDAR بشكل لا مباشر عن طريق إنقاص مستويات، D–SERINوهو محفز داخلي للمستقبلات NMDAR يرتبط بموقع glycine B وهذا الارتباط مطلوب لتفعيل مركب NMDAR (Paoletti, Bellone et al. 2013).

يقوم الأنظيم serine racemase بتحويل النظير L–serine إلى D–serine وفي الواقع، يؤدي D–serine دورًا مهماً في اللدونة المشبكية (Henneberger, Bard et al. 2012)(Ma and Leung 2018).

يرتبط فعل Ketamine– (S) بزيادة D–SER داخل الخلايا وانخفاضه خارج الخلايا (Paul, Singh et al. 2014)، في المقابل، فقد أنقص النظير R مستوى D–SERIN داخل الخلايا والمستويات خارج الخلية على حد سواء. هذه التأثيرات المختلفة لنظائر الكتامين على مستويات D–SERIN قد تفسر اختلافها السلوكي: ففي حين أنKetamine– (S) هو عقار مخدر ومسكن أكثر فاعلية منR– Ketamine) فإن R– Ketamine بوصفه مضاداً للاكتئاب هو أقوى وأطول أمداً (Fukumoto, Toki et al. 2017).

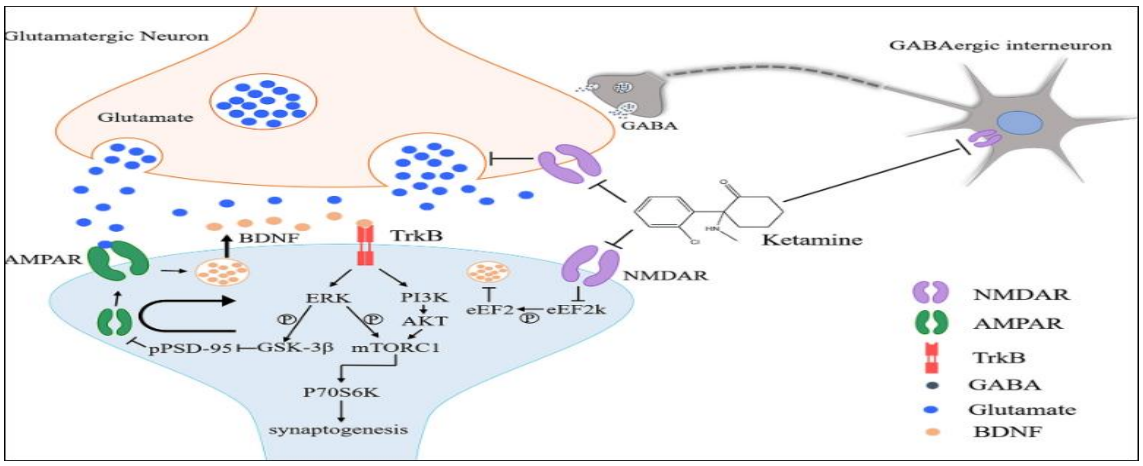
تقوم كذلك المستقلبات DHNK, HNK بتعديل مستويات D–serine لكن الأهمية السلوكية لأفعال هذا المستقلبات على مستويات D–serine غير واضحة (Can, Zanos et al. 2016).

2) مستقبلات GABA وGABA Uptake :

يفعّل الناقل العصبي المثبط الأولي GABA، كل الأنواع الفرعية لمستقبلات GABA في الدماغ:، $GABA_B$، $GABA_A$ وكذلك GABAc (Silberbauer, Spurny et al. 2020), (Wolf, Hatt et al. 2015) .

هناك أدلة للتأثير المثبط للكتامين في التقاط GABA؛ إذ إن الكتامين قد يسبب زيادة في مستويات GABA خارج الخلية. وبالفعل، فقد تبين أن إعطاء الكتامين بالطريق العضلي للجرذان يزيد تركيز GABA في الدماغ في أجزائه الغنية بالمشابك العصبية، خاصة الجهاز اللمبي Limbic System ومع ذلك، فإن تأثير الكتامين في التقاط GABA بتراكيز مهمة سريريًا لم يتأكد (Wolf, Hatt et al. 2015)، (Silberbauer, Spurny et al. 2020).

الأهمية الوظيفية لأفعال الكتامين على مستقبلات $GABA_A$ غير واضحة لأن تراكيز الكتامين المطلوبة لتعديل نشاط هذه المستقبلات أعلى بكثير من تلك التي تحققت بعد إعطاء الكتامين في التطبيقات السريرية لتأثيراته كمخدر ومسكن ومضاد للالتهابات ومضاد للاكتئاب.



الشكل 29– مستقبلات GABA والمستقبلات الأخرى التي يعمل عليها الكتامين لبدء تأثير سريع.
Researchgate, net

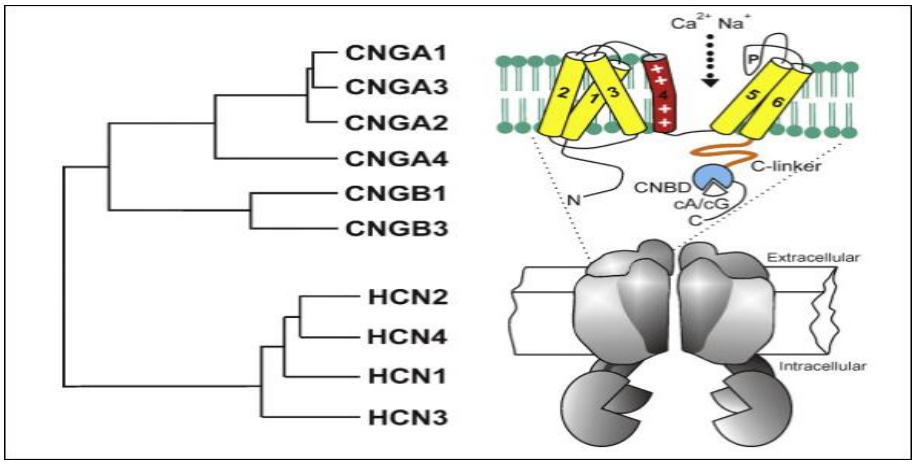
إضافة إلى أن الهذيان المرتبط بالكتامين الذي يحدث عند تطبيق الجرعة التخديرية (1 – 2 مغ/ كغ بطريق الحقن الوريدي) يقل بشكل واضح عن طريق المعالجة بالبنزوديازيبينات (معدِّلات إيجابية لمستقبلات GABAA) في حين أن حاصرات مستقبلات GABA (بيكوكولين) يعاكس التخدير المحدث بالكتامين (Perumal, Adhimoolam et al. 2015).

3) القنوات البوابية ذات النوكليوتيدات الحلقية المنشطة لفرط الاستقطاب HCN:

قنوات HCN: (HCN1 – HCN4) هي قنوات كاتيونية ذات فولطية كهربائية؛ إن تفعيل هذه القنوات بفرط استقطاب الغشاء يجري تسهيله بوساطة النوكليوتيدات الحلقيةcAMP.

في الجهاز العصبي المركزي، تؤدي القنوات HCN دورًا رئيسيًا في التحكم بالخلايا العصبية حيث تؤثر على (الاستثارة ، نشاط المشابك) (Zhang, Zhao et al. 2021).

هناك دراسة للباحث Li وزملائه تؤكد التأثيرات المثبطة للكتامين في القنوات غير المتجانسة HCN1- HCN2 وتنشيط فرط استقطاب تيارات تنظيم ضربات القلب؛ هذا يمكن أن تكون له صلة بفعل الكتامين كمخدر عام، بتثبيطه لهذه القنوات على نحوٍ كبير (Li, Chen et al. 2014). لقد وُجد أن Ketamine- (S) أكثر فاعلية على تثبيط هذه القنوات مقارنة مع الكتامين الراسيمي بما يتوافق مع التخدير الأكثر فاعلية للنظير (S).



الشكل 30– مكونات عائلة قنوات HCN و النموذج البنيوي لها

في الواقع، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لإثبات ذلك الدور الدقيق لتثبيط قناة HCN في هذا الصدد.(Han, Heuermann et al. 2017)، كما لا يوجد حاليا بيانات منشورة على دور مستقلبات الكتامين في وظيفة قنوات HCN1 أو مشاركة هذه القنوات على التأثيرات السلوكية من هذه المستقلبات.

4) مستقبلات الكولين: توجد تقارير تبين أن الكتامين يرتبط بكل من مستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينة (nAChRs) ومستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية (m AChRs): وصفت دراسات عدة ارتباط الكتامين بـ mAChR وكشفت أنKetamine- (S) لديه ألفة نحو mAChRs أعلى منKetamine- (R) بمقدار الضعف.

لقد بيّن Moaddel ورفاقه (2013) أن (R,S)-DHNKH يخفض سعة تيارات الخلية الكاملة المستحثة بالأسيتيل كولين في nAChRs بحوالي 60٪.، وفي التراكيز نفسها قامت المستقلبات HNK (2S,6S)، HNK- (2R,6R)، و(R,S)-norketamine أيضًا بتخفيض سعة التيارات التي يسببها الأستيل كولين في المستقبلات nAChRs بنسبة 54٪ و51٪ و 45٪ على التوالي (Moaddel, Abdrakhmanova et al. 2013) وفقاً لهذه الدراسة، فإن المستقلب DHNK ليس لديه ألفة ارتباط مع أقنية nAChRs.

5) المستقبلات والناقلات مونواميناريجيك Monoaminergic:

إن مستقبلات الدوبامين (DAR_s) والسيروتونين [5-هيدروكسي تريبتامين] (5-HT) هي مستقبلات تمثيل غذائي metabotropic، وباستثناء النوع الفرعي 3 لمستقبلات(5-HT) فهي مستقبلات أيونية.

لقد وصفت خمسة أنواع فرعية مختلفة من مستقبلات الدوبامين (D1-5) وسبعة أنواع فرعية من مستقبلات السيروتونين (5-HT1-7) جرى توصيفها في الجهاز العصبي المركزي. (Megiorni, Gravina et al. 2017):

- على الرغم من وجود بعض الأدلة على أن الكتامين قد يعمل على نواقل ومستقبلات DA، إلا أن هناك أيضا أدلة متضاربة تشير إلى أن الكتامين لا يغير إشارات الدوبامين مباشرة (Kokkinou, Ashok et al. 2018)، إذ بينت الدراسات أن للكتامين ألفة ارتباط عالية مع مستقبلات D2 وأنه يعمل عمل مقلد جزئي لهذه المستقبلات. إن هذا النشاط قد يفسر التأثيرات النفسية للكتامين.

- بينت الدراسات أن الكتامين يرتبط أيضاً بمستقبلات السيروتونين نمط 5-HT2 قد يكون لهذا الفعل صلة بتأثير الكتامين كمسكن. كما تبين أن تناول الكتامين يسبب زيادة

في مستويات السيروتونين خارج الخلية (5-HT) في الفص الجبهي والنواة الظهرية للفئران (Pham, Mendez-David et al. 2017).

- أخيرًا ومع وجود بعض الأدلة على أن الكتامين يعمل عمل مثبط لالتقاط ناقلات النور ابينفرين (NETs)، تشير الدراسات إلى أن الكتامين لا يعدل وظيفة NET بتراكيز ذات صلة سريرية

(Can, Zanos et al. 2016)، كما لا يوجد أي نشاط مقلد أو حاصر لأي من مسستقلبات الكتامين حتى بتراكيز تصل إلى 10 مكرو مول/ مل على المستقبلات D1- D5, 5HT (Can, Zanos et al. 2016)

على الرغم من أن هذه النتائج توحي أن التأثيرات المباشرة لمستقلبات الكتامين في مستقبلات DA أو الناقلات أحادية الأمين لا يمكن استبعادها بتراكيز أعلى، فإن مستقلبات الكتامين قد تتفاعل مع نشاط هذه المستقبلات والناقلات وتعدلها بطريقة مباشرة أو غير مباشرة.

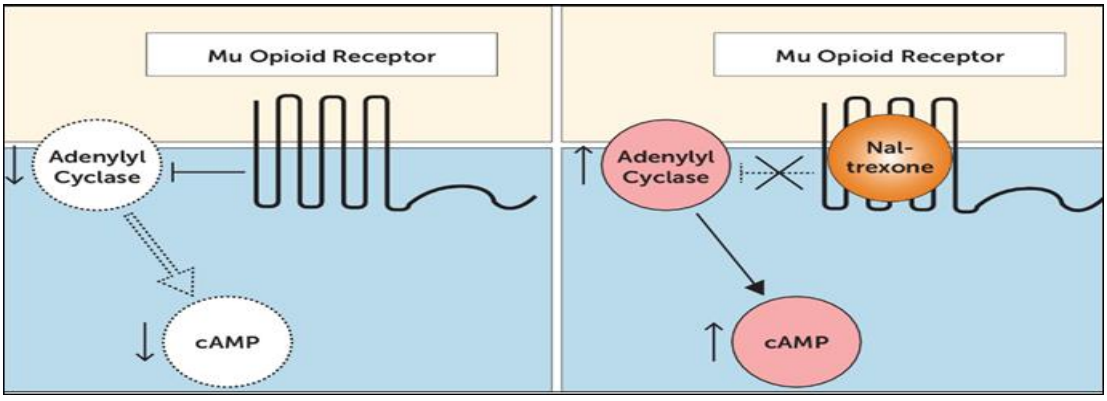
6) مستقبلات الأفيون: يعبّر عن المستقبلات الأفيونية في جميع أنحاء المركز الجهاز العصبي وكذلك في الأنسجة المحيطية وهذه المستقبلات هي مستقبلات بروتينية مقترنة بالبروتين G وتصنف إلى ثلاثة أنواع فرعية: المستقبلات الأفيونية (k - μ - δ)

-الوظيفة الأساسية لتفعيل المستقبلات الأفيونية هي تثبيط انتقال المحفزات المسببة للألم ومن ثمّ تؤدي إلى التسكين (Li, Demenescu et al. 2017).

بينت الدراسات أن الكتامين يفعل ويعدل كل المستقبلات الأفيونية عند الإنسان بنسب ألفة متفاوتة (Hirota, Sikand et al. 1999)، وقد تبين أن للنظير (S) ألفة أقل مقارنة مع(R) للارتباط بـ مستقبلات الأفيون (Hirota, Sikand et al. 1999).

يفترض أن تأثير الكتامين في المستقبلات الأفيونية ربما يكون السبب وراء فعله المسكن، ومع ذلك، فإن الأدوار الدقيقة للمواد الأفيونية المستقبلات في التوسط في هذه التأثيرات غير واضحة (Pestieau, Finkel et al. 2014). على الرغم من أن الأفعال المسكنة للكتامين تتثبط عن طريق إعطاء حاصرات المستقبلات الأفيونية (لمدا وسيغما لكن ليس كابا) داخل البطينيات (أي التعرض المباشر للدماغ) في الفئران (Zugno, Matos et al. 2014)، فإن تثبيط مستقبلات الأفيون الكلية الذي يتحقق من خلال إعطاء النالوكسون الجهازي لا يمنع حدوث التسكين الكتاميني عند الإنسان. هذه النتائج التي تبدو متباينة ومتعارضة تشير إلى أن الكتامين قد يسبب التسكين عن طريق تفاعل غير مباشر مع نظام الأفيون، أو قد يمارس تأثيراً في مستقبلات أفيونية فرعية نوعية.

دعماً لمثل هذا التأثير الخاص بالنوع الفرعي، تشير الأدلة في الجسم الحي إلى أنه قد يكون الكتامين مقلداً لمستقبلات k-opioid وحاصراً للمستقبلات الأفيونية لمدا. هذا الأمر يمكن أن يفسر فشل النالوكسون في منع التسكين الناجم عن الكتامين ودعم الدور الخاص للمستقبلات الفرعية الأفيونية في التسكين الناجم عن الكتامين. (Hance, Winters et al. 1989) (Heitz and Bence 2013). الشكل31.



الشكل 31- منع النالتريكسون التثبيط التأسيسي لمستقبلات ميو أفيونية المفعول: يثبط مستقبل الأفيون mu بشكل أساسي إشارات cAMP التي تنعكس في ظل ظروف الانسحاب أو إعطاء مضاد مثل النالتريكسون.

هذه النتائج كلها تشير إلى دور نظام الأفيون في التأثيرات المسكنة الكتامين، لكن هناك حاجة للمزيد من الدراسات لتوضيح الآليات الدقيقة.

التفاعلات بين الكتامين والنظام الأفيوني قد تكون أكثر صلة بالألم المزمن، حيث يقلل الكتامين من تحمل المواد الأفيونية. على وجه الخصوص، (Gupta, Devi et al. 2011)

بينت الدراسات المنشورة لتقييم آثار مستقلبات الكتامين في المستقبلات الأفيونية أدلة حديثة تشير إلى أن 2R,6R;2S,6S)-HNK لا يمتلك خصائص مضادات للألم ولا يغير تحمل المواد الأفيونية (المورفين) (Lilius, Kangas et al. 2018)، في حين يخفف المستقلب norketamine، على غرار الكتامين من تحمل المورفين (Lilius, Jokinen et al. 2015).

7) **مستقبلات سيغما:**

موقع آخر محتمل لعمل الكتامين هو مستقبلات سيجما. صنفت مستقبلات سيجما إلى نمطين فرعيين مختلفين، مستقبلات سيغما1 وسيغما2 (Myers, Charifson et al. 1994)، وعلى الرغم من اقتراح وجود أنواع فرعية ستة لكن لم تحدد بالكامل (Gerard, Robbins et al. 2021)، وهي تلعب دوراً مهماً في تنظيم الحالة النفسية (Kulkarni and Dhir 2009).

جاء الدليل الأول على الارتباط المباشر للكتامين بمستقبلات سيجما من دراسة قام بها Klepstad وزملاؤه (Klepstad, Maurset et al. 1990) فقد بينوا أن (R)-Ketamine) له فاعلية أقل من (S)-Ketamine في الارتباط بهذه المستقبلات. على الرغم من أن هذه النتائج كانت نوعية وليست كمية بالمطلق حسب مناطق الدماغ المختلفة المستخدمة في دراسات الربط، فإن هناك دراسة إضافية أكدت هذه النتائج الأولية إذ بينت أن للنظير (R)- ألفة ارتباط محددة في حين للنظير(S) ألفة ارتباط بهذه المستقبلات أكثر ب15 ضعفاً

.(Fukumoto, ،(Kulkarni and Dhir 2009) ,(Robson, Elliott et al. 2012)

Toki et al. 2017)

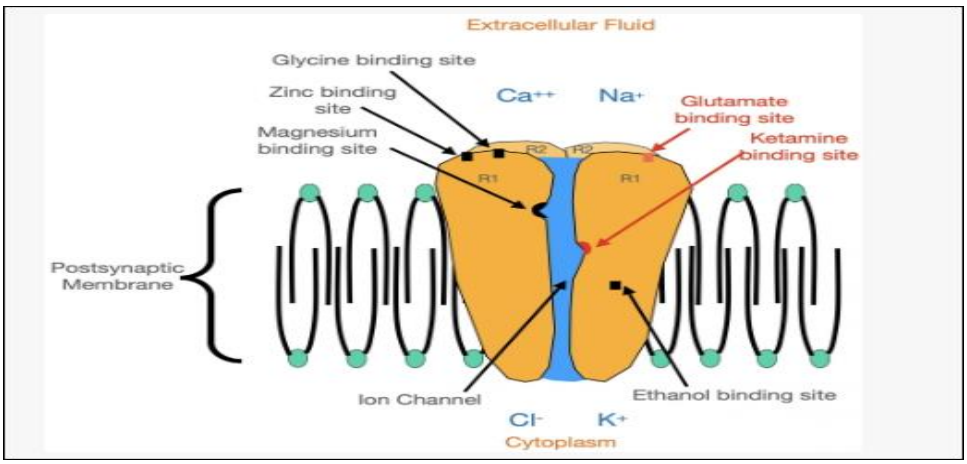
لا يوجد حاليًا أي دليل على فاعلية مستقلبات الكتامين على مستقبلات سيجما.

.(Gerhard, Wohleb et al. 2016)

8- قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطية (الجهد الكهربائي):

قنوات الصوديوم الأيونية ذات الجهد الكهربائي هي من بين القنوات الأولى التي حُددت وتبين أنها تسهم في توليد كمونات العمل (Garcia Ramos and Calva 1952).

عادة ما تسبب أدوية التخدير الموضعي تثبيطاً يعتمد على التركيز في نشاط قناة الصوديوم، عن طريق الارتباط بالمواقع داخل مسامات القناة. لقد ثبت أن الكتامين يعمل كمخدر موضعي في الممارسة البيطرية ولدى مرضى من البشر لكن يبقى هناك أدلة متضاربة حاليًا على تأثير الكتامين في نشاط قناة الصوديوم الفولتاجي (Yin, Fu et al. 2019) .

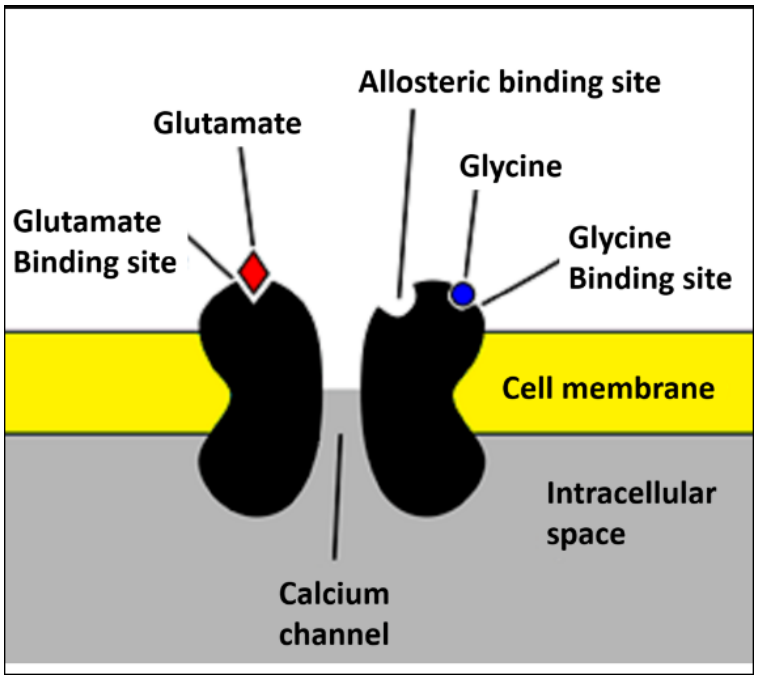


الشكل 32- تمثيل تخطيطي لمستقبل NMDA يوضح مواقع الارتباط للجلوتامات بالكتامين وكذلك الجزيئات الأخرى التي يمكن أن تعدل قدرة الغلوتامات على فتح قنوات الأيونات الصوديوم والكالسيوم.
/https://wordpress.lehigh.edu/jgn2/2021/01

دراسة أخرى لتقيم تأثير (R)- Ketamine و(S)-Ketamine على نشاط قنوات الصوديوم أظهرت بأن (S) –Ketamine هو أكثر فاعلية بوصفه مخدراً موضعياً من (R) –Ketamine (Schnoebel, Wolff et al. 2005), (Yin, Fu et al. 2019).

9- قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج من النمط L (VDCC):

تتكون عائلة قناة الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج (الجهد) ذات النمط-L (VDCC) من أربعة أعضاء مختلفة يشار إليها بأسماء بدءاً من Cav1.1 – Cav1.4 (Catterall 2011)، والعضوان الرئيسيان المعبر عنهما في دماغ الثدييات هما Cav1.1, Cav1.2. بينت الدراسات أن حصار المستقبلات L-type VDCCs بوساطة الكتامين يحدث على مدى مجال واسع من التراكيز (Yamakage, Hirshman et al. 1995) (Yin, Fu et al. 2019)

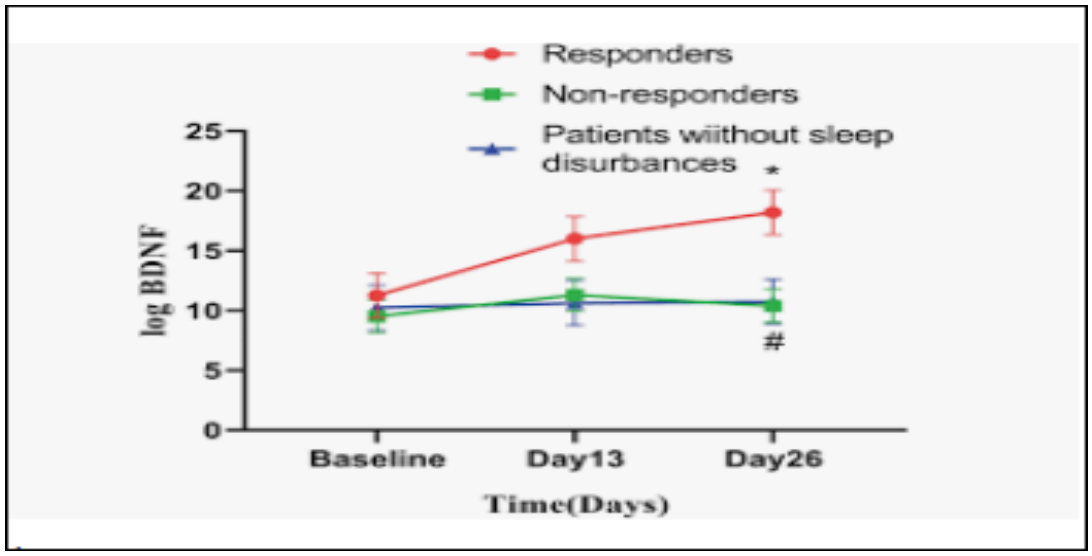


الشكل 33– مراجعة لآليات الكتامين المختلفة وتأثيره في قنوات الكالسيوم. المصدر
https://www.cureus.com/articles/12447-a-review-of-the-mechanism-of-

antagonism-of-n-methyl-d-aspartate-receptor-by-ketamine-in-treatment-resistant-depression

هناك كثير من الدراسات العالمية التي تؤكد دور الكتامين في تثبيط قنوات الكالسيوم وما يتبعها من تأثير في الوظائف العصبية. أحدث هذه الدراسات تلك التي قام بها الباحث Lisek وزملاؤه (Lisek, Zylinska et al. 2020)

3-6-2 تأثير الكتامين في اضطرابات النوم: لقد بيّنت دراسات كثيرة تحسن النوم بعد استعمال الكتامين في معالجة الطنين (تسريب وريدي بالجرعة المخفضة خلال 40 دقيقة) ويترافق ذلك مع ارتفاع تركيز BNDF في المصل، كما يزداد هذا التحسن بالتسريب المتكرر بشكل خطي تقريباً كما في الشكل34:



الشكل 34 – تحسن النوم باستعمال التسريب المتكرر للكتامين (Song and Zhu 2021)

الباب الثالث
الدراسة العملية

4-1 الجمهرة: تتضمن العينة مجموعة من المرضى المتطوعين الذين راجعوا العيادة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي ويعانون من طنين أذن حسّي عصبي مزعج (THI> 65)، وتتراوح أعمارهم بين 18-60 سنة.

جرى توزيع المرضى على 3مجموعات:

1) مجموعة الكتامين بحجم 90 مريضاً (تسريب 0,5 مغ/كغ كتامين في 100 مل مصل فيزيولوجي.

2) مجموعة الشاهد_(مجموعة السولبرايد) بحجم 62 مريضاً (سرُّب للمريض وريدياً 100مل مصل فيزيولوجي وأُعطي مضغوطة سولبريد بلعاً 200 مغ مرة واحدة).

3) مجموعة شاهد فرعية بحجم 38 مريضاً (سرُّب للمريض وريدياً 100مل مصل فيزيولوجي خلال 40 دقيقة مع مضغوطة لدواء موهم بلعاً مرة واحدة).

** دُرست التأثيرات الجانبية للكتامين على 30 مريضاً من مجموعة الكتامين.

معايير القبول والاستبعاد:

جرى **قبول المرضى** وفق معايير تضمين محددة تضمنت الشكوى من طنين الأذن الحسّي العصبي (مترافق مع نقص سمع حسّي عصبي خفيف أو متوسط الشدة أو غير مترافق مع نقص سمع حيث رأينا أن السمع يكون طبيعياً عندما تكون عتبة السمع أقل أو يساوي (15 ديسيبل db.)، ونقص السمع الشديد عندما تتجاوز عتبة السمع (70 ديسيبل db)؛ على أن يكون طنين الأذن مزعجاً حسب مقياس Tinnitus Handicap Index (THI) (THI > 65) سواء أكان

الطنين مستمراً أم متقطعاً، أحادياً أم ثنائي الجانب، ذا بدء مفاجئ أم بدء متدرج، والمريض متطوع ممن راجع العيادة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي بدمشق سواء أكان ذكراً أم أنثى، وبعمر أقل من 60 عاماً.

راعت معايير الاستبعاد نمط طنين الأذن والحالات المرضية التي يحذر فيها من استخدام الكتامين إذ تضمنت معايير الاستبعاد:

- الطنين المترافق مع نقص سمع توصيلي أو مختلط، الطنين المترافق مع نقص سمع شديد، وحالات طنين الأذن النابض والموضوعي، والحالات التي يتأقلم فيها المريض مع طنين الأذن. كما جرى استبعاد الحالات التي تشمل التحذيرات من استعمال الكتامين:
- ارتفاع التوتر الشرياني المعند.
- ارتفاع التوتر داخل القحف.
- ارتفاع ضغط العين.
- فرط نشاط الدرق.
- الذهان والشخصية الذهانية.
- وجود قصة تحسس دوائي.

4-2 الطرائق Methods:

1) تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية (مرتقبة) تداخلية معشاة مضبوطة بشاهد RCT بإعطاء جرعة مخفضة وحيدة من الكتامين تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة ومراقبة الفاعلية والأمان Efficacy And Safety خلال أسبوع بعد ذلك.
2) الزمان: بدأت الدراسة في أيلول 2020 واستمرت إلى أيلول 2022.
3) المكان: أُجريت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق/ قسم الأذن والأنف والحنجرة بالتعاون مع فريق متمرس،إذ بدأت الدراسة في غرفة الإنعاش في عمليات الشعبة الأذنية بالتعاون مع طبيبة مختصة في التخدير والإنعاش في بداية الدراسة تحسباً من ظهور تأثيرات غير مرغوب فيها؛ ثمّ أُستكملت الدراسة في الشعبة الأذنية بعد التأكد من سلامة استعمال الكتامين بالطريقة نفسها المتبعة في الدراسة.
4) بدئ بالدراسة بعد أخذ الموافقة الخطية من المريض وفق نموذج **(الموافقة المستنيرة)** المعتمد من لجنة أخلاقيات البحث العلمي في جامعة دمشق،إضافةً إلى الحصول على موافقة العمل في مشفى المواساة الجامعي في قسم الأذن والأنف والحنجرة.

5) المواد والتداخل: Intrvention and Materials

جرى التداخل بإعطاء المريض الصائم الممتنع عن الطعام لمدة 3 ساعات جرعة قدرها 0.5 مغ/ كغ من مادة الكتامين تسريباً وريدياً بطيئاً (من عبوة تركيز الكتامين فيها 50مغ/ 1مل) بعد تمديدها في 100 مل سيروم فيزيولوجي، وذلك خلال 40 دقيقة وبمساعدة عدّادة خاصة.

أُجري التداخل للحالات الأولى (30 مريضاً) في غرفة الإنعاش في قسم عمليات الأذنية وبوجود طبيبة مختصّة في التخدير والإنعاش وبالتعاون مع فريق تمريضي وطلاب الدراسات العليا في القسم الأذن والأنف والحنجرة إذ قمنا بمراقبة العلامات الحيوية (الضغط الشرياني، والنبض والأكسجة بوساطة جهاز قياس الأكسجة الإصبعي Oxymeter) إضافةً إلى استقصاء الأعراض والعلامات المتوقع حدوثها عند إعطاء الكتامين بالجرعة التخديرية حقنا وهي:

– الأعراض الذهانية (إهلاسات، وتبدلات بصرية أو سمعية، وحسّ الثقل بالجسم، وإدراك الذات وإدراك الزمان والمكان)

– الأعراض المحيطية (الدوخة والدوار، وجفاف الفم أو الإلعاب، وتشوش الرؤية، والصداع وغيرها..)

جرى متابعة بقية الحالات في الشعبة الأذنية (خارج العمليات) بعد التأكد من سلامة الإجراء وبناء على توصية طبيبة التخدير.

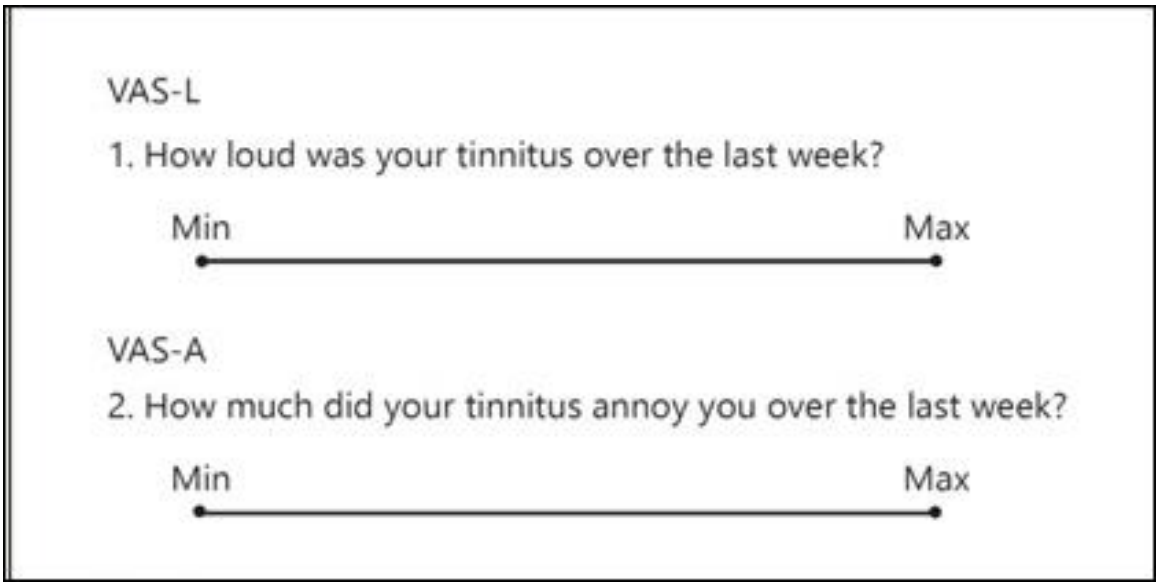
في أثناء الإجراء سرّب الكتامين لمدة ساعتين من انتهاء التسريب جرى تسجيل أرقام الضغط الشرياني، والنبض، والإشباع بالأوكسجين، وتسجيل الأعراض الذهانية الإيجابية التي ظهرت عند المريض وكذلك الأعراض المحيطية؛ كما قيس ضغط العين في العيادة العينية في المشفى نفسها عند الاشتباه السريري بتطور أعراض عينية أو ظهور الصداع.

جرى التواصل مع المريض بعد تخرج المريض من المشفى بالاتصال الهاتفي ومراجعة المشفى إن أمكن للمتابعة (بدءاً من نهاية اليوم الأول ثمّ يومياً ولمدة أسبوع بعد ذلك أو حتى انتهاء تأثير الدواء أو أيهما أسبق) وسؤاله عن رضاه عن الإجراء وعن التغير الحاصل في شدة طنين الأذن ودرجة الانزعاج منه وتأثيره على النوم.

جرى تسجيل البيانات في جداول مثبتة على إضبار ة كل مريض ومعالجتها تمهيداً للدراسة الإحصائية.

***ملاحظة حول كيفية تقييم طنين الأذن المقياس البصري التناظري VAS:**

يتألف نطاق المقياس البصري التناظري من 10 درجات تبدأ بدرجة (0) وتقابل عدم وجود طنين أذن وتنتهي ب(10) درجات وتقابل طنين أذن في الحالة الطرفية Extreme Range.



الشكل 35 – تمثيل قيم المقياس البصري التناظري.

يتضمن تقييم الأذن إجابةً عن شدة علو الصوت ودرجة الانزعاج في الأسبوع الأخير قبل الإجراء كما يبلغنا به المريض نفسه، حسب تقديره لما يعاني منه. الشكل 35:

- VAS– A: يعطي دلالة على درجة الانزعاج من طنين الأذن.
- VAS– L: يعطي دلالة على شدة صوت طنين الأذن وعلوه .

3-4 القواعد الأخلاقية والموافقة المستنيرة:

في كل حالة جرى اطلاع المريض على هدف التداخل وطريقته، وطلب إليه الموافقة المستنيرة الخطية بالصيغة المعتمدة من لجنة أخلاقيات البحث العلمي في جامعة دمشق بعد

طمئنة المريض وإحاطته علماً التأثيرات الإيجابية (الفائدة الشخصية في السيطرة على الشكوى والفائدة العلمية البحثية) والتأثيرات الجانبية ومسؤولية الباحث في تدبير هذه التأثيرات الطلب إليه الموافقة المستنيرة الخطية، وأن التداخل سيجرى بصورة سرية ودون أن يتحمل المريض أية تكاليف. قمنا بالاحتفاظ بهذه الوثيقة مذيلة بتوقيع المريض، ورقم جواله وبياناته الشخصية.

انظر الملحق رقم (2).

4-4 استبيان وجداول النتائج قبل وبعد التداخل (في أثناء التسريب، بعد ساعتين، بعد 24 ساعة وبعد أسبوع):

تضمنت إضبارة المريض جداول البيانات الآتية عن مراقبة المريض في أثناء التداخل وبعده:

1)- **العلامات الحيوية:** الضغط الشرياني، النبض، الأكسجة. تراقب هذه العلامات الحيوية منذ بدء التسريب، ثمّ بعد 5 دقائق (زمن بدء تأثير الكتامين onset) ثمّ في أثناء التسريب وفي نهاية التسريب وبعد 30 دقيقة من إيقاف التسريب وهو الزمن المتوقع لتلاشي الأعراض الجانبية حسب التأثيرات الفارماكولوجية للكتامين. انظر الملحق (3).

2)- المظاهر النفسية والذهانية وتتضمن دراسة ظهور الإهلاسات التي تترافق مع إعطاء الكتامين بالجرعات التخديرية، وكذلك الأعراض التفارقية الأخرى كالتبدلات البصرية والسمعية وخلل الإحساس بالزمان والمكان، وحس الثقل بالجسم. انظر الملحق (4).

3)- الأعراض والعلامات المحيطية: وتتضمن الدوخة والدوار، الشفع وتشوش الرؤية، جفاف الفم أو الالعاب، كما جرى قياس ضغط العين في العيادة العينية للمرضى المشتبه به سريرياً. انظر الملحق (5).

4)- تقييم فاعلية الكتامين بعد تسريبه وريدياً لمرة واحدة: قيست درجة علو الطنين عند كل مريض وكذلك درجة الانزعاج منه قبل التداخل وبعد انتهاء التسريب ب4 ساعات (الزمن المتوقع لبدء وانتهاء التأثير حسب التأثيرات الدوائية للكتامين). المقياس المستخدم للتقييم هو المقياس التناظري البصريVisual Analougue Scale (VAS). انظر إلى الملحق (6).

5)-دراسة اضطراب النوم المرافق: أضفنا في الاستبيان ترافق اضطراب النوم مع طنين الأذن قبل التداخل وفيما إذا تحسن بعد إعطاء الكتامين.

سُجّلت بيانات كل مريض في **إضبارته** في جداول خاصة بها وعولجت تمهيداً لتجميعها، ومن ثمّ دراستها إحصائياً.

4-5 التحليل الإحصائي (معالجة البيانات وتجميعها):

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V18) جرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

1) طريقة تحليل التفاوت (ANOVA) بين المجموعات وضمن المجموعة نفسها بتطبيق برنامج ONE WAY- ANOVA Calculator الذي يفيد في حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية إضافةً إلى حساب الدلالة الإحصائية P-Value.

2) اختبار T ستيودنت (T-Test) للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي متغيرين إذا كان المتغيران من النوع الرقمي (مثال دراسة الفروق بين متوسطي أعمار العينة وفقاً لنوع التجربة) ويعتمد هذا الاختبار على قيمةP-Value.

3) اختبار Mann– Whitney لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين إذا كان المتغيران من النوع الاسمي (مثال دراسة وجود أو غياب الأعراض) ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value.

4) اعتبرنا مستوى الأهمية للاختبار $\alpha = 0.05$ Level (TSL) Test Significance حيث تكون دلالة قيمة P–value في هذه الاختبارات:

- إذا كانت قيمة P–value أصغر من (0 .05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
- أما إذا كانت قيمة (0 .05) < P–value فهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.

الفصل الثالث

النتائج Results

5-1-نتائج عينة الدراسة Baseline : توصيف أفراد عينة الدراسة:

تتضمن مرضى (طنين حسّي عصبي) متطوعين تتراوح أعمارهم بين 18-60 سنة، جرى توزيع المرضى على 3مجموعات، تشمل دراسة سلامة تسريب الكتامين وفاعليته لمرة واحدة في طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج:

1) مجموعة الكتامين_بحجم 90 مريضاً (تسريب وريدي0.5 مغ/كغ كتامين في 100 مل من المصل فيزيولوجي مع مضغوطة سولبريد بلعاً مرة واحدة).

2) مجموعة الشاهد (مجموعة السولبرايد) بحجم 62مريضاً (تسريب وريدي100مل مصل فيزيولوجي مع مضغوطة سولبريد 200 مغ بلعاً مرة واحدة).

** دُرست التأثيرات الجانبية للكتامين على 30 مريضاً من مجموعة الكتامين.

جرى وصف أفراد عينة الدراسة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) قبل التداخل، وذلك وفقاً لعوامل عدة من أجل مقارنة تأثيرها في استجابة طنين الأذن للكتامين:

أ- التوزع حسب الجنس.

ب- التوزع حسب العمر.

ت- التوزع حسب نمط البدء.

ث- التوزع حسب مدة الشكوى.

ج- التوزع حسب القدرة السمعية.

ح- التوزع حسب درجة الانزعاج.

خ- التوزع حسب شدة الطنين.

5-1-1 توصيف أفراد العينة حسب الجنس Gender:

توزعت عينة الدراسة بين الذكور والإناث بنسب متفاوتة. بلغ عدد الذكور في مجمل العينة (مجموعة الكتامين مع مجموعة الشاهد) 76=(50%).

توزع المرضى بنسب متقاربة في مجموعتي الدراسة، حيث كان عدد الإناث في مجموعة الكتامين 44 مريضةً (48.89%) مقابل 46 مريضاً ذكراً (51.11 %) وفي مجموعة الشاهد كان عدد الإناث 32 (51.61%) مقابل 30 (48.39%) ذكراً. الجدول الآتي يُبين هذه النسب:

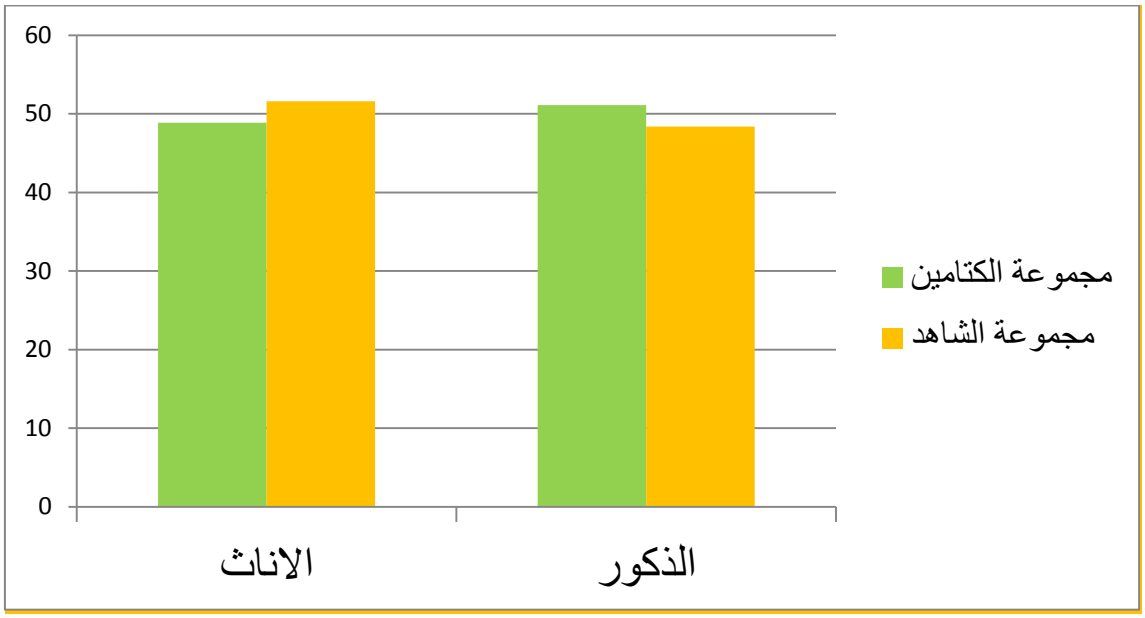
الجدول 5- توصيف أفراد العينة حسب الجنس Gender.

			المجموعة		المجموع	P بين المجموعتين
			مجموعة الكتامين	مجموعة الشاهد		
الجنس	الإناث	العدد	44	32	76	0.67
		النسبة المئوية	%48.89	%51.61	%50	
	الذكور	العدد	46	30	76	
		النسبة المئوية	%51.11	%48.39	%50	
المجموع		العدد	90	62	152	
		النسبة المئوية	%100	%100	%100	
P ضمن المجموعة			0.84			

نجد من الجدول أعلاه أن نسبة الإناث في مجموعة الكتامين (48.89%) مقابل

(51.61%) في مجموعة الشاهد، كما أن نسبة الذكور في مجموعة الكتامين(51.11%) مقابل (48.39%) في مجموعة الشاهد. إن قيمة الدلالة الإحصائية هي **P=0.67> 0.05** وهذا ما يشير إلى التجانس بين المجموعتين.

ضمن المجموعة نفسها نلحظ أنه لا يوجد فروق ذات دلالة مهمة إحصائياً إذ إن P=0.84> 0.05 وهذا ما يدل على تقارب نسبة الإناث إلى الذكور وعدم أرجحية أحد الجنسين على الآخر. الشكل الآتي يبين توزع أفراد العينة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) حسب الجنس Gender:



الشكل 36– توصيف أفراد عينة الدراسة حسب الجنس **Gender**

5-1-2 توصيف العينة حسب الفئات العمرية:

تراوحت أعمار مرضى العينة في هذه الدراسة بين 18 و60 سنة.

صنفت العينة الإجمالية إلى فئات عمرية بنسب مختلفة:

في مجموعة الكتامين كانت نسبة المرضى الذين أعمارهم ≥ 20 سنة (4.44 %)، ونسبة الذين تتراوح أعمارهم بين 21 و30 سنة (11.11 %)، بين 31 و40 سنة (16.67%)، بين 41 و50 سنة (30 %)، وبين 51 و60 سنة (37.78%).

في مجموعة الشاهد كانت نسبة المرضى الذين أعمارهم ≥ 20 سنة (3.23 %)، ونسبة الذين تتراوح أعمارهم بين 21 و30 سنة (11.3 %)، بين 31 و40 سنة (19.35%)، بين 41 و50 سنة (30.64 %)، وبين 51 و 60 سنة (35.48%).

توزعت الفئات العمرية وفقاً لنوع المجموعة إلى نسب متقاربة. انظر إلى الجدول الآتي:

الجدول 6– توصيف أفراد العينة حسب التوزع التكراري والنسبي للفئات العمرية لمرضى العينة وفقاً لنوع المجموعة.

	مجموعة الكتامين %	مجموعة الشاهد %	P بين المجموعتين
أقل من 20 سنة	4.44	3.23	0.31
[30–21] سنة	11.11	11.3	0.29
[40–31] سنة	16.67	19.35	0.77
[50–41] سنة	30	30.64	0.12
[60–51] سنة	37.78	35.48	0,15
المجموع	100	100	
العمر الوسطي	46± 12.4	45± 11.6	
ضمن المجموعةP	< 0.0001	< 0.0001	

– من الجدول أعلاه نلحظ أن قيم المعنوية P بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد: لدى المرضى الذين أعمارهم ≤ 20 سنة P= 0.31، والذين تتراوح أعمارهم بين 21 و30 سنة P = 0.29 والذين تتراوح أعمارهم بين 31 و40 سنة P = 0.77. في الفئة العمرية بين41 و50 سنة كانت القيمة P= 0.12، أما في الفئة بين 51 و60 سنة فكانت القيمة P= 0.15.

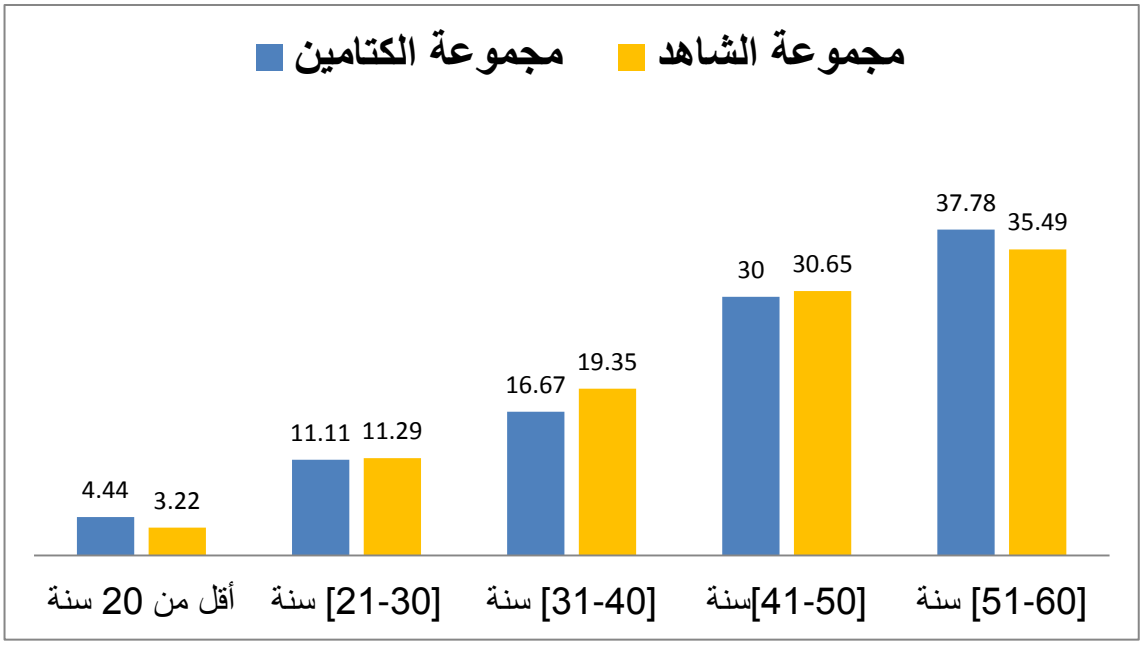
من الواضح من خلال هذه النتائج أن المجموعتين متجانستان في كل الفئات العمرية.

– فكرة أخرى أمكن ملاحظتها، وهي أن نسبة مرضى طنين الأذن تزداد مع تقدم العمر: نسبة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 41 و50 سنة (30%) في مجموعة الكتامين مقابل 30.64 في مجموعة الشاهد، أما المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 51 و60 سنة فوصلت النسبة إلى 37.78% في مجموعة الكتامين مقابل 35.48 في مجموعة الشاهد.

– كما نجد من الجدول أن الدلالة الإحصائية P > 0.05% (بين 0.12 و 0.77 حسب الفئة العمرية) بين مجموعتي الكتامين والشاهد وهذا يشير إلى تجانس هاتين المجموعتين، في حين تكون أقل من 0.0001% ضمن المجموعة (الكتامين) نفسها مما يشبر إلى فروق ذات دلالة مهمة بين مجموعات الفئات العمرية في نسب مرضى طنين الأذن.

– ذروة الانتشار في العقد السادس على الرغم من ظهور بعض حالات من طنين الأذن في الأعمار الفتية.

– العمر الوسطي في مجموعة الكتامين46 سنة، وفي مجموعة الشاهد 45 سنة.



الشكل 37– التوزع التكراري والنسبي للفئات العمرية لأفراد عينة الدراسة بين مجموعة الشاهد ومجموعة الكتامين. تتركز النسبة الأعلى من حالات الطنين المزعج بالأعمار المتقدمة (أكثر من40 سنة). كذلك نلحظ ($p> 0.05$) مما يدل على تجانس العينة بين المجموعتين الكتامين والشاهد.

5-1-3 توصيف أفراد العينة حسب مدة الشكوى :

القيمة المتوسطة (المتوسط الحسابي) لمدة الشكوى في مجموعة الكتامين تساوي 7.29 سنة مع انحراف معياري 5.26 سنة (7.29 ± 5.26) مقابل (6.49 ± 5) سنة في مجموعة الشاهد. كما هو واضح في الجدول الآتي:

الجدول 7– توصيف العينة حسب مدة شكوى طنين الأذن indwelling عند مرضى الدراسة.

	مجموعة الدواء	مجموعة الشاهد	قيمة p
القيمة المتوسطة	7.29	6.49	P= 0.79
الانحراف المعياري	5.26	5.00	
العدد	90	60	

كما نلحظ في الجدول أعلاه القيمة المعنوية (قيمة T-test: p= 0.79)، ومن ثمّ لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) من حيث مدة المعاناة من شكوى طنين الأذن، والمجموعتان متجانستان.

5-1-4 توصيف أفراد العينة حسب نمط بدء طنين الأذن:

البدء المفاجئ وجد عند 33 مريضاً في مجمل العينة بنسبة (21.7%) في حين البدء المتدرج وجد عند 119 مريضاً (78.3 %).

توزع مرضى عينة طنين الأذن وجد بنسب متقاربة بين المجموعتين حسب نمط بدء طنين الأذن: في مجموعة الكتامين كان عدد مرضى البدء المفاجئ (20مريضاً بنسبة = 22.2%)، مقابل (13مريضاً= 21%) في مجموعة الشاهد بدلالة إحصائية (0.99).

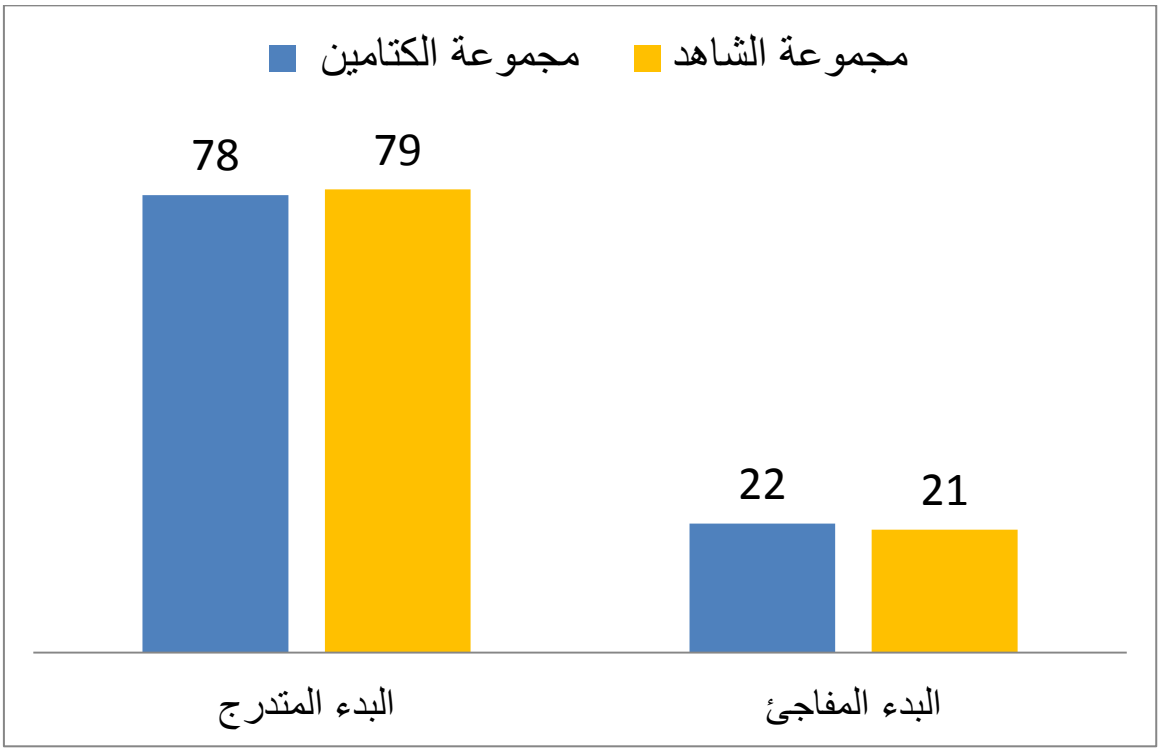
البدء المتدرج لوحظ عند (70 مريضاً= 77.8%) في مجموعة الكتامين مقابل (49 مريضاً= 79%) في مجموعة الشاهد حسب ما هو مبين في الجدول الآتي:

الجدول 8- توصيف العينة حسب نمط البدء Onset

	مجموعة الكتامين		مجموعة الشاهد			P
	العدد	%	العدد	%		
البدء المفاجئ	20	22.2	13	21	33	0.99
البدء المتدرج	70	77,8	49	79	119	
الإجمالي	90	100	62	100	152	
P ضمن المجموعة	0.0001		0.0001			

نلحظ من الجدول أعلاه النتائج المتقاربة بين المجموعتين (الكتامين والشاهد) للنسب المئوية لتوزع أفراد العينة حسب نمط البدء (P=0.99> 0.05)، في حين يوجد فرق واضح بين نمطي البدء (المفاجئ والمتدرج) ضمن المجموعة نفسها في كل من مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد (P=0.0001< 0.05).

التمثيل البياني لهذا الوصف في الشكل الآتي:



الشكل 38– مقارنة نسبة حالات البدء المفاجئ إلى البدء المدترج لحالات طنين الأذن في مجموعتي الدراسة (مجموعة الكتامين و مجموعة الشاهد)

5-1-5 توصيف أفراد العينة حسب درجة نقص السمع المرافق للطنين:

في مجمل عينة الدراسة (المجموعتين) وجد 32 مريضاً (21%) لا يشكون من نقص في السمع. (عتبة السمع ≥ 10 ديسيبل)، مقابل 49 مريضاً (32.2%) يشكون من نقص سمع خفيف (10–30 ديسيبل) و71مريضاً (46.7%) لديهم نقص سمع متوسط (30–60 ديسيبل).

توزع مرضى نقص السمع حسب المجموعة:

في مجموعة الكتامين لا يوجد نقص سمع عند 20 مريضاً (22.22%)، نقص سمع خفيف عند 27 مريضاً (30%)، نقص سمع متوسط عند 43 مريضاً (47.78%).

مقابل12 مريضاً (19.3%)، 22 مريضاً (35.5%)، 28 مريضاً (45.2%) على التوالي في مجموعة الشاهد. الجدول الآتي يوضح هذه البيانات:

الجدول 9– توصيف العينة حسب نقص السمع المرافق.

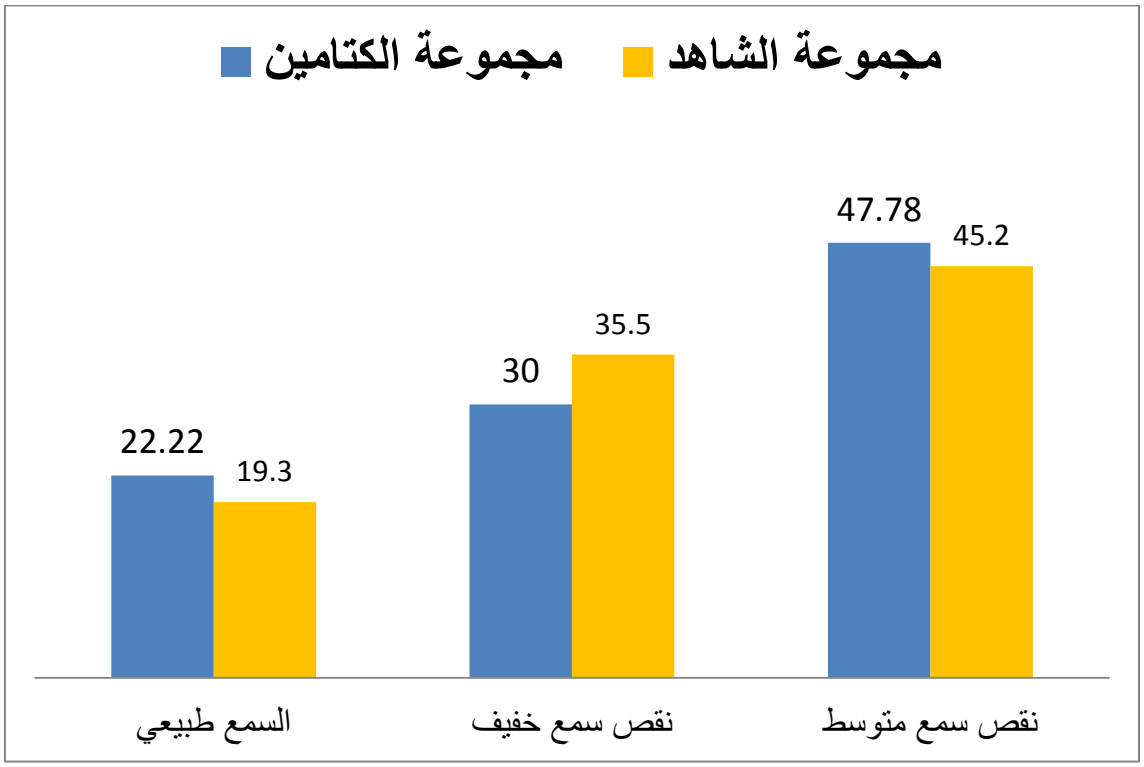
	مجموعة الكتامين		مجموعة الشاهد		الإجمالي		P بين المجموعتين
	العدد	%	العدد	%	العدد	%	
لا يوجد نقص سمع	20	22,22	12	19.3	32	21.05	0.99
يوجد نقص سمع خفيف	27	30	22	35.5	49	32.23	
نقص سمع متوسط	43	47.78	28	45.2	71	44.74	
الإجمالي	90	100	62	100	152	100	
P	0.007		0.008		0		

من الجدول أعلاه نلحظ أن قيمة المعنوية P بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد (p= 0.99) ومن ثمّ لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.

ضمن مجموعة الكتامين نجد أن قيمة المعنوية (P = 0.007) ومن ثمّ يوجد فروق مهمة إحصائياً في المجموعة نفسهاحسب القدرة السمعية، إذ نلحظ ازدياد نسبة انتشار الطنين كلما ازدادت درجة نقص السمع من ناحية.

لاحظنا وجود حالات طنين أذن في مجموعة المرضى الذين لا يشكون من نقص السمع بنسبة أقل (22% في مجموعة الكتامين مقابل 19% في مجموعة الشاهد). معيار السمع الطبيعي أن تكون العتبة السمعية أقل من 10 ديسيبل.

جرى تمثيل البيانات الخاصة بتوزع أفراد عينة الدراسة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) حسب القدرة السمعية بيانياً في الشكل الآتي:



الشكل 39- النسب المئوية لأفراد عينة الدراسة حسب القدرة السمعية في كل من مجموعتي الشاهد والكتامين.

نلحظ التجانس بين المجموعتين (P= 0.99)، كما نلحظ شكوى الطنين عند بعض المرضى الذين لا يعانون من نقص سمع أيضاً. نلحظ فروقاً ذات دلالة إحصائية مهمة ضمن المجموعة نفسها حسب القدرة السمعية.

5-1-6 توصيف أفراد العينة حسب درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A درجة الانزعاج من طنين الأذن عند أفراد العينة الإجمالية في الدراسة كانت عالية، وقد توزعت نسب

درجة الانزعاج من طنين الأذن بين مجموعتي عينة الدراسة بشكل متقارب:

كانت القيمة المتوسطة لها في مجموعة الكتامين(7.89) مع انحراف معياري (0.7)، مقابل قيمة متوسطة (7.82)، وانحراف معياري (0.58) في مجموعة الشاهد.

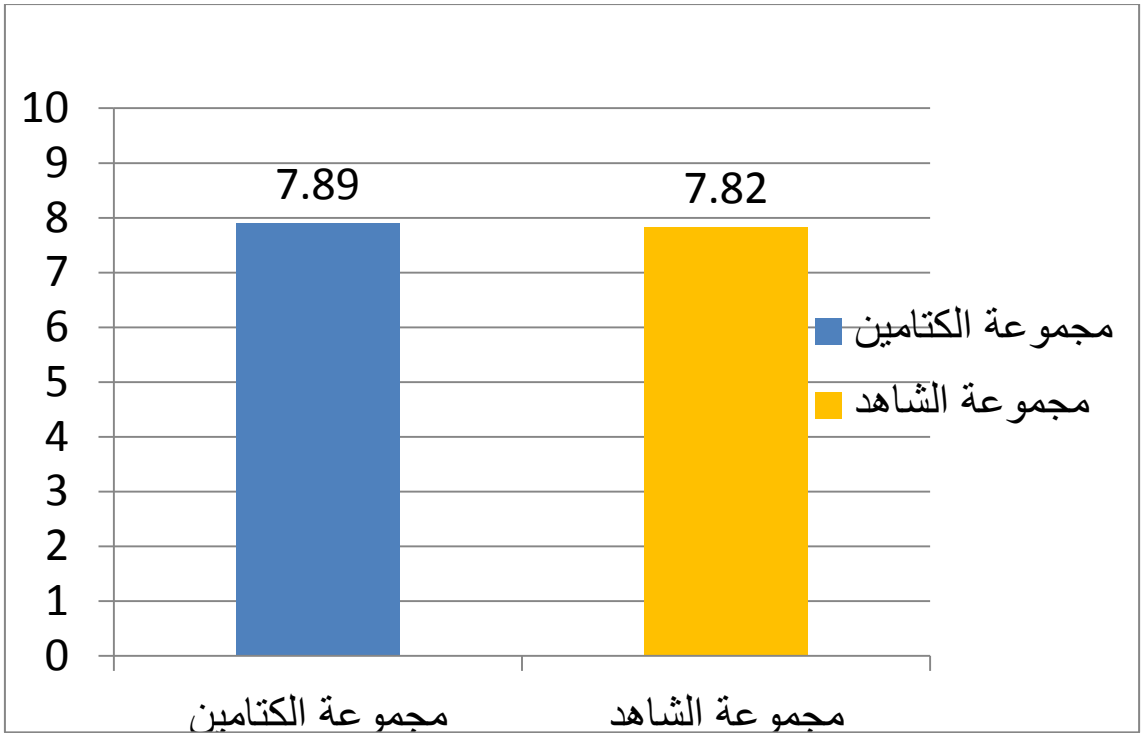
الجدول الآتي يبين هذه النتائج.

الجدول 10- توصيف أفراد العينة حسب درجة الانزعاج من طنين الأذن.

	مجموعة الكتامين		مجموعة الشاهد	
VAS-A	القيمة المتوسطة	الانحراف المعياري	القيمة المتوسطة	الانحراف المعياري
	7.89	0.7	7.82	058
العدد	90		62	
P= 0.098				

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.98) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) ومن ثمّ لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجات الانزعاج عند أفراد العينة بين المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) والمجموعتان متجانستان.

لاحظ المخطط البياني في الشكل الآتي:



الشكل 40– التمثيل البياني لتوزع أفراد عينة الدراسة بين مجموعتي الدراسة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) وفق درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A .

5–1–7 **توصيف أفراد العينة حسب شدة طنين الأذن VAS–L.**

نلحظ ارتفاع شدة صوت طنين الأذن وعلوه عند استجواب المرضى عن شدة طنين الأذن في الأسبوع الأخير قبل الدراسة. كانت شدة طنين الأذن بين المجموعتين متقاربة:

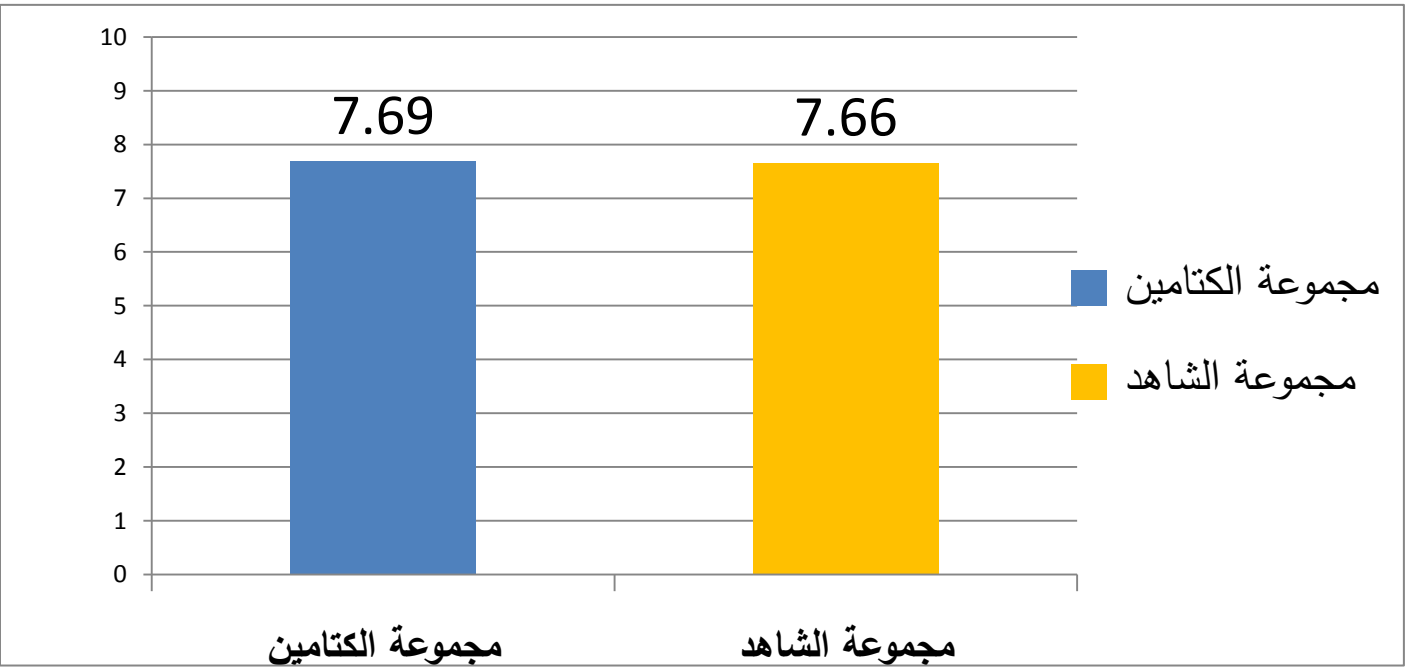
في مجموعة الكتامين كانت القيمة المتوسطة لعلو الصوت قبل التداخل (7.69) مع انحراف معياري قدره (0.68) مقابل (7.66)، (0.66) على التوالي في مجموعة الشاهد.

الجدول الآتي يوضح هذا التوصيف:

الجدول 11– توصيف أفراد العينة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) حسب شدة طنين الأذنVAS–L

	مجموعة الكتامين		مجموعة الشاهد	
	القيمة المتوسطة	الانحراف المعياري	القيمة المتوسطة	الانحراف المعياري
VAS–L	7.69	0.68	7.66	0.66
العدد	90		62	
P= 0.98 بين المجموعتين				

من الجدول أعلاه نلحظ أن قيمة المعنوية (P= 0.98 أكبر من 0.05) بين المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) مما يشير إلى تجانسهما وعدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية مهمة. جرى تمثيل هذه البيانات بيانياً في الشكل الآتي:



الشكل 41– القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–A في كل من أفراد مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد.

5-2-دراسة فاعلية الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج:

أ- النتائج الإجمالية حسب VAS-A.

ب- النتائج الإجمالية حسب VAS-L.

ت- دراسة تأثير الكتامين في مستوى الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب الجنس

ث- دراسة تأثير الكتامين في شدة وعلو صوت طنين الأذن VAS-L حسب الجنس

ج- دراسة تأثير الكتامين في مستوى الانزعاج من طنين الأذن ودرجته VAS-A حسب القدرة السمعية.

ح- دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS-L النتائج حسب القدرة السمعية.

خ- دراسة تأثير الكتامين في مستوى الانزعاج من طنين الأذن ودرجته VAS-A حسب نمط البدء Onset type.

د- دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS-L حسب النتائج حسب نمط البدء Onset type

ذ- عدد المستفيدين.

ر- دراسة مدة التحسن بعد تسريب الكتامين لمرة واحدة.

ز- أعراض أخرى استفادت من التداخل.

5-2-1 دراسة تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من الطنين في مجمل العينة VAS-A

المجموعتان (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) متجانستان قبل التداخل (P-Value=0.98)، أما بعد التداخل: لوحظ تحسن ضمن مجموعة الكتامين بعد تسريب الدواء إذ

أصبحت قيمة المعنوية (P–Value أقل من 0.0001) وهذا ما يشير إلى فروق ذات دلالة إحصائية مهمة .

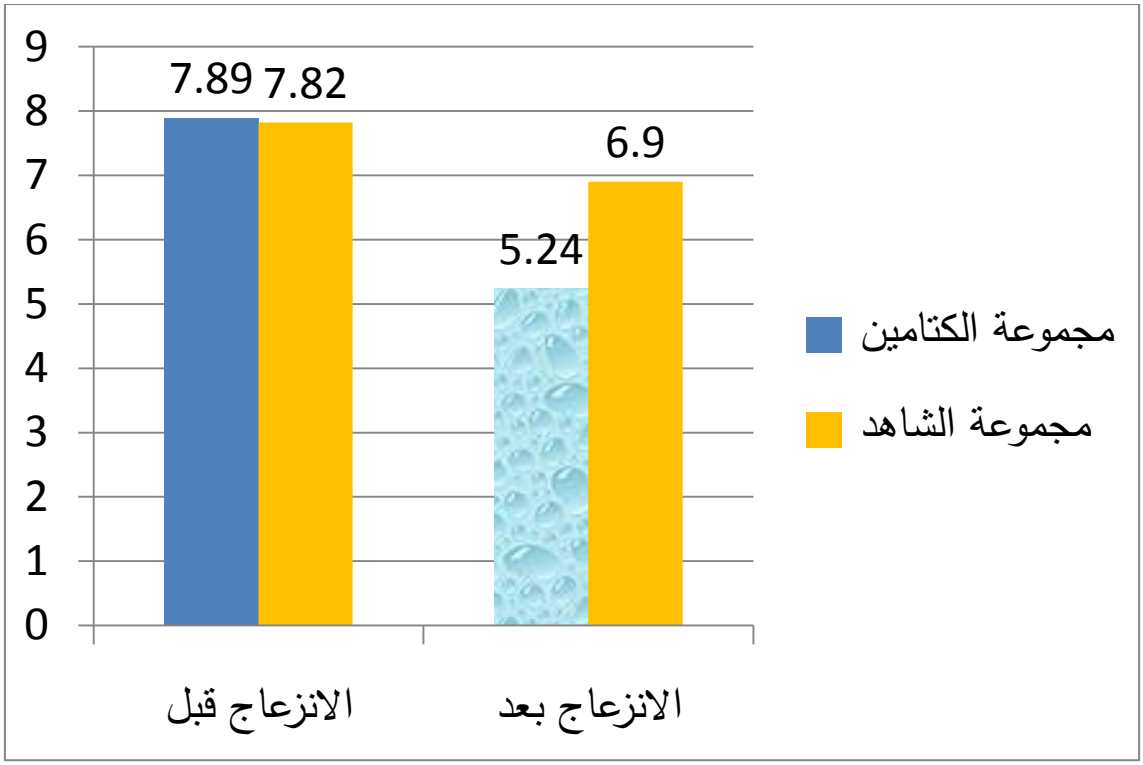
يوجد أيضاً فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد إذ أصبحت قيمة المعنوية (P–Value أقل من 0.0001). الجدول الآتي يوضح التفاصيل:

الجدول12– القيم المتوسطة لمستوى الانزعاج من طنين الأذن VAS–A قبل إعطاء الكتامين وبعده

		القيم المتوسطة قبل التدخل	**القيم المتوسطة بعد التدخل**	P
مجموعة الكتامين	القيمة المتوسطة	7.89	5.24	أقل من 0.0001
	الانحراف المعياري	0.62	1.81	
	العدد	90	90	
مجموعة الشاهد	القيمة المتوسطة	7.82	6.94	0.055
	الانحراف المعياري	0.58	0.82	
	العدد	62	62	
P أقل من 0.0001				

من الجدول أعلاه نلحظ أن القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن ضمن أفراد مجموعة الكتامين قد انخفضت من (7.89± 0.62) قبل تطبيق العلاج بالكتامين إلى (5.24 ±1.81) بعد العلاج به، بالمقابل انخفضت هذه القيمة في مجموعة الشاهد من 7.82 ± 0.58 قبل العلاج بالدواء الموهم إلى 6.94 ± 0.82 بعد تطبيق العلاج.

مُثلّت البيانات بيانياً في الشكل الآتي:



الشكل 42– تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة للانزعاج من الطنين VAS–A عند مرضى الدراسة الذين تلقوا الكتامين مقابل هذه القيمة في مجموعة الشاهد.

5–2–2 دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن في مجمل العينة VAS–L:

يلاحظ أن المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) متجانستان قبل التداخل homogeneous إذ إن قيمة المعنوية (P–Value= 0.98).

بعد تسريب الكتامين ضمن مجموعة الكتامين كان هناك تحسن، إذ إنه توجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين القيم المتوسطة لشدة الطنين بعد التداخل والقيم المتوسطة قبل التداخل (P–Value أقل من 0.0001)، أما الفروق الإحصائية ضمن مجموعة الشاهد قبل إعطاء الدواء الموهم وبعده فلم تكن مهمة إذ إن قيمة المعنوية (P–Value=0.23).

الفروق الإحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد بعد التداخل مهمة وكبيرة أيضاً إذ إن قيمة المعنوية (P–Value أقل من 0.0001)،

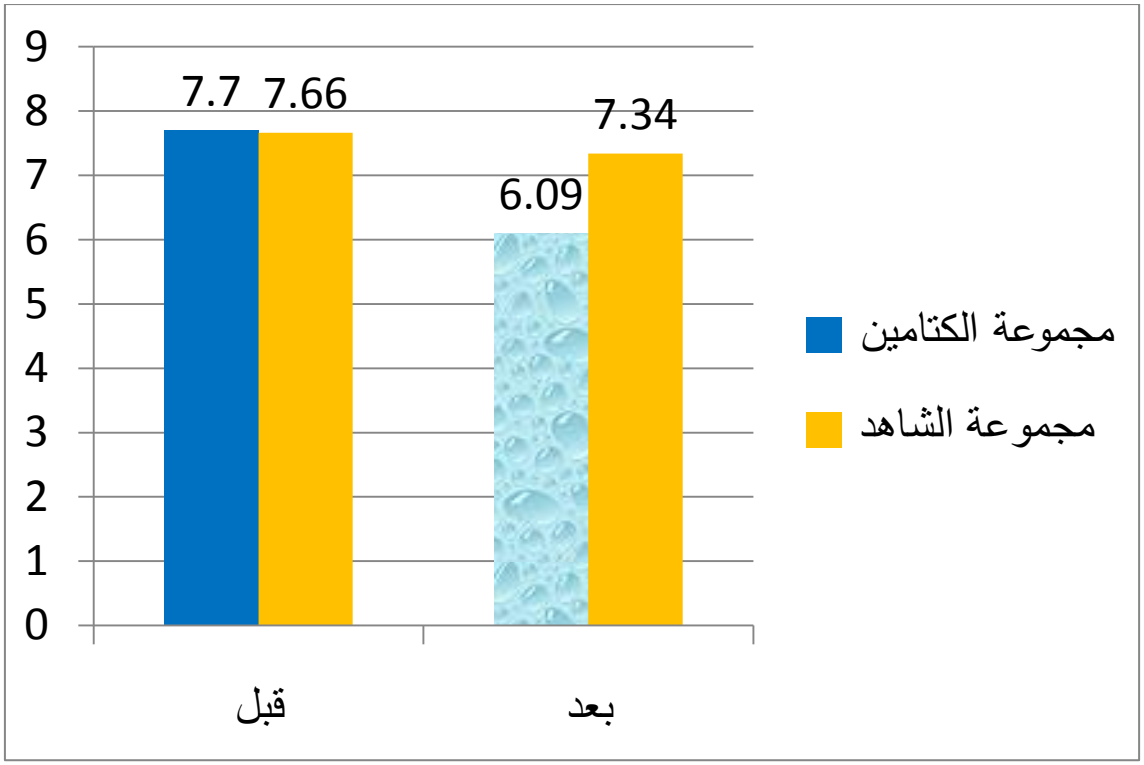
الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول 13– القيم المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–L قبل إعطاء الكتامين وبعده

	VAS–L			P ضمن المجموعة
المجموعات	القيم	قبل التداخل	بعد	
مجموعة الكتامين	القيمة المتوسطة	7.69	6.09	<0.0001
	الانحراف المعياري	0.68	1.59	
	العدد	90	90	
مجموعة الشاهد	القيمة المتوسطة	7.66	7.34	0.23
	الانحراف المعياري	0,66	0,71	
	العدد	62	62	
P بين المجموعتين 0.00001				

من الجدول أعلاه نلحظ أن القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن في مجموعة الكتامين قد انخفضت من 7.69 إلى 6.09 بانحراف معياري قدره 0.68، 1.59 على التوالي، مقابل انخفاضها من 7.66 إلى7.34 بانحراف معياري قدره 0.66، 0.71 على التوالي.

مُثّلت البيانات بيانياً بالشكل الآتي:



الشكل 43– تقييم تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–L عند مرضى الدراسة.

5–2–3 دراسة تأثير الكتامين في مستوى الانزعاج من طنين الأذن VAS–A ودرجته حسب الجنس Gender: نلحظ من خلال الجدول 14– أن المجموعتين (مجموعة الذكور ومجموعة الإناث) متجانستان قبل التداخل homogeneous إذ إن (P–Value= 0.99).

ضمن مجموعة الذكور كان هناك تحسن بعد تسريب الكتامين والفروق الإحصائية هنا مهمة، إذ إن (P–Value= 0.007 أقل من 0.05).

كانت الفروق الإحصائية ضمن مجموعة الإناث أيضاً مهمة بالدرجة نفسها تقريباً لأن (P–Value= 0.001).

وبعد التداخل ظلت المجموعتان متجانستين، إذ لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث (P–Value= 0.98)، وهذا ما يشير أن الجنس Gender

ليس عاملاً فارقاً ومؤثراً في فاعلية الكتامين على تخفيف درجة الانزعاج من طنين الأذن الحسّي العصبي. الجدول الآتي يوضح النتائج:

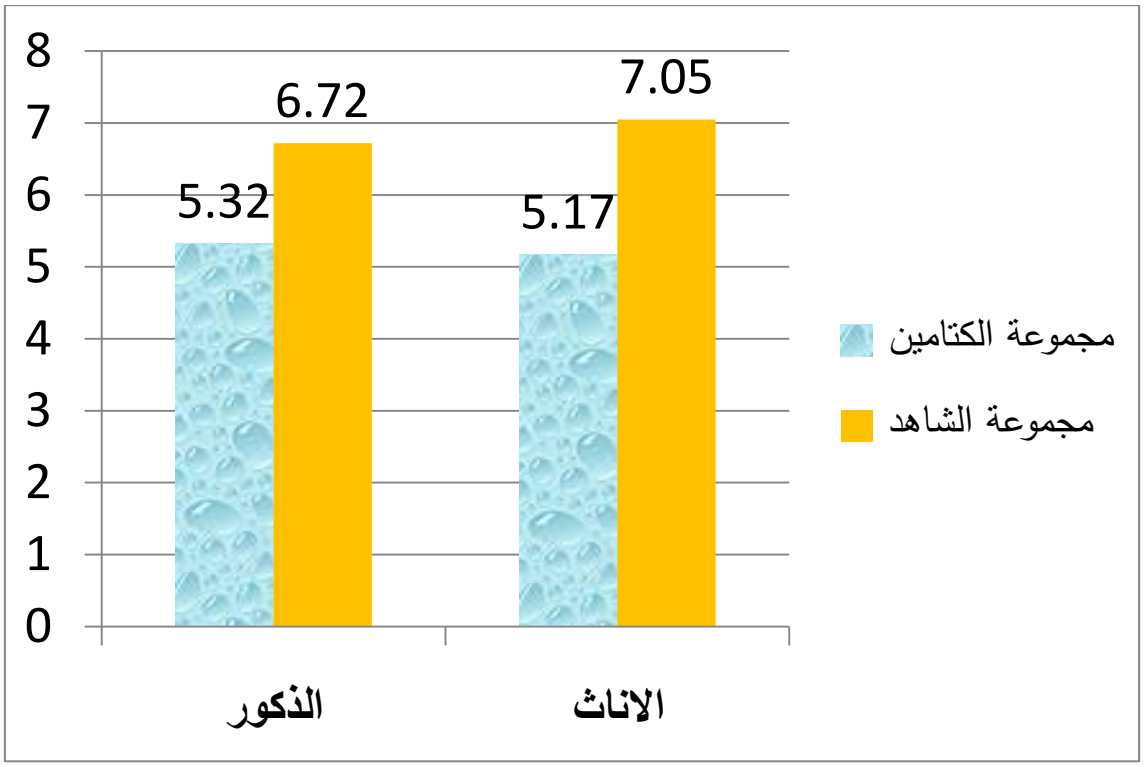
الجدول 14– اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A حسب الجنس

الجنس		مجموعة الكتامين		مجموعة الشاهد		P بين المجموعتين
		قبل التداخل	بعد	قبل	بعد	
الذكور	القيمة المتوسطة	7.9	5.32	7.92	6.72	0.007
	الانحراف المعياري	0.56	2.10	0.65	0.89	
	العدد	52	52	34	34	
الإناث	القيمة المتوسطة	7.87	5.17	7.71	7.05	0.001
	الانحراف المعياري	0.69	1.6	0.48	0.7	
	العدد	38	38	28	28	
P بين الذكور والإناث		0.99	0.98	0.99	0.82	

من الجدول أعلاه نلحظ أن القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A قد انخفضت عند الإناث ضمن مجموعة الكتامين من 7.86 ± 0.69 قبل العلاج إلى

5.2 ± 1.6 بعد العلاج بالكتامين، بالمقابل انخفضت القيمة المتوسطة للانزعاج من طنين الأذن عند الذكور ضمن مجموعة الكتامين من 7.90± 0.56 إلى 5.32± 2.1.

أما في مجموعة الشاهد فلم يكن هناك فروق ذات أهمية إحصائية قبل وبعد إعطاء العلاج الموهم عند الذكور والإناث، إذ انخفضت القيم المتوسطة لدرجة الانزعاج من الطنين ضمن مجموعة الإناث من 7.7± 0.48 إلى 7.05± 0.7 وعند الذكور من 7.9± 0.65 إلى 6.72± 0.89. مُثّلت البيانات في المخطط البياني الآتي:



الشكل 44- اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب الجنس.

5-2-4 اختلاف تأثير الكتامين في شدة صوت طنين الأذن وعلوه VAS-L باختلاف الجنس Gender:

نلحظ من خلال الجدول 15- أن المجموعتين (مجموعة الذكور ومجموعة الإناث) متجانستان قبل التداخل homogeneous (P-Value أكبر من 0.05) وبعد التداخل بقيت

المجموعتان متجانستين إذ إن (P–Value= 0.88) مما يدل على أن الجنس Gender ليس عاملاً مؤثراً في فاعلية الكتامين في الطنين الحسّي العصبي.

ضمن مجموعة الذكور كان هناك تحسن بعد تسريب الكتامين والفروق هنا مهمة، إذ إن الدلالة الإحصائية (P–Value= 0.002).

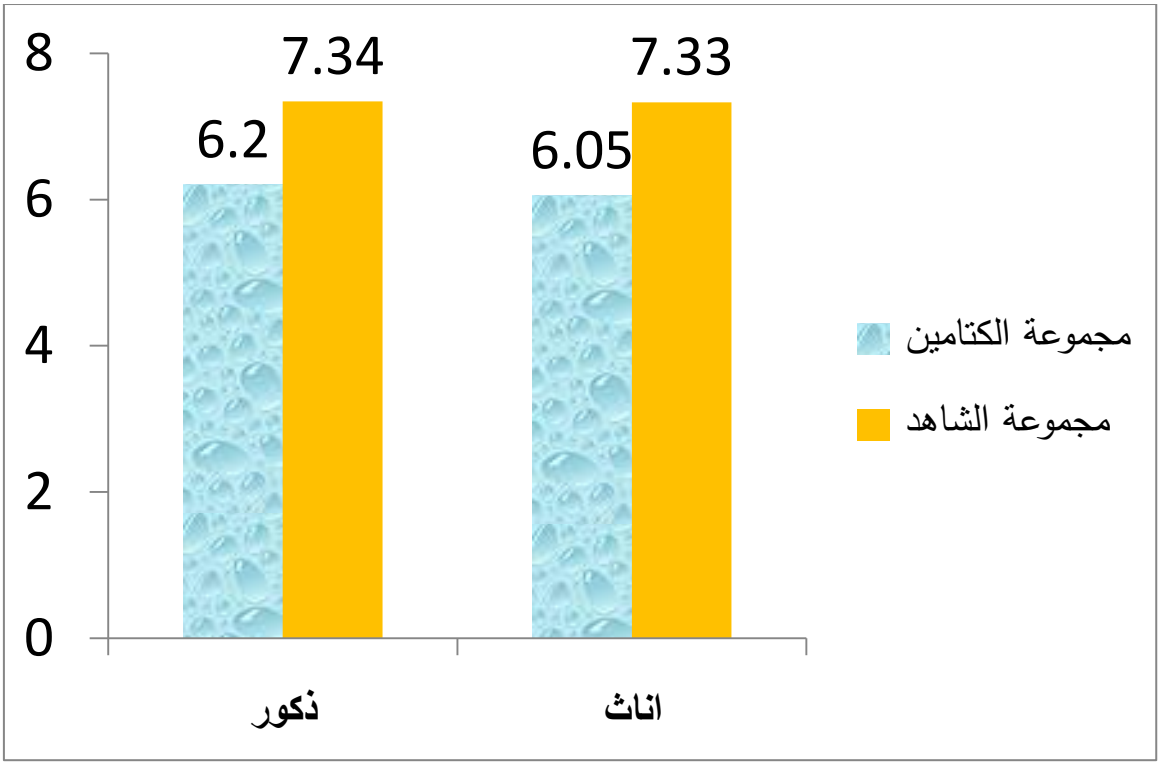
الفروق الإحصائية ضمن مجموعة الإناث كانت أيضاً مهمة بالدرجة نفسها تقريباً التي شوهدت في مجموعة الذكور إذ إن (P–Value= 0.001). الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول 15– اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن باختلاف جنس المريض Gender

		مجموعة الكتامين		**مجموعة الشاهد**		**P** بين المجموعتين
		قبل التداخل	بعد	قبل	بعد	
الذكور	**القيمة المتوسطة**	7.70	6.20	7.67	7.34	0.002
	الانحراف المعياري	0.70	1.57	0.75	0.63	
	العدد	52	52	36	36	
الإناث	**القيمة المتوسطة**	7.68	6.05	7.65	7.33	0.001
	الانحراف المعياري	0.66	1.40	0.5	0.83	
	العدد	38	38	26	26	
P بين الذكور والإناث			0.88		0.99	

من الجدول (15) نلحظ أن القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن VAS–L قد انخفضت عند الإناث في مجموعة الكتامين من 7.68 ± 0.66 قبل العلاج إلى 6.05± 1.4 بعد العلاج بالكتامين، بالمقابل انخفضت القيمة المتوسطة للانزعاج من طنين الأذن عند الذكور ضمن مجموعة الكتامين من 7.7 ± 0.7 إلى 6.20 ± 1.57.

أما في مجموعة الشاهد فلم يكن هناك فروق ذات أهمية إحصائية قبل إعطاء العلاج الموهم وبعده عند الذكور والإناث، إذ انخفضت القيم المتوسطة لدرجة الانزعاج من الطنين ضمن مجموعة الإناث من 7.65± 0.5 إلى 6.33± 0.83 وعند الذكور من 7.67± 0.75 إلى 6.34± 0.63. مُثّلت البيانات في المخطط البياني الآتي:



الشكل 45– اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS–L حسب الجنس.

5-2-5 دراسة تأثير الكتامين في مستوى ودرجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب درجة نقص السمع: صنفت أفراد عينة كل من المجموعتين (الكتامين والشاهد) في 3 مجموعات فرعية وفق القدرة السمعية للمريض الذي يعاني من طنين الأذن: مجموعة لمرضى السمع الطبيعي، ومجموعة لمرضى نقص السمع الخفيف، ومجموعة لمرضى نقص السمع المتوسط.

مجموعات الكتامين الفرعية (المصنفة وفق القدرة السمعية) كانت متجانسة فيما بينها قبل إعطاء الكتامين وبعده homogeneous إذ كانت قيمة المعنوية لها (P-Value= 0.64).

مجموعات الشاهد الفرعية أيضاً كانت متجانسة (p = 0.79).

توجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين كلا المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) إذ كانت القيمة المعنوية بين المجموعتين في حالة السمع الطبيعي (0.0001) وفي حالة نقص السمع الخفيف (0.001) وفي حالة نقص السمع المتوسط (0.002).

الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول 16- اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A عند مرضى الدراسة حسب القدرة السمعية للمريض. *G1 هي مجموعة الكتامين، G2 هي مجموعة الشاهد

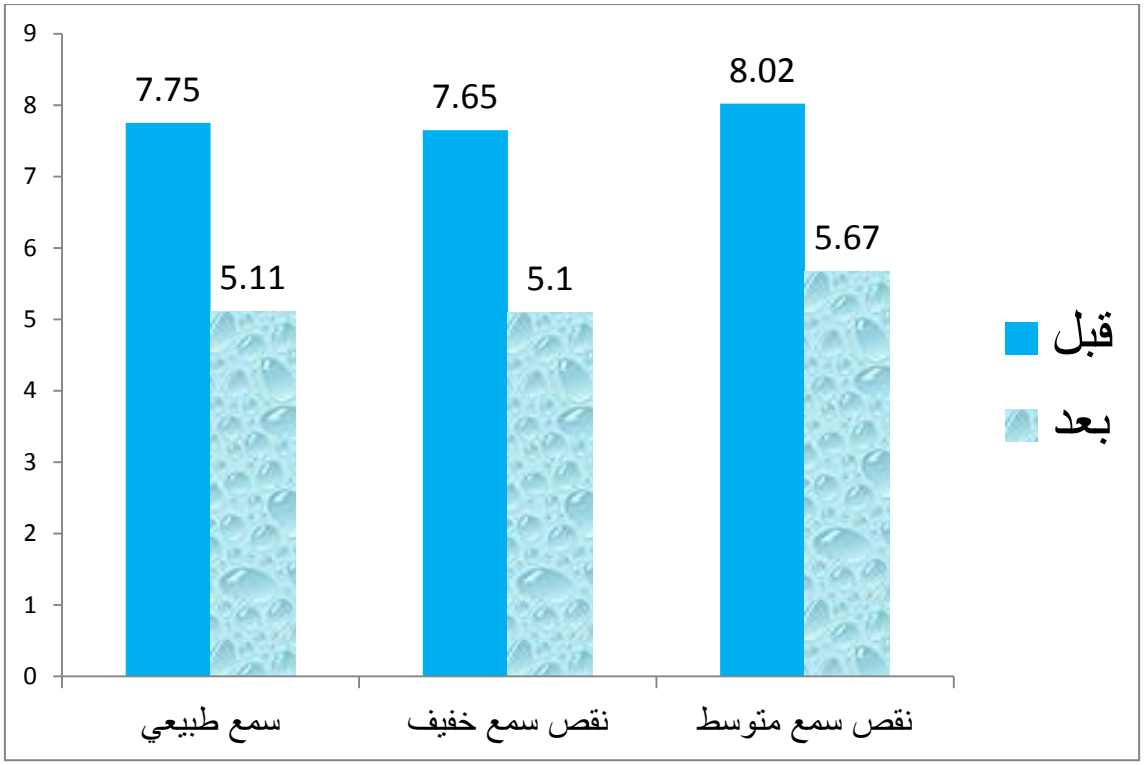
		السمع طبيعي		نقص سمع خفيف		نقص سمع متوسط		p
		قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	
G1*	القيمة المتوسطة	7.75	5.11	7.65	5.1	8.03	5.67	0.64
	الانحراف المعياري	0.63	1.56	0.53	1.71	0.67	2.35	
	العدد	20	20	40	40	30	30	

G2*	القيمة المتوسطة	7.83	6,83	7.68	6.6	8	6.82	0.79
	الانحراف المعياري	0.75	0.68	0.46	0.86	0.63	0.87	
	العدد	12	12	28	28	22	22	
P بين المجموعتين		0.0001		0.001		0.002		

من الجدول السابق نلحظ انخفاض القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A لدى مرضى طنين الأذن الذين يمتلكون قدرة سمعية طبيعية (العتبة السمعية أقل من 10 ديسيبل) من 7.75± 0.63 إلى 5.11± 1.56 مقابل انخفاضها من 7.65± 0.53 إلى 5.1 ± 1.71 في مجموعة المرضى الذين لديهم نقص سمع خفيف.

انخفضت القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن عند مرضى العينة الذين لديهم نقص سمع متوسط مرافق انخفضت من 8.02± 0.67 إلى 5.67± 2.35.

مثلت البيانات السابقة في المخطط البياني الآتي:



الشكل 46– اختلاف تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A حسب نقص السمع المرافق.

5–2–6 دراسة تأثير الكتامين في مستوى شدة طنين الأذن VAS–L حسب درجة نقص السمع: كما في الخطوة السابقة، صنّفت أفراد كل من المجموعتين (الكتامين والشاهد) إلى 3 فئات وفق القدرة السمعية للمريض الذي يعاني من طنين الأذن: فئة تضم مرضى الطنين الذين لا يشكون من نقص سمع (العتبة السمعية أقل من 10 ديسيبل)، وفئة تضم مرضى نقص السمع الخفيف وفئة تضم مرضى نقص السمع المتوسط.

بالنتيجة لوحظ أن فئات الكتامين الفرعية كانت متجانسة قبل إعطاء الكتامين وبعده homogeneous، إذ إن القيمة المعنوية لها (P–Value= 0.467).

فئات مجموعة الشاهد الفرعية أيضاً كانت متجانسة قبل وبعد التداخل (p = 0.923).

يوجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين كلا المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) إذ كانت القيمة المعنوية (P–Value) بين المجموعتين في حالة السمع الطبيعي (0.001) وفي حالة نقص السمع الخفيف (0.002) وفي حالة نقص السمع المتوسط (0.003). الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول 17– اختلاف تأثير الكتامين على درجة علو طنين الأذن (وفق المقياس VAS– L) باختلاف درجة نقص السمع المرافق وفق مقياس تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية).

المعيار		السمع طبيعي		نقص سمع خفيف		نقص سمع متوسط		p
		قبل التداخل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	
مجموعة الكتامين	القيمة المتوسطة	7.55	6.05	7.5	6.37	7.9	5.9	0.467
	الانحراف المعياري	0.76	1.38	0.56	1.31	0.72	0.72	
	العدد	20	20	40	40	30	30	
مجموعة الشاهد	القيمة المتوسطة	7.67	7	7.54	7.16	7.82	7.68	0.923
	الانحراف المعياري	0.82	0.63	0.5	0.75	0.75	0.6	
	العدد	12	12	28	28	22	22	
p			0.02		0.002		0.003	

من الجدول أعلاه نلحظ انخفاض القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن VAS–A لدى مرضى طنين الأذن في مجموعة الكتامين الذين يمتلكون قدرة سمعية طبيعية

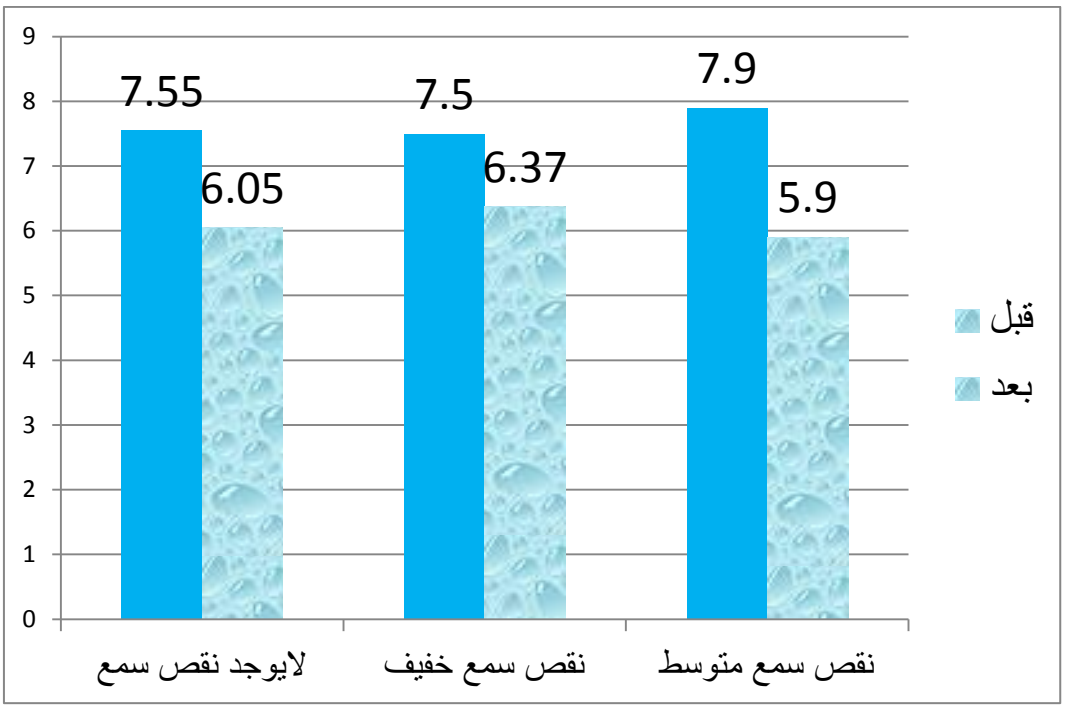
من7.55 ± 0.76 إلى 6.05 ± 1.38 مقابل انخفاضها من 7.5 ± 0.56 إلى 6.37 ± 1.31 في مجموعة المرضى الذين لديهم نقص سمع خفيف.

انخفضت القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن عند مرضى الفئة الذين لديهم نقص سمع متوسط مرافق انخفضت من 7.9 ± 0.72 إلى (5.9 ± 0.72).

في مجموعة الشاهد كان التبدل أقل وضوحاً:

الانخفاض في فئة مرضى السمع الطبيعي من (7.67± 0.82) إلى (7± 0.63)، في فئة مرضى نقص السمع الخفيف من (7.54± 0.5) إلى (7.16± 0.75) وفي فئة نقص السمع المتوسط من (7.82± 0.75) إلى (7.68± 0.6).

مثلت البيانات السابقة في المخطط البياني الآتي:



الشكل 47– نتائج تأثير الكتامين على شدة طنين الأذن المزعج (وفق مقياس VAS–L) حسب درجة نقص السمع المرافق المقاسة بجهاز تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية.

5-2-7 دراسة تأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب نمط البدء Onset

درست تأثيرات الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن في مجموعة الكتامين حسب نمط بدء الطنين في مجموعتين (مجموعة البدء المفاجئ ومجموعة البدء المتدرج) وقورنت النتائج قبل تسريب الكتامين وبعده.

المجموعتان متجانستان قبل التداخل، إذ إن القيمة المعنوية (**P** = 0.27).

يوجد بين المجموعتين فروق إحصائية مهمة واختلاف في النتائج لصالح مجموعة البدء المفاجئ إذ إن قيمة المعنوية (**P** = 0.0003)، مما يشير إلى دور نمط بدء الطنين المهم في التنبؤ بتأثير الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج.

يوجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة ضمن المجموعة نفسها سواء في مجموعة البدء المفاجئ (P أقل من 0.00001) أو في مجموعة البدء المتدرج (**P** أقل من **0.0001**).

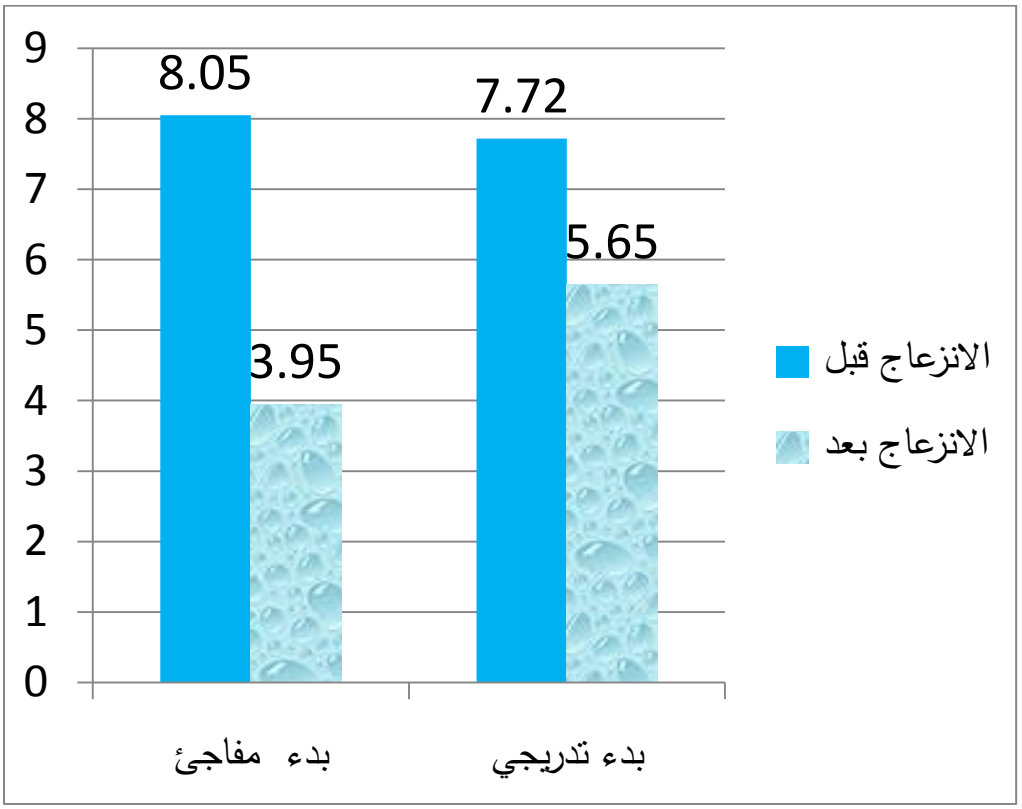
الجدول الآتي يوضح تفاصيل النتائج.

الجدول 18- اختلاف تأثير الكتامين على درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A باختلاف نمط البدء.

	البدء المفاجئ			**البدء المتدرج**			**P** بين المجموعتين
	القيمة المتوسطة	**الانحراف المعياري**	**العدد**	**القيمة المتوسطة**	**الانحراف المعياري**	**العدد**	
قبل	8.05	0.5	20	7.72	0.61	70	0.27

بعد	3.95	1.63	20	5.61	1.77	70	0.0003
p	The p-value is < .00001			The p-value is < .0001			

من الجدول (18) نلحظ انخفاض القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن في مجموعة الكتامين في حالة البدء المفاجئ من 8.05 إلى 3.95 بانحراف معياري 0.5، 1.63 على التوالي؛ مقابل انخفاضها من 7.72 إلى 5.65 بانحراف معياري، 0.61، 1.77على التوالي في حلات البدء المتدرج. مثلت البيانات بيانياً بالشكل الآتي:



الشكل 48– مقارنة نتائج الكتامين في درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A حسب نمط البدء (مفاجئ– متدرج).

5-2-8 دراسة تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS-A حسب نمط البدء Onset .

درست تأثيرات الكتامين في تخفيف شدة طنين الأذن بتصنيف مجموعة الكتامين وفق نمط بدء الطنين في مجموعتين (مجموعة البدء المفاجئ ومجموعة البدء المتدرج) قبل تسريب الكتامين وبعد تسريب الكتامين.

المجموعتان متجانستان قبل التداخل، إذ إن القيمة المعنوية (**P** = 0.06)، في حين ظهرت فروق ذات دلالة إحصائية مهمة واختلاف في النتائج بين المجموعتين لصالح مجموعة البدء المفاجئ (**P** = 0.0005)، وهذا ما يشير إلى دور اختلاف نمط بدء الطنين في اختلاف تأثير الكتامين في تخفيف شدة الطنين الحسّي العصبي المزعج.

يوجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة ضمن المجموعة نفسها سواء في مجموعة البدء المفاجئ (P أقل من 0.000013) أو في مجموعة البدء المتدرج (**P** أقل من **0.038**).

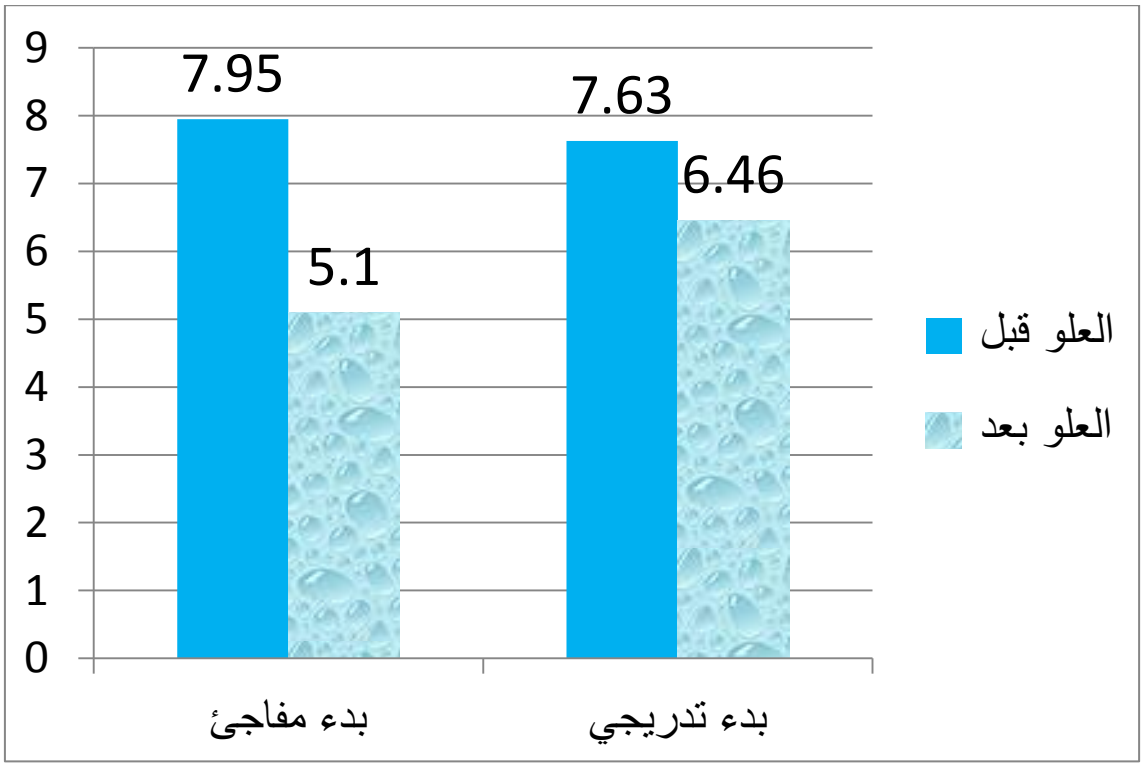
الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول19- اختلاف تأثير الكتامين على شدة طنين الأذن VAS-L باختلاف نمط البدء.

	البدء المفاجئ			**البدء التدريجي**			بين **P** المجموعتين
	القيمة لمتوسطة	**الانحراف لمعياري**	**العدد**	**القيمة لمتوسطة**	**الانحراف لمعياري**	**العدد**	
قبل	7.95	0.53	20	7.63	0.61	**70**	**0.06**
بعد	5.05	1.42	20	6.39	1.48	**70**	**0.0005**

P ضمن	The p-value is .000013		The p-value is 0 .038	

من الجدول (19) نلحظ في مجموعة الكتامين انخفاض درجة علو طنين الأذن VAS-L في حالة البدء المفاجئ من 7.95 إلى 5.05 بانحراف معياري 0.53، 1.42 على التوالي؛ مقابل انخفاضه من 7.63 إلى 6.39 في البدء المتدرج بانحراف معياري قدره 0.61، 1.48 على التوالي، مما يشير إلى أن نمط بدء الطنين يعدّ عاملاً مهماً في التنبؤ بنتيجة تأثير الكتامين، إذ إن نمط البدء المفاجئ لطنين الأذن لديه امكانية أفضل في التحسن. مثلت البيانات بشكل مخطط بياني بالشكل الآتي:



الشكل 49- اختلاف تأثير الكتامين في شدة طنين الأذن VAS-L باختلاف نمط بدء طنين الأذن (مفاجئ، متدرج)

5-2-9 عدد مرضى طنين الأذن الذين استفادوا من العلاج بالكتامين حسب VAS.

اعتبرنا أن مريض طنين الأذن استفاد من المعالجة بالكتامين عندما تصبح قيم المقياس البصري التناظري بعد التداخل 4 ≥VAS-L و/ أو 4 ≥VAS-A(انخفاض القيم بمقدار 50%):

لوحظ فرق مهم ذو دلالة إحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد عند مقارنة عدد المستفيدين في هاتين المجموعتين، إذ إن (P-Value أقل من 0.0001)، وهذا يدل على تأثير إيجابي للكتامين في تخفيف شدة الطنين و/ أو درجة الانزعاج منه:

إذ نلحظ من الجدول (22) أن عدد المستفيدين من تطبيق الكتامين بوصفه علاجاً للطنين الحسّي العصبي المزعج 42 مريضاً (46.66%) مقابل 2 مريضين اثنين (3.2%) استفادوا على الدواء الموهم ضمن معيار (الاستفادة) السابق.

عدد الذين لم يستفيدوا من تسريب الكتامين 48 مريضاً (53%) مقابل 60 مريضاً (97%) لم يستفيدوا في مجموعة الشاهد، في حين أنه لم تزدد الأعراض سوءاً في أيٍّ من المجموعتين.

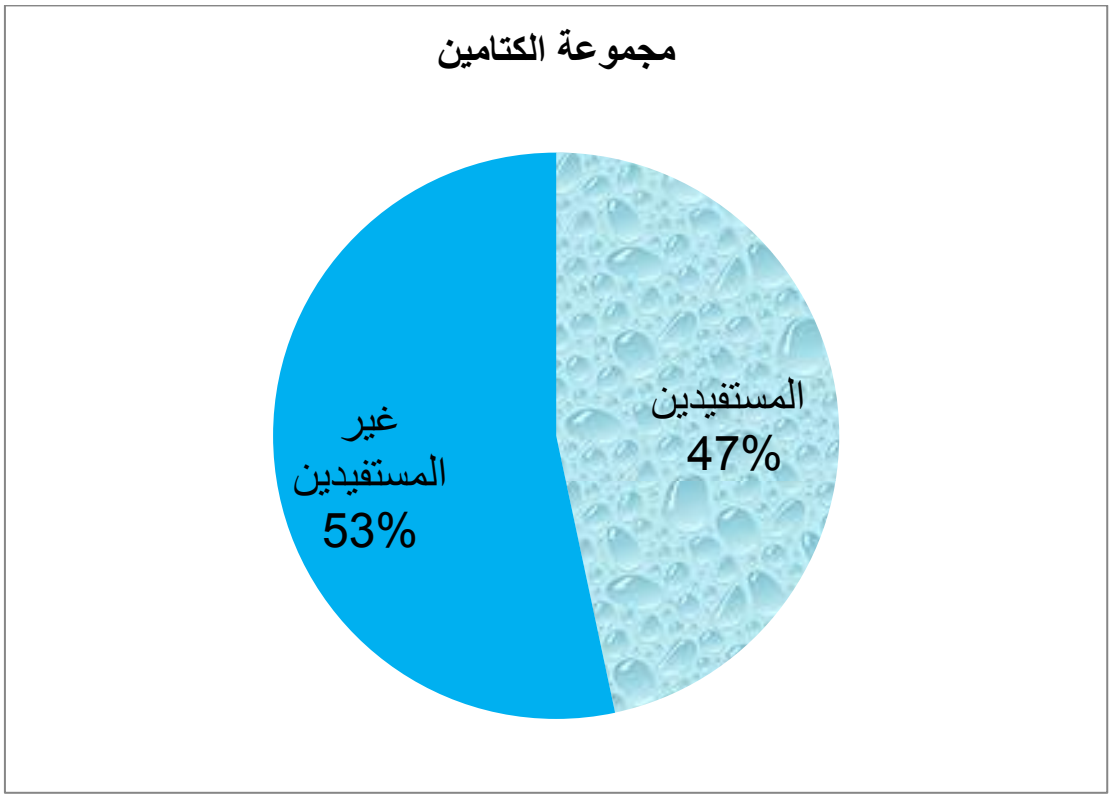
النتائج موضحة في الجدول الآتي:

الجدول 20- عدد المستفيدين (النسبة المئوية) لمرضى طنين الأذن على تسريب الكتامين لمرة واحدة في مجموعة الكتامين مقارنة مع مجموعة الشاهد حسب المقياس البصري التناظري VAS-A / VAS-L.

المجموعة	VAS-L/ VAS-A			المجموع	P ضمن المجموعة
	تحسن	عدم تحسن	زاد سوءاً		
مجموعة الكتامين	42 (46. 7%)	48(53.3%)	0 (0%)	90	0.55
مجموعة الشاهد	2 (3.2%)	60(96.8%)	0(0%)	62	0.0001

P بين المجموعتين	أقل من 0.0001		

مثلت البيانات بيانياً في المخطط الآتي:



الشكل 50– النسبة المئوية لعدد مرضى طنين الأذن المزعج المستفيدين على الكتامين مقارنة مع العلاج الموهم.

5-2-10 دراسة مدة التحسن (مدة بقاء تأثير الدواء) بعد التسريب لمرة واحدة للكتامين:

استمر التحسن عند المرضى الذين استفادوا من تسريب للكتامين لمرة واحدة (في درجة الانزعاج، وفي علو الصوت وشدة طنين الأذن حسب المقياس VAS-A/ VAS-L) لمدة تراوحت بين 5 أيام وأسبوع بقيمة متوسطة 5.76 يوماً وبانحراف معياري قدره 0.77 يوماً، إذ بدأ التحسن بعد ساعات عدة فقط من انتهاء التسريب.

5-2-11 اضطرابات أخرى تحسنت على تسريب الكتامين:

يضاف إلى استقصاء تأثير الكتامين في الطنين الحسّي العصبي، فقد استقصي أيضاً بعض تأثيره في بعض الاضطرابات الخاصة الناجمة عن الطنين، التي تزيد من عبء الطنين على المريض. أهم هذه التأثيرات والتي يمكن كشفها باستجواب المريض بسهولة هي اضطرابات النوم. درست النسبة المئوية:

في مجموعة الكتامين شكا 56 مريضاً فقط (62.22%) من اضطرابات النوم مقابل 40 مريضاً (64.51%) في مجموعة الشاهد. في مجموعة الكتامين تحسّن 26 مريضاً (46.43%)، في حين لم يشعر 30 مريضاً (53.57%) بأي تحسن. في مجموعة الشاهد تحسن 8 مرضى (12.9%)، مقابل 32 مريضاً (87.1%) لم يطرأ لديهم أي تحسن. الجدول الآتي يوضح النتائج:

الجدول21- تأثير الكتامين على اضطرابات النوم المرافقة لطنين الأذن.

	مجموعة الكتامين		**مجموعة الشاهد**	
	العدد	%	العدد	%
اضطراب النوم	56	62.22	40	64.51
تحسن	26	46.43	8	12.90
لا تبدل	30	53.57	32	87.10
النوم طبيعي	34	37.78	22	35.49
العدد الكلي	90	100	62	100

5-3 دراسة التأثيرات الجانبية للكتامين

5-3-1 العلامات الحيوية:

- **دراسة تبدلات الضغط الشرياني الانقباضي**
- **دراسة تبدلات الضغط الشرياني الانبساطي**
- **دراسة تبدلات النبض**
- **دراسة نسبة الإشباع الأوكسجيني**

5-3-2 الأعراض الذهانية

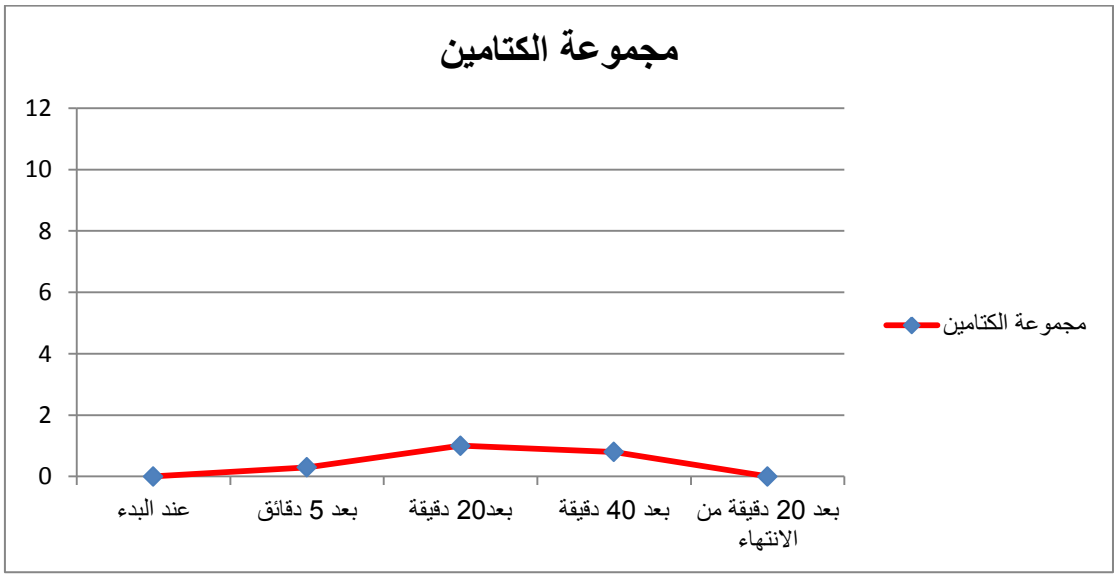
5-3-3 الأعراض المحيطية

5-3-1 العلامات الحيوية:

أ- دراسة الضغط الشرياني الانقباضي (SBP) Systolic Blood Pressure:

جمعت قياسات الضغط الشرياني الانقباضي لكل مريض 5 مرات خلال التسريب نفسه (عند البدء، بعد 5 دقائق، بعد20 دقيقة، بعد 40 دقيقة من بدء التسريب، بعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب)، ثمّ أخذت القيمة المتوسطة لهذه القياسات لمرضى المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) فكانت النتائج كما يأتي:

هناك زيادة طفيفة (أقل من 15%) من قيمة الضغط الشرياني الأساسي Baseline خلال التسريب استمر طيلة مدّة التسريب وتلاشت تماماً بعد 20-40 دقيقة. المخطط الآتي يوضح هذه التبدلات في قياس الضغط الشرياني الانقباضي:



الشكل 51- مخطط بياني يبين معدل التغير في الضغط الشرياني خلال تسريب الكتامين وبعده.

من الشكل رقم (51) نجد أن متوسط التغير في الضغط الشرياني تراوح بين (0 – 15) من أصل 120، أي بنسبة مئوية أقل من 13%، إذ بلغ متوسط تغير الضغط الشرياني لمجموعة الكتامين خلال القياسات الأربعة (عند البدء، بعد 5 دقائق من بدء التسريب، بعد 20 د، وبعد 40 دقيقة من بدء التسريب، وبعد 20 دقيقة من الانتهاء من التسريب (5 ± 3، 10 ±

3، 10 ± 5، صفر) على التوالي؛ في حين أن متوسط الضغط الشرياني لمجموعة الشاهد (2 ± 2، 2± 2، 2 ±2) على التوالي.

– يلاحظ أن التغير في الضغط الشرياني الانقباضي كان موجباً دائماً (ارتفاع في الضغط).

– الملاحظ أيضاً أن هذه التبدلات حصلت عند كل أفراد المجموعة وعددهم 30 مريضاً(100%)

ب– دراسة الضغط الشرياني الانبساطي (DBP) Diastolic Blood Pressure

ظهرت تغيرات طفيفة غير قابلة للقياس ولم يكن هناك ضرورة للخوض في التفاصيل.

ج– دراسة النبض:

جمعت قياسات النبض الشرياني لكل مريض 5 مرات خلال التسريب نفسه (عند البدء، وبعد 5 دقائق، وبعد20 دقيقة، وبعد 40 دقيقة من بدء التسريب، وبعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب)، ثمّ أخذت القيمة المتوسطة لهذه القياسات لمرضى المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) فكانت النتائج كما يأتي:

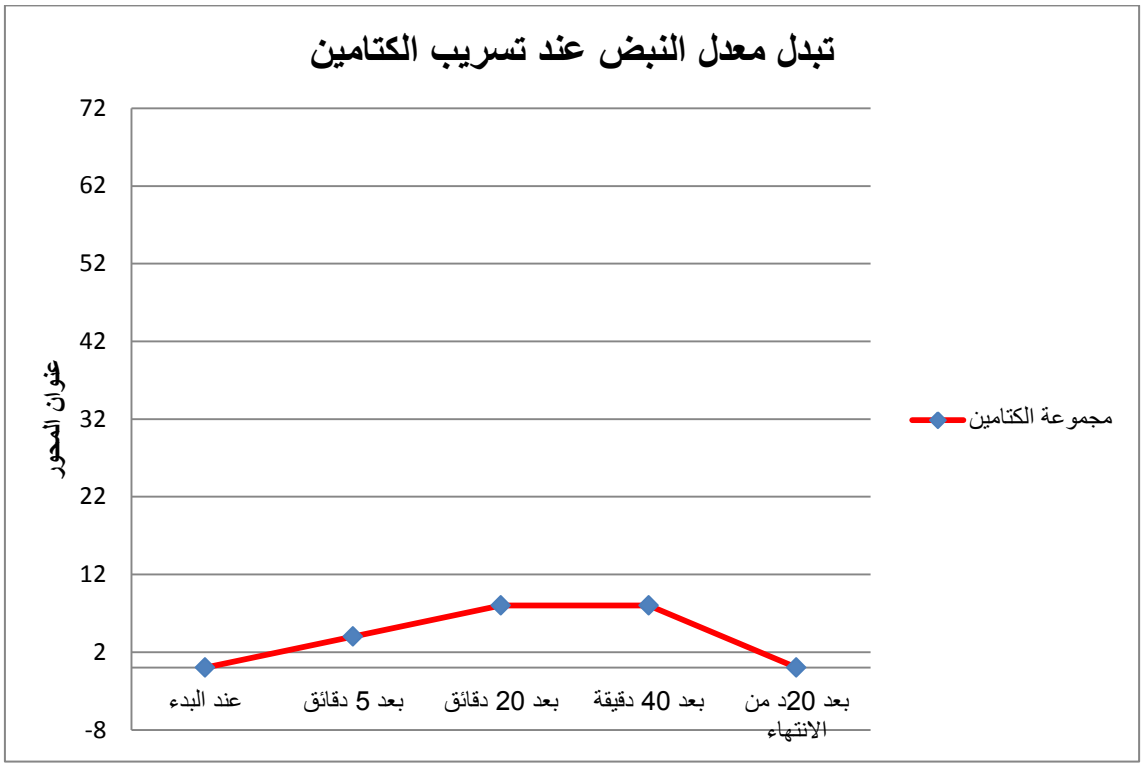
هناك زيادة طفيفة (أقل من 12 نبضة/ دقيقة كحد أقصى للتغير) من قيم النبض الأساسي(عند البدء) خلال التسريب استمر طيلة مدّة التسريب وتلاشت تماماً بعد 20–40 دقيقة.

من الشكل رقم /57/ نجد أن متوسط التغير في النبض تراوح بين (0 – 14) من أصل 72 (وهي القيمة المتوسطة للنبض الطبيعي)، أي بنسبة مئوية أقل من 20%، إذ بلغ متوسط النبض الشرياني لمجموعة الكتامين خلال المراقبات الأربعة كما يأتي: (بعد 5 دقائق من بدء التسريب، وبعد 20 د، وبعد 40 دقيقة من بدء التسريب، وبعد 20 دقيقة من الانتهاء من

التسريب (6± ,2 8 ± 4، 10 ± 4, 0، صفر) على التوالي؛ في حين متوسط النبض لمجموعة الشاهد (2 ± 2، 2 ± 2، 2 ± 2، صفر) على التوالي.

- يلاحظ أن التغير في النبض كان موجباً دائماً (تسرع في النبض).

- الملاحظ أيضاً أن هذه التبدلات حصلت عند كل أفراد المجموعة وعددهم 30 مريضاً(100%). المخطط الآتي يمثل النتائج السابقة:

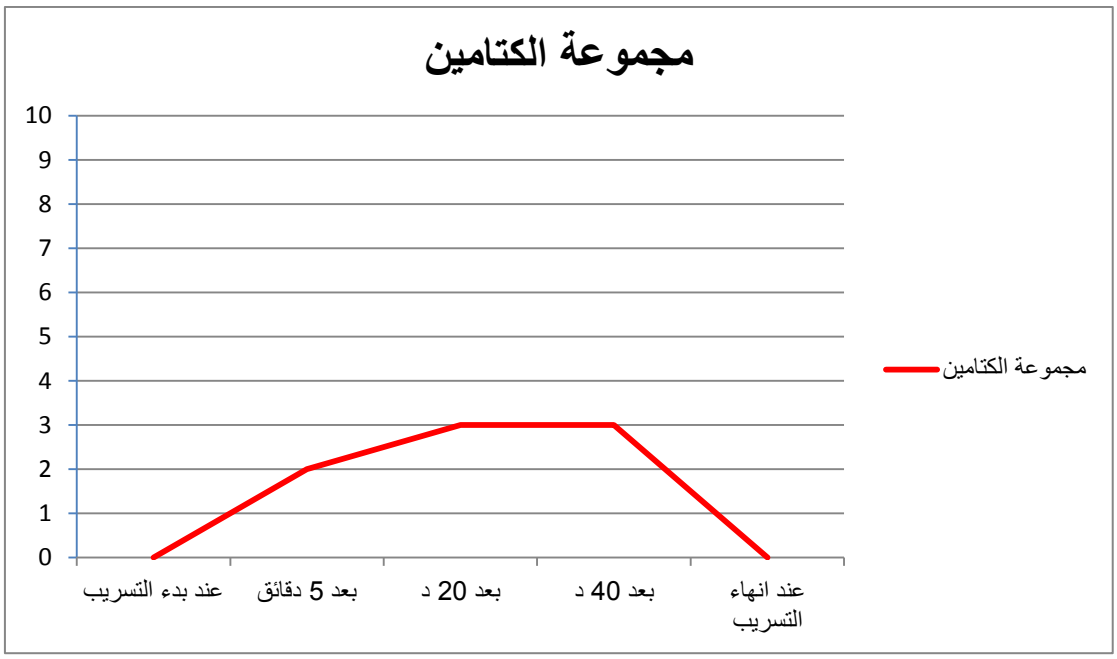


الشكل 52- مخطط بياني يبين القيم المتوسطة لتغير النبض في أثناء وبعد التسريب.

د- دراسة قيم الإشباع الأوكسجيني SPO_2

جمعت قياسات SPO_2 لكل مريض 5 مرات خلال التسريب نفسه (عند البدء، وبعد 5 دقائق، وبعد20 دقيقة، بعد 40 دقيقة من بدء التسريب، بعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب)، ثمّ أخذت القيم المتوسطة لهذه القياسات لمرضى المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد) فكانت النتائج كما يأتي:

هناك زيادة طفيفة (أقل من 3 درجات كحد أقصى للتغير) في SPO_2 (عند البدء) خلال التسريب استمر طيلة مدّة التسريب وتلاشت تماماً بانتهائه. قيم الإشباع الأوكسجيني بقيت أعلى من 95% عند كل المرضى. المخطط الآتي يمثل النتائج:



الشكل 53– يمثل تبدلات الإشباع الأوكسجيني في أثناء تسريب الكتامين.

بلغ متوسط الأكسجة لمجموعة الكتامين خلال المراقبات الأربعة (بعد 5 دقائق من بدء التسريب، بعد 20 دقيقة، وبعد 40 دقيقة من بدء التسريب، وبعد 20 دقيقة من الانتهاء من التسريب (2 ± 1، 3 ± 1، 3± 1، صفر) على التوالي؛ في حين أن متوسط التغير في الأكسجة لمجموعة الشاهد هو (1 ± 1، 1 ± 1، 1 ± 1، صفر) على التوالي.

– يلاحظ أن التغير في الأكسجة كان موجباً دائماً، وبقيت الأكسجة طوال مدّة المراقبة أعلى من 95%

– الملاحظ أيضاً أن هذه التبدلات حصلت عند كل أفراد المجموعة وعددهم 30 مريضاً(100%).

المخططات السابقة تمثلها القيم العددية في الجدول الآتي:

الجدول22- تبدل العلامات الحيوية (الضغط الشرياني، النبض، الأكسجة) بعد تسريب الكتامين ببطء بالجرعة المخفضة التسكينية (مجموعة الكتامين).

العلامة الحيوية	معدل التغير بعد 5 دقائق	معدل التغير بعد 20 دقيقة	بعد 40 دقيقة	التغير بعد انتهاء التسريب بـ 20د	عدد المتأثرين	النسبة المئوية
النبض	$6 \pm 2 \uparrow$	$4 \pm 2 \uparrow$	$10 \pm 2 \uparrow$	0	30	100%
الضغط الشرياني الانقباضي	$\frac{5}{120} \pm \frac{3}{120} \uparrow$	$\frac{10}{120} \pm \frac{5}{120} \uparrow$	$\frac{5}{120} \pm \frac{3}{120} \uparrow$	0	30	100%
الأكسجة	$\frac{2}{100} \pm \frac{1}{100} \uparrow$	$\frac{3}{100} \pm \frac{1}{100} \uparrow$	$\frac{3}{100} \pm \frac{1}{100} \uparrow$	0	30	100%

5-3-2-الأعراض الذهانية

دُرست النسبة المئوية لظهور التبدلات النفسية والذهانية عند مرضى الدراسة خلال التسريب وحتى تلاشي هذه الأعراض، فكان العدد الكلي والنسبة المئوية لكل مظهر سريري من المظاهر الذهانية يتراوح بين (0%) لبعضها و(100%) لبعضها الآخر، كما في الجدول الآتي:

الجدول 23– النسبة المئوية للمظاهر النفسية والذهانية التي ترافق تسريب الكتامين الوريدي بالجرعة المخفضة .

	عدد المصابين	**العدد الكلي**	**%**
اهلاسات	0	30	%0
تبدلات بصرية	3	30	% 10
خلل إحساس بالزمن	3	30	%10
حس ثقل بالجسم	30	30	%100
ضعف الذاكرة	0	30	%0

من الجدول (23) نجد غياب (عدم وجود) الإهلاسات أو التخليط أو فقدان الذاكرة عند أيٍّ من أفراد العينة (0%). الشكوى الرئيسية عند كل المرضى (100%) هي حس الثقل بالجسم (يشعر المريض بأنه يخضع للتخدير، لكن المريض يظل واعياً متجاوباً،

كما يشعر بالعجز عن الحركة) مع الشعور بالنعاس والدوخة القابلة للتحمل. لم يظهر استجواب المرضى أي خلل في الذاكرة أو التذكر. باستجواب المرضى تبين أن 100% منهم قد عانى من خلل بالإحساس بالذات أو خلل واضطراب في الإدراك. هذه الشكايات تلاشت تماماً بعد 20– 30 دقيقة بعد انتهاء التسريب.

5-3-3 الأعراض المحيطية:

قورنت النسبة المئوية لظهور الأعراض المحيطية عند مرضى الدراسة خلال التسريب وحتى تلاشي هذه الأعراض، ونظمت النتائج في الجدول الآتي:

الجدول 24- النسبة المئوية للتأثيرات (الجانبية) المحيطية التي ترافق تسريب الكتامين الوريدي بالجرعة المخفضة. الدراسة الإحصائية: إحصاء وصفي، نسبة مئوية.

	عدد المصابين	العدد الكلي	%
جفاف الفم	25	30	%83.3
الدوار	29	30	%96.7
الدوخة	30	30	%100
الصداع	3	30	%10
تشوش الرؤية	30	30	%100

أهم الأعراض المحيطية التي ظهرت عند مرضى طنين الأذن الذين سرّب لهم الكتامين كما ظهرت في الجدول 24:

- الدوخة: ظهرت عند كل المرضى (100%).
- الدوار: ظهر عند 96,7% من المرضى.
- تشوش الرؤية: ظهرت عند كل أفراد العينة المدروسة (100%).
- جفاف الفم: ظهر عند أغلب المرضى (83.3%)
- الصداع: ظهر عند3 مرضى (10%)، وقد أُجري لهم استشارة عينية في العيادة العينية في مشفى المواساة الجامعي الذي تجري فيه الدراسة لنفي ارتفاع الضغط داخل العين، وكانت النتيجة سلبية.

الفصل الرابع

6- المناقشة

- تتضمن مناقشة كلُ من النتائج وتفسيرها ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

6-1 المنهجية وتوصيف العينة

أ- المنهجية (التصميم، المقارنة بين المجموعتين، ضمن المجموعة)

ب- توصيف أفراد العينة حسب الجنس

ت- توصيف أفراد العينة حسب الفئات العمرية

ث- توصيف أفراد العينة حسب القدرة السمعية

ج- توصيف أفراد العينة حسب نمط البدء.

6-2 مناقشة فاعلية الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي

أ- - تأثير الكتامين الإجمالي على العينة بمقياس VAS

ب- تأثير الكتامين في الطنين حسب الجنس Gender

ت- تأثير الكتامين في الطنين حسب القدرة السمعية.

ث- تأثير الكتامين في الطنين حسب نمط البدء

ج- عدد المستفيدين ومعيار الاستفادة

ح- تأثير الكتامين في الشكاوى المرافقة للطنين (اضطرابات النوم).

6-3 مناقشة التأثيرات الجانبية لاستعمال الكتامين:

أ- العلامات الحيوية

ب- المظاهر الذهانية

ت- الأعراض المحيطية

6-1- مناقشة منهجية البحث وتوصيف العينة

طنين الأذن هو سماع صوت بدون منبه خارجي، وله نمطان: موضوعي (يسمعه المريض والفاحص) نسبته الأقل، وشخصي (يسمعه المريض فقط) نسبته الأشيع وهو النمط الذي يهمنا في هذه الدراسة.

طنين الأذن واسع الانتشار، ومع ذلك فلا يوجد علاج واحد محدد. هناك كثير من الطرق العلاجية التقليدية مثل المعينات السمعية، والمعالجة المعرفية السلوكية، والعلاجات الجراحية والمعالجات الدوائية. المريض عادة يفضل تناول مضغوطة سحرية تزيل أو تخفف معاناته، ولكن حتى الآن لا يوجد علاج دوائي مرخص عالمياً من قبل FDA يُعطى عن الطريق العام.

في العقدين الأخيرين نُظر للكتامين على أنه علاج واعد لمعالجة طنين الأذن المزعج (THI≥ 6) بعد النجاحات التي حققها في تدبير أمراض أخرى غير التخدير العام مثل تسكين الآلام والعصابات النفسية المعندة بسبب تأثيره المثبط على المستقبلات NMDARs في المشابك العصبية في الدماغ والمسار السمعي والقوقعة التي يعتقد بأن لها در مهم في إطلاق طنين الأذن واستمراره، إضافة إلى تأثيره في مستقبلات أخرى يعتقد أيضاً أن لها دور مهم في الآلية العصبية للطنين، وهناك كثير من الدراسات قبل السريرية والسريرية الواعدة.

جمعت البيانات وحفظت وعولجت ثمّ درست إحصائياً..

- **التداخل:** لقد استقصي في هذه الدراسة سلامة وفاعلية الكتامين عندما أُعطى بجرعة مخفضة low dose وهي 0.5 مغ/كغ ممددة في 100 مل سيروم فيزيولوجي تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة وهي الجرعة نفسها وطريق الإعطاء نفسه التي أثبتت الدراسات العالمية فاعليتها في الاستعمالات الأخرى للكتامين غير التخدير (التسكينية والمضادة للاكتئاب) اعتماداً على الخواص الفارماكولوجية (الحرائك الدوائية وآلية التأثير) الخاصة به.

- جرى دراسة فاعلية جرعة واحدة مخفضة من الكتامين وتحملها وسلامتها **بتصميم RCT** طريقة المقارنة مع الدواء الموهم في المرضى الذين يعانون من طنين الأذن الحسّي العصبي (الشخصي)، وقد أُعطيت مضغوطة واحدة (200 مغ) **من السولبرايد** Sulpiride قبل تسريب الكتامين، لأنه الخيار الأفضل من مضادات الذهان التي تمنع الإهلاسات ولا تؤثر في الطنين كما أيدته الدراسات العالمية. (Lai, Chang et al. 2013) (D'Arcangelo and Miletto 1976)
- وفقاً لتحليل نتائج هذه الدراسة في تصنيف أفراد العينة **حسب الجنس Gender** تبين أن نسبة الذكور كانت متقاربة مع نسبة الإناث، وهي (51: 49)، مع وجود تجانس بين المجموعتين (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد)، إذ إن قيمة المعنوية (p=0.67)، وكذلك ضمن المجموعات نفسها وعدم وجود فروق ذات دلالة مهمة من الناحية الإحصائية.

الدراسات العالمية التي تناولت انتشار طنين الأذن حسب الجنس أظهرت تبايناً كبيراً: (Orenay-Boyacioglu, et al2016) ذكرت أن إصابة الإناث أكثر من الذكور، مقابل نسب متقاربة بين الجنسين في دراسة (Cederroth and Schlee Biswas et al 2021) (2022)، (Richard et al 1991) إذ لا يوجد إجماع في الدراسات على أرجحية أحد الجنسين

- لدى دراسة **الفئات العمرية** تبين أن النسب كانت متقاربة ما بين مجموعتي هذه الدراسة (مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد). لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين **متوسط أعمار** أفراد العينة في المجموعتين وفقاً لنوع التجربة إذ كانت قيمة(p أكبر من 0.05).

الطنين المزعج يزداد انتشاراً في الأعمار المتقدمة بعمر وسطي في العقد الخامس مع **ذروة** للفئات العمرية في العقد السادس من العمر، مع وجود حالات في الأعمار الفتية.

علماً بأن معيار القبول هو الأعمار 18– 60 سنة، والهدف من هذا المجال الواسع دراسة انتشار الطنين من جهة ولتحديد الفئة العمرية الأفضل في تحمل الكتامين والأكثر استفادة من استخدامه من جهة أخرى.

تتوافق هذه النتائج عموماً مع الدراسات العالمية التي بحثت في انتشار الطنين: في هذه الدراسات الذروة عريضة بعمر بين 40 و70 سنة، يمكن لطنين الأذن أن يصيب الأطفال، لكن زيادة نسبة الإصابة به تزداد مع التقدم في العمر. (Richard et al 1991)، (Chen et al 2021)

- في هذه الدراسة وُجدت حالات طنين أذن من دون وجود **نقص سمع** مرافق (سريري أو بتخطيط السمع الكهربائي) بنسبة الخمس تقريباً حيث عدت عتبة السمع الطبيعية تبدأ من (15) ديسيبل، لكن لم نلحظ وجود علاقة واضحة إحصائياً تربط بين درجة نقص السمع وبين شدة الطنين أو درجة الانزعاج منه؛ هذا يدل على أن أذية سمعية مهما كانت درجتها قد تؤدي لإحداث الطنين.

هذه البيانات تتوافق مع الدراسات العالمية (Ogawa, Sato et al. 2020)، (Konig, Schaette et al. 2006)(Byung, 2009) التي بينت وجود حالات من الطنين عند مرضى عتبة السمع لديهم أقل من 15 ديسيبل.

يجب ملاحظة أن جهاز تخطيط السمع بالنغمة الصافية قد لا يكشف كل حالات نقص السمع، فهو يقيس مجالاً من التواترات بين 250 و8000 هرتز فقط، في حين قد يصاب المريض بنقص سمع لأصوات ذات تواترات خارج هذا المجال. من المفارقات في هذا المجال أن بعض المرضى الذين لديهم عتبة سمع طبيعية يعانون من طنين أذن، في حين لا يعاني بعض الأفراد الأكبر سناً الذين يعانون من ضعف كبير في السمع من طنين الأذن.

هذه المعطيات تتوافق مع دراسات عالمية كثيرة منها دراسة للباحث (Kentish وآخرين،

2000)، (Mrena وآخرين، 2002) (,Weisوآخرين، 2006) (,Savastano وآخرين، 2009)، وهذا يشير إلى أن فقدان الخلايا المشعرة الداخلية أو تلف الأعصاب السمعية قد لا يحدث تبدلات مبكرة في تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية، ويمكن أن تظهر بتخطيط جذع الدماغ الكهربائي Kujawa and Liberman، 2009).

لم ندخل حالات نقص السمع الشديد أو حالات الصمم في الدراسة التي تستفيد أكثر على المعالجات غير الدوائية (علاجات مثل المعينات السمعية أو الجراحة).

- في دراستنا يوجد صنفان من طنين الأذن وفق نمط **البدء:** طنين ذو بدء مفاجئ وطنين ذو بدء متدرج. طنين الأذن ذو البدء المفاجئ هو الأقل شيوعاً (أكثر من خمس العينة بقليل)، في حين النمط المتدرج هو الأشيع.

يعود النمط المفاجئ عادة إلى أسباب رضية مثل التعرض لأصوات انفجارية أو رض صوتي وربما رض على الرأس. الأسباب الأخرى الشائعة هي الانسمام الدوائي خاصة الساليسيلات وغيرها من الأدوية السامة للأذن.

هذا التوزع العشوائي بين النمطين في أفراد العينة كان متقارباً بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد (p= 0.99)، وهذا يدل على تجانس العينة. أما ضمن العينة فكانت هناك فروق إحصائية مهمة بين النمطين في كل من مجموعة الكتامين (P Value< 0.0001) ومجموعة الشاهد(P Value< 0>0001)

في الدراسات العالمية توصيف الطنين وتوزعه بين النمطين مشابه للدراسة الحالية تقريباً، فهي تذكر أن نسبة النمط المتدرج البدء من طنين الأذن يعادل أربعة أضعاف النمط المفاجئ تقريباً. (Lan, Chen et al. 2022)، (Khedr, Ahmed et al. 2010)، (Bing, Lee et al. 2015).

6-2 مناقشة فاعلية الكتامين في علاج طنين الأذن الحسّي العصبي

- تأثير الكتامين الإجمالي على العينة بمقياس VAS
- تأثير الكتامين في الطنين حسب الجنس Gender
- تأثير الكتامين في الطنين حسب القدرة السمعية.
- تأثير الكتامين في الطنين حسب نمط البدء
- عدد المستفيدين ومعيار الاستفادة
- تأثير الكتامين في الشكاوى المرافقة للطنين (اضطرابات النوم).

6-2-1 مناقشة تأثير الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي في مجمل العينة حسب المقياس البصري التناظري VAS.

أ- تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من طنين الأذن في مجمل العينة:

لوحظ انخفاض في القيمة المتوسطة لدرجة الانزعاج من الطنين لدى مرضى مجموعة الكتامين، وكانت الفروق ذات أهمية إحصائية قبل إعطاء العلاج وبعده؛ إذ إن قيمة المعنوية أقل من 0.05 (P< 0.0001)، في حين كانت القيمة المعنوية في مجموعة الشاهد أكبر من 0.05 (P= 0.53). يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد (P< 0.0001).

ب-تأثير الكتامين في القيمة المتوسطة لشدة طنين الأذن في مجمل العينة.

لوحظ انخفاض في القيمة المتوسطة لدرجة علو الطنين لدى مرضى مجموعة الكتامين وكانت الفروق ذات أهمية إحصائية قبل إعطاء العلاج وبعده إذ إن قيمة المعنوية أقل من

0.05 (P= 0.0001)، في حين كانت القيمة المعنوية في مجموعة الشاهد أكبر من 0.05(P= 0.53). يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد (P= 0.0001).

النسبة الإجمالية لانخفاض القيم المتوسطة الخاصة بشدة الطنين أقل من تلك المشاهدة في القيم المتوسطة الخاصة بدرجة الانزعاج منه.

هذه النتائج تعود لمجمل العينة مع وجود اختلافات ضمن العينة نفسها حسب العوامل التي جرى توصيف أفراد العينة على أساسها كما سيأتي لاحقاً.

جرى تقييم وحساب عدد المستفيدين من العلاج (عُدّ المريض مستفيداً إذا انخفضت قيمة VAS للنصف أو كانت أقل من 4 درجات).

هذا التحسن في درجة الانزعاج من طنين الأذن وعلو صوت الطنين يتوافق مع التحسن الناجم عن التطبيق الموضعي للكتامين في الأذن الداخلية، وقد يفسر بتأثير الكتامين في المستقبلات ذات العلاقة في القوقعة والمشابك العصبية في المراكز السمعية المركزية لاسيما المستقبلات $NMDAR_S$.

ث- **مناقشة تأثير الكتامين في عدد المستفيدين من الكتامين في علاج طنين الأذن الحسّي العصبي:**

▶ بلغ **عدد** مرضى الطنين الحسّي العصبي المزعج الذين **استفادوا** من الكتامين في دراستنا بالجرعة المخفضة حوالي نصف المرضى:

* هذه النسبة قد تزداد بإعطاء الكتامين بجرعة أكبر في دراسات مستقبلية ولكن سيترافق ذلك مع نسبة أكبر من الاختلاطات خاصة الذهانية (عرضية مؤقتة لكنها مزعجة).

* نمط محدد من مرضى الطنين استفادوا (البدء المفاجئ).

- **معيار (الاستفادة)** في هذه الدراسة هو أن تصبح قيمة VAS-A or VAS-L بعد إعطاء الكتامين أقل أو يساوي نصف القيمة قبل إعطاء الكتامين.
- **الدراسات العالمية** قليلة وماتزال في طور التجريب، لكن في دراسة حديثة للباحث Davidوزملائه David E. Potter, 2020) Chairman of Pharmaceutical Sciences, Texas A&M University's Rangel College of Pharmacy

أظهرت تحسن الطنين عند 25%من المرضى. كما أظهرت دراسة للباحثة Madeleine (Armstrong, 2019) نتائج مشجعة وتبعث على الأمل، في حين أن هناك كثير من الدراسات المشجعة بتطبيق الكتامين موضعياً وبناءً عليها رخُّصت قطرات موضعية من قبل FDA.

6-2-2 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي حسب الجنس.

المعدل الوسطي لتأثير الكتامين لم يتغير إحصائياً بشكل مهم بتغير الجنس:

1) لايوجد فرق مهم من حيث الدلالة الإحصائية بين الذكور والإناث من حيث التحسن في درجة الانزعاج من طنين الأذن مع أفضلية بسيطة لصالح الإناث إذ انخفضت القيمة المتوسطة للانزعاج عند الإناث وعند الذكور بنسبة متقاربة بفارق غير مهم إحصائياً (P= 0.98).
2) انخفضت شدة الطنين عند الإناث عند الذكور بفارق غير مهم إحصائياً (P= 0.88) مقابل (P= 0.99) في مجموعة الشاهد.

هذه النتائج تتوافق مع آلية الطنين وانتشاره على نحوٍ متقارب بين الذكور والإناث، وكذلك مع آلية تأثير الكتامين الأساسية التي لا تتأثر بالهرمونات أو اختلاف الجنس.

لا يوجد حتى الآن دراسة عالمية تقارن تأثير الكتامين بين الذكور والإناث عند مرضى الطنين، لكن الدراسات العالمية لتأثير الكتامين لدى مرضى الاكتئاب تظهر نتائج قريبة من دراستنا حيث قابلية التحسن أوضح عند النساء(Gass, Becker et al. 2019).

6-2-3 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي حسب اختلاف القدرة السمعية للمريض:

1) لايوجد فرق مهم من حيث الدلالة الإحصائية عند تغير القدرة السمعية من حيث التحسن في درجة الانزعاج من طنين الأذن (P= 0.64) في مجموعة الكتامين، مقابل (P= 0.79) في مجموعة الشاهد؛ إذ انخفضت القيمة المتوسطة للانزعاج عند مختلف القدرة السمعية للمرضى بنسبة متقاربة.

2) لايوجد فرق مهم من حيث الدلالة الإحصائية عند تغير القدرة السمعية من حيث التحسن في علو طنين الأذن (P= 0.467) في مجموعة الكتامين، مقابل (P= 0.923) في مجموعة الشاهد؛ إذ انخفضت القيمة المتوسطة للانزعاج عند مختلف القدرة السمعية للمرضى بنسبة متقاربة. هذه النتائج تتوافق مع آلية الطنين وانتشاره وعدم وجود ارتباط خطي بين طنين الأذن وبين درجة نقص السمع، وكذلك مع آلية تأثير الكتامين الأساسية التي لا تتأثر بالقدرة السمعية.

6-2-4 مناقشة اختلاف تأثير الكتامين في طنين الأذن الحسّي العصبي حسب نمط البدء:

لوحظ فروق ذات دلالة إحصائية مهمة في نتائج تأثير الكتامين في الطنين المزعج حسب نمط البدء لصالح النمط ذي البدء المفاجئ أكثر من النمط المتدرج:

VAS-L: (P= 0.0003)، VAS-A: (P= 0.0005).

يعود تفسير ذلك إلى آلية تأثير الكتامين بتثبيط المستقبلات الغلوتامية NMDA التي يزداد نشاطها في الأذيّات المترافقة مع نمط البدء المفاجئ خاصة الرض الصوتي والانسمام الدوائي.

توجد دراسات تحت سريرية تتوافق مع هذه النتائج، ودراسات سريرية بتطبيق الكتامين موضعياً، وكذلك دراسة سريرية بإعطاء الكتامين بالطريق العام. Diana Martinez, New York State Psychiatric Institute, 2022).

6-2-5 مناقشة تأثير الكتامين في الأعراض الأخرى المرافقة لطنين الأذن الحسّي العصبي:

- عانى من اضطراب **النوم** أكثر من نصف مرضى الطنين، ونسبة التحسن في هذه الاضطرابات قاربت النصف، وقد يعزى تحسن اضطراب النوم إلى تأثير الكتامين المضاد للاكتئاب إضافةً إلى تأثيرات أخرى تتضمن زيادة أكسجة الدماغ، وتأثيره في نظام النوم والساعة البيولوجية و تأثيرات عصبية إدراكية.
- في دراسة (Song and Zhu 2021) تظهر نتائج قريبة من حيث تحسن النوم عند استعمال الكتامين في حالات العصابات المترافقة مع اضطراب النوم

6-3 مناقشة التأثيرات الجانبية

أ- العلامات الحيوية: الضغط الشرياني- النبض- الأكسجة

ب- المظاهر النفسية: الإهلاسات- الإدراك- حس الثقل بالجسم

ت- المظاهر المحيطية: الدوخة والدوار- تشوش الرؤية- الصداع- جفاف البلعوم- الحساسية.

6-3-1 مناقشة العلامات الحيوية

1) مناقشة قيم الضغط الشرياني:

- جرى قياس الضغط الشرياني 4 مرات خلال جلسة التسريب (بعد 5 دقائق من بدء التسريب، وبعد20 دقيقة، وعند انتهاء التسريب، وبعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب). وجدنا زيادة طفيفة

في الضغط الشرياني بدءاً من 5 دقائق بعد بدء التسريب بمعدل وسطي ازدادت قليلاً مع استمرار التسريب، لتتلاشى بعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب.

- يعدّ الكتامين المخدِّر العام الوحيد الذي لا يحدث وهطاً دورانياً أو تثبيطاً تنفسياً بسبب زيادة التدفق الودي في الجهاز العصبي المركزي فيعطي آثار التنبيه الودي نفسه، على الرغم من أن له تأثيراً سلبياً في تقلص العضلة القلبية (Wlodarczyk and Cubala 2020) وهذا يفسر استبعاد المرضى الذين يشكون من قصور قلب من الدراسة الحالية.
- اعتمدت الدراسة قياس الضغط الانقباضي فقط لصغر التبدلات في الضغط الانبساطي (مهملة).
- مريض واحد حدث لديه ارتفاع واضح في التوتر الشرياني مع عدم تحمل لكنه تحسن بعد إيقاف التسريب ولم يحتج إلى علاج.
- في دراسة حديثة أيضاً قام بها الباحث Riva-Posse وزملاؤه تناولت تأثيرات الكتامين بجرعة تحت تخديرية (مشابهة لمقدار وطريق الإعطاء في هذه الدراسة الحالية) في تغير الضغط الشرياني على عدد كبير من المرضى المتطوعين (684 مريضاً) تبين أن استخدام الكتامين كان آمناً عند الأشخاص السليمين (Riva-Posse, Reiff et al. 2018). وهناك عدد كبير من الدراسات التي تناولت هذه التأثيرات وأعطت نتائج قريبة منها دراسة تحليل ومراجعة منهجية للأدبيات Literature Review and Analysis لتأثير الكتامين في الجهاز الودي ضمن الجملة العصبية المركزية للباحث Wlodarczyk وزملائه (Wlodarczyk and Cubala 2020).

2) مناقشة القيم المتوسطة لتغير النبض

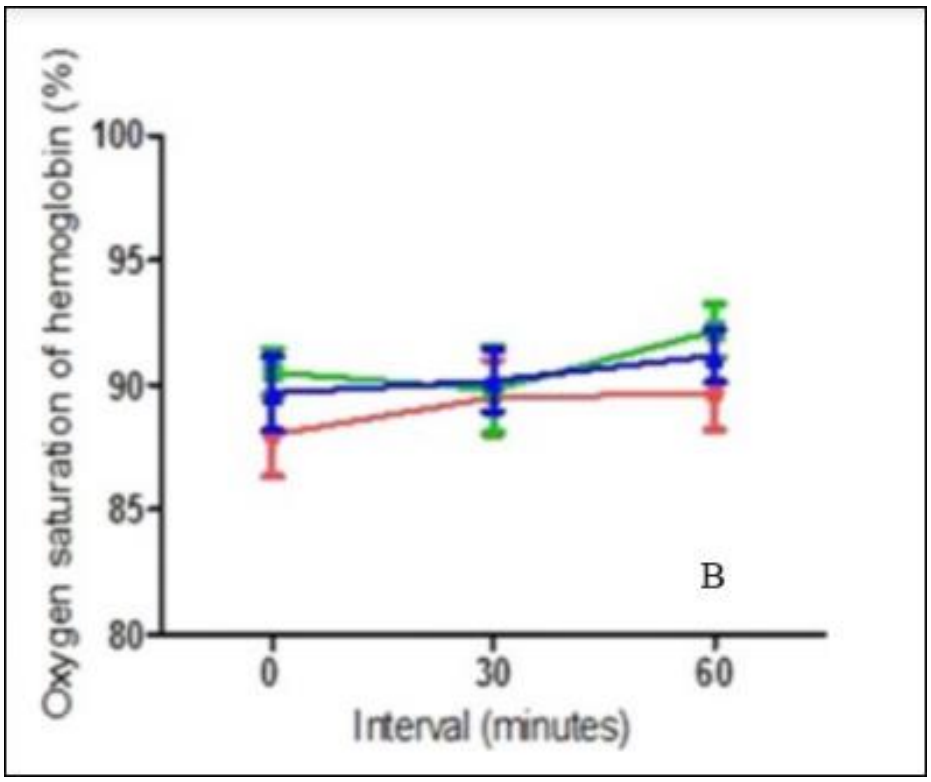
- بقياس النبض الشرياني 4 مرات خلال جلسة تسريب الكتامين(بعد 5 دقائق من بدء التسريب، وبعد20 دقيقة، عند انتهاء التسريب، وبعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب)، وجدنا زيادة طفيفة في النبض الشرياني بدءاً من 5 دقائق بعد بدء التسريب بمعدل وسطي مقبول، لتتلاشى بعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب.
- التغير في النبض أقل وضوحاً من التغير الذي يحدث عند إعطاء الكتامين بالجرعة التخديرية عند البالغين والأطفال (Flint, Brouwer et al. 2017) (Heitz and Bence 2013)
- يعود حدوث تسرع القلب بعد إعطاء الكتامين إلى التأثير في التدفق والجريان الودي في مشابك الجملة العصبية المركزية وتثبيط عود التقاط الأمينات الأحادية كالنور أدرينالين (Wlodarczyk and Cubala 2020) .
- يزيد تسرع القلب وارتفاع الضغط الشرياني (حتى ولو كان بدرجة خفيفة) حاجة القلب للأوكسجين ومن ثمّ هذا يفسر استبعاد مرضى احتشاء العضلة القلبية أو الداء الإكليلي. وكذلك المرضى المسنين من الدراسة الحالية.
- في الدراسة العالمية (Paulo R. Sharoma, 2020) لم يكن تبدل النبض ملحوظاً سواء بجرعة مخفضة وحيدة (تسريباً) أو بتكرار التسريب.

3) مناقشة قيم الإشباع الأوكسجيني:

- قيست الأكسجة الشريانية 4 مرات خلال جلسة تسريب الكتامين (بعد 5 دقائق من بدء التسريب، وبعد20 دقيقة، وعند انتهاء التسريب، وبعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب).

لوحظ زيادة طفيفة في الأكسجة الشريانية بدءاً من 5 دقائق بعد بدء التسريب حتى انتهاء التسريب، لتتلاشى بعد 20 دقيقة من انتهاء التسريب.

◄ الكتامين هو المخدر العام الوحيد الذي لا يسبب تثبيطاً دورانياً أو تنفسياً. الكتامين لا يحافظ على الوظيفة التنفسية للمريض في أثناء التخدير فقط وإنما يزيد نسبة الإشباع الشرياني من الأوكسجين، ولكن هذه الزيادة لا ترقى لسد حاجة القلب عند حدوث التسرع، لذلك يمنع إعطاء الكتامين في الداء الإكليلي القلبي. قد يعود تحسن الأكسجة بعد إعطاء الكتامين إلى خصائص الكتامين المضادة للالتهاب إضافةً إلى تأثيره المرخي للعضلات التنفسية.



الشكل 54– تحسن الأكسجة نتيجة تسريب الكتامين بالجرعة المخفضة. (Pallvi SHARMA, 2019)

◄ بقي معدل تغير الأكسجة إيجابياً وثابتاً فوق 95%. الدراسات العالمية تؤكد هذه النتيجة. في دراسة للباحث (Pallvi SHARMA, 2019) لوحظ تحسن طفيف في الأكسجة بعد إعطاء الكتامين بالطريقة نفسها (الشكل54)

6-3-2 مناقشة العلامات النفسية:

- لوحظ غياب (عدم وجود) الإهلاسات أو فقدان الذاكرة عند أيٍّ من أفراد العينة.

تظهر الإهلاسات عادة عند الصحو من التخدير العام بالكتامين (جرعة تخديرية) بسبب حصار مستقبلات NMDA والتأثير في مستقبلات الدوبامين.

ويعود التأثير التفارقي إلى اضطرابات الترشيح داخل الحلقات تحت القشرية –الجسم المخطط –المهاد –القشرية، التي تكمن وراء مستوى الوعي والانتباه (المخصص في أي وقت في الدماغ) إلى المنبهات الخارجية. الشكوى الرئيسية التي ظهرت عند كل المرضى هي حس الثقل بالجسم (يشعر المريض بأنه يخضع للتخدير لكنه واعٍ ومتجاوب، العجز عن الحركة) مع الشعور بالنعاس والدوخة القابلة للتحمل.

– لم يظهر استجواب المرضى أي خلل في الذاكرة أو التذكر.

– باستجواب المرضى تبين أن جميعهم قد عانى من خلل بالإحساس بالذات أو خلل في الإدراك. هذه الشكايات تلاشت تماماً بعد 40دقيقة بعد انتهاء التسريب.

- النتائج قريبة من نتائج الدراسات العالمية عدا ظهور إهلاسات بنسبة 4% (Nikayin, 2022) (Ting Ting Wu, 2021).

- يمكن تفسير غياب الاهلاسات في دراستنا نتيجة إضافة مضغوطة السولبراید قبل التسريب.

6-3-3 مناقشة العلامات المحيطية:

- ظهرت الأعراض المحيطية بعد 5 دقائق من بدء التسريب وتلاشت بعد 40 دقيقة وسطياً من إيقاف التسريب:

- الدوخة والشفع وجفاف الفم ظهرت هذه الأعراض عند كل أفراد عينة الدراسة

- في حين ظهر الدوار دهليزي النموذج عند مرضى أقل.

- شكا عدد قليل جداً من المرضى من الصداع لكن قياس ضغط العين كان طبيعياً.
- الدراسات العالمية (Tung-Bing Su, 2017)، (Wan et al., 2015)، (Vickers et al., 2017) تظهر تأثيرات قريبة من هذه النتائج
- الشعور بالنعاس ظهر عند كل المرضى.
- الدراسات العالمية بينت تحسناً في اضطرابات النوم وفي طبيعة النوم بنسبة تقارب 40% من المرضى (Wan, Levitch et al. 2015) و(Song,2021).

الخاتمة: الاستنتاجات والتوصيات

7-الخاتمة:

أظهر الكتامين بعض الفاعلية في علاج حالات الطنين الحسّي العصبي المزعج مع استجابةٍ سريعة للعلاج (خلال ساعات من الإعطاء) ومديدة (لمدة أسبوع) مع تأثيراتٍ جانبيّةٍ مقبولةٍ نسبياً، وهذه النتائج تقدم معلومات جديدة يمكن البناء عليها في مجال معالجة الطنين، إذ أنها الدراسة الأولى في الجامعات السورية التي طرقت هذا الموضوع؛ مع لفت الانتباه للنقاط الآتية كملخص لدراستنا:

7-1 الاستنتاج Conclusions:

إن استخدام الكتامين في تخفيف درجة الانزعاج من طنين الأذن في حالات خاصة (طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج THI≥ 6) بجرعة مخفضة تسكينية (0.5 مغ/ كغ) تسريباً وريدياً ممدداً في 100مل سيروم فيزيولوجي خلال 40 دقيقة هو استخدام آمن. ولقد زاد في أمان استخدامه في هذه الدراسة مشاركته مع مضغوطة Sulpride 200mg بلعاً قبل التسريب للكتامين بساعة. لقد أُجري هذا التداخل في بداية الدراسة في غرفة الإنعاش في قسم الأذن والأنف والحنجرة في مشفى المواساة الجامعي وبحضور طبيبة مختصة بالتخدير والإنعاش تحسباً للتأثيرات الجانبية المتوقعة خاصة تشنج الحنجرة، ومن ثمّ بعد إجراء استقصاء أمان الدواء أمكن إجراء التداخل في العيادة الأذنية ضمن القسم نفسه بوجود فريق تخديري مدرب مع الأدوات الخاصة الضرورية بالإنعاش؛ علماً أنه لم يُلجأ إلى أي تدخل في هذا الشأن. لقد كان لإشراك Sulpride فائدة مهمة في غياب الأعراض الذهانية التي تحدث عادة عند إعطاء الكتامين بالجرعة التخديرية لكون ظهور هذه الأعراض مزعج للمريض الذي بدوره لا يتحملها، وسيرفض

قبول الدخول في الدراسة، لكن في الوقت نفسه يظهر عند المريض أعراض النعاس والميل للنوم ربما يزيد الإحساس بالدوخة؛ الملحوظة المهمة في هذه الدراسة أن إعطاء الكتامين بهذه الطريقة لم يثبط التنفس أو الدوران وإنما حافظ على الحركية الدموية وتحسنت الأكسجة عموماً. لقد أكدت النتائج الآتية:

1) قيم الضغط الشرياني والنبض: تراوح معدل التغير في القيمة المتوسطة للضغط الشرياني وكذلك النبض ضمن مجال مقبول وغير عرضي في أثناء التسريب، وتلاشت بعد 20 دقيقة من إيقاف التسريب.
2) وسطي قيم الإشباع بالأوكسجين تحسنت بعد 5 دقائق من بدء التسريب واستمر التحسن خلال التسريب فقط. معدل التغير كان بسيطاً ولكنه كان موجباً ولم يَحدث نقص في الأكسجة.
3) عدم ظهور إهلاس عند أي من مرضى الدراسة في مجموعة الكتامين
4) ظهور تأثيرات وأعراض نفسية بعد مرور 10 دقائق وسطياً من بدء التسريب تلاشت بعد 20 دقيقة وسطياً من انتهاء التسريب. هذه الأعراض خفيفة (قابلة للتحمل والنساء أكثر تحملاً) وتتمثل بتبدلات في الإحساس بالذات وبالزمان والمكان.
5) ظهور أعراض الدوخة عند كل مرضى الدراسة (والدوار الدهليزي بنسبة أقل).
6) يوجد إحساس بثقل الجسم بعد 10 دقائق من بدء التسريب عند كل المرضى.
7) ضعف الذاكرة (القصيرة والطويلة الأمد) لم يظهر جلياً في التسريب لمرة واحدة.
8) ظهور التحسن في علو صوت طنين الأذن ودرجة الانزعاج حسب مقياس التناظر البصري VAS في فئة المرضى الذين لديهم أعراض عصابية مرافقة.

9) ظهور التحسن في علو صوت طنين الأذن ودرجة الانزعاج حسب مقياس التناظر البصري VAS في فئة مرضى البدء المفاجئ أكثر من مرضى البدء المتدرج وفي حالات الرض الصوتي.

10) لم نلحظ فرق في فاعلية الدواء ذو دلالة إحصائية عند اختلاف حالة المريض حسب الجنس أو العمر أو القدرة السمعية.

11) في هذه الدراسة أظهرت المقارنة أن الكتامين كدواء يُعطى بالطريق العام له الأفضلية في علاج طنين الأذن المزعج المترافق مع وجود أعراض عصابية (اضطراب نوم، وتوتر وقلق) أو بعد رض صوتي، أو انسمام دوائي إذ لوحظ تحسن أعراض أخرى غير طنين الأذن في أفراد العينة مثل اضطرابات النوم والتوتر ومن ثمّ تحسن نوعية العيش من دون أن تجرى إحصائية دقيقة.

12) لوحظ في الدراسة أن الكتامين يعطي نتائج سريعة البدء (ساعات عدة) ولمدة طويلة تصل لأسبوع بعد التسريب, وهذه النتيجة تعتبر إضافة جديدة يقدمها البحث في العلاجات الدوائية للطنين الحسي العصبي المزعج.

13) بالنتيجة يعطي الكتامين خياراً مقبولاً للطبيب المعالج في مواجهة طنين الأذن الحسّي العصبي المزعج خاصة المترافق مع أفكار انتحارية أو هياج أو اضطراب في النوم ضمن أرجحية للأمان والسلامة عند استخدامه بجرعة مخفضة مشركاً مع مضغوطة Sulpiride PO (200مغ)حيث تغيب الأعراض الذهانية ويُحافظ على الدوران الدموي من ضغط شرياني ونبض ونسبة إشباع بالأوكسجين.

7-2 التوصيات والمقترحات Recommendations and Proposal

إن طنين الأذن عرض واسع الانتشار، وقد يؤدي إلى اضطرابات نفسية وفي بعض الحالات إلى أفكار انتحارية، وحق المريض في التخلص من هذا العرض المزعج هو هدف لكثير من الدراسات. في الحقيقة فإنه على الرغم من انتشار طنين الأذن الواسع، والتكلفة الاقتصادية التي يمكن أن يسببها فإن عدد الدراسات حول المقاربات العلاجية للطنين قليلة ولا يوجد حتى الآن علاج دوائي واحد يُعطى بالطريق العام مرخص عالمياً من قبل FDA؛ وهدف العلاجات هو تخفيف شدة الطنين وشدة الأعراض المرافقة مثل اضطرابات النوم والتوتر والعصاب.

- ✓ هذه الدراسة أظهرت بوضوح أن إعطاء الكتامين بالجرعة المخفضة وبطريق التسريب الوريدي خلال 40 دقيقة كان جيد التحمل ومقبولاً من المريض في حين كانت الفاعلية متنوعة حسب صفات الطنين.
- ✓ الدراسات العالمية تظهر نتائج أفضل عند المشاركة الدوائية منه عند استعمال مركب دوائي واحد، لذا يمكن مشاركة الكتامين مع أدوية أخرى في دراسات مستقبلية كأن يشارك مع مضاد اكتئاب تقليدي (يبدأ تأثيره بعد ساعات في حين يبدأ تأثير مضاد الاكتئاب عادة بعد 6 أسابيع)، ودراسة تأثير الكتامين في الطنين المترافق مع اكتئاب نفسي بمشاركة مختص في الطب النفسي.
- ✓ نقترح استخدام الكتامين لحالات الطنين المزعج والمترافق مع التوتر أو اضطرابات النوم، أو حالات البدء الحاد بسبب رض صوتي أو انسمام دوائي.
- ✓ نقترح إجراء دراساتٍ لعددٍ أكبر من المرضى، وطبعاً لمدّة أطول، مع تقدير حالات النكس التي تحصل خلال مدّة طويلة من العلاج بالكتامين وتقييمها.

1. المراجع–References

2. Adamowicz, P. and M. Kala (2005). "Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations." J Anal Toxicol **29**(5): 376-382.
3. Adams, J. D., N. Castagnoli and A. J. Trevor (1978). "Quantitative analysis of ketamine enantiomers." Proc West Pharmacol Soc **21**: 471-472.
4. Anis, N. A., S. C. Berry, N. R. Burton and D. Lodge (1983). "The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate." Br J Pharmacol **79**(2): 565-575.
5. Atik, A. (2014). "Pathophysiology and treatment of tinnitus: an elusive disease." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg **66**(Suppl 1): 1-5.
6. Ausland, J. H., B. Engdahl, B. Oftedal, O. A. Steingrimsdottir, C. S. Nielsen, L. A. Hopstock, M. Johnsen, O. Friborg, J. H. Rosenvinge, A. E. Eggen and N. H. Krog (2021). "Tinnitus and associations with chronic pain: The population-based Tromso Study (2015-2016)." PLoS One **16**(3): e0247880.
7. Azevedo, A. A. and R. R. Figueiredo (2005). "Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study." Braz J Otorhinolaryngol **71**(5): 618-623.
8. Berman, R. M., A. Cappiello, A. Anand, D. A. Oren, G. R. Heninger, D. S. Charney and J. H. Krystal (2000). "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients." Biol Psychiatry **47**(4): 351-354.
9. Bing, D., S. C. Lee, D. Campanelli, H. Xiong, M. Matsumoto, R. Panford-Walsh, S. Wolpert, M. Praetorius, U. Zimmermann, H. Chu, M. Knipper, L. Ruttiger and W. Singer (2015). "Cochlear NMDA receptors as a therapeutic target of noise-induced tinnitus." Cell Physiol Biochem **35**(5): 1905-1923.
10. Biswas, R. and D. A. Hall (2021). "Prevalence, Incidence, and Risk Factors for Tinnitus." Curr Top Behav Neurosci **51**: 3-28.
11. Bokor, G. and P. D. Anderson (2014). "Ketamine: an update on its abuse." J Pharm Pract **27**(6): 582-586.
12. Brambrink, A. M., A. S. Evers, M. S. Avidan, N. B. Farber, D. J. Smith, L. D. Martin, G. A. Dissen, C. E. Creeley and J. W. Olney (2012). "Ketamine-induced neuroapoptosis in the fetal and neonatal rhesus macaque brain." Anesthesiology **116**(2): 372-384.
13. Brozoski, T. J., K. W. Wisner, L. T. Sybert and C. A. Bauer (2012). "Bilateral dorsal cochlear nucleus lesions prevent acoustic-trauma induced tinnitus in an animal model." J Assoc Res Otolaryngol **13**(1): 55-66.
14. Bruggemann, P., M. G. Soria, J. Brandes-Schramm and B. Mazurek (2021). "The Influence of Depression, Anxiety and Cognition on the Treatment Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761((R)) in Patients with Tinnitus and Dementia: A Mediation Analysis." J Clin Med **10**(14).
15. Brunette, K. E., B. J. Anderson, J. Thomas, L. Wiesner, D. W. Herd and S. Schulein (2011). "Exploring the pharmacokinetics of oral ketamine in children undergoing burns procedures." Paediatr Anaesth **21**(6): 653-662.
16. Can, A., P. Zanos, R. Moaddel, H. J. Kang, K. S. Dossou, I. W. Wainer, J. F. Cheer, D. O. Frost, X. P. Huang and T. D. Gould (2016). "Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine

Receptors, and Monoamine Transporters." J Pharmacol Exp Ther **359**(1): 159-170.
17. Catterall, W. A. (2011). "Voltage-gated calcium channels." Cold Spring Harb Perspect Biol **3**(8): a003947.
18. Cederroth, C. R. and W. Schlee (2022). "Editorial: Sex and Gender Differences in Tinnitus." Front Neurosci **16**: 844267.
19. Chan, Y. (2009). "Tinnitus: etiology, classification, characteristics, and treatment." Discov Med **8**(42): 133-136.
20. Chen, J. J., Y. W. Chen, B. Y. Zeng, C. M. Hung, B. S. Zeng, B. Stubbs, A. F. Carvalho, T. Thompson, M. Roerecke, K. P. Su, Y. K. Tu, Y. C. Wu, L. Smith, T. Y. Chen, P. Y. Lin, C. S. Liang, C. W. Hsu, S. P. Hsu, H. C. Kuo, M. K. Wu and P. T. Tseng (2021). "Efficacy of pharmacologic treatment in tinnitus patients without specific or treatable origin: A network meta-analysis of randomised controlled trials." EClinicalMedicine **39**: 101080.
21. Cima, R. F., I. H. Maes, M. A. Joore, D. J. Scheyen, A. El Refaie, D. M. Baguley, L. J. Anteunis, G. J. van Breukelen and J. W. Vlaeyen (2012). "Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial." Lancet **379**(9830): 1951-1959.
22. Clements, J. A., W. S. Nimmo and I. S. Grant (1982). "Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans." J Pharm Sci **71**(5): 539-542.
23. Corazza, O., S. Assi and F. Schifano (2013). "From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine." CNS Neurosci Ther **19**(6): 454-460.
24. D'Arcangelo, G. V. and A. Miletto (1976). "[Sulpiride: a useful complementary drug in ketamine anesthesia]." Minerva Anestesiol **42**(9): 595-597.
25. Darke, S., J. Duflou, M. Farrell, A. Peacock and J. Lappin (2021). "Characteristics and circumstances of death related to the self-administration of ketamine." Addiction **116**(2): 339-345.
26. Davies, E., E. Knox and I. Donaldson (1994). "The usefulness of nimodipine, an L-calcium channel antagonist, in the treatment of tinnitus." Br J Audiol **28**(3): 125-129.
27. De Ridder, D., S. Vanneste and M. Congedo (2011). "The distressed brain: a group blind source separation analysis on tinnitus." PLoS One **6**(10): e24273.
28. Desta, Z., R. Moaddel, E. T. Ogburn, C. Xu, A. Ramamoorthy, S. L. Venkata, M. Sanghvi, M. E. Goldberg, M. C. Torjman and I. W. Wainer (2012). "Stereoselective and regiospecific hydroxylation of ketamine and norketamine." Xenobiotica **42**(11): 1076-1087.
29. Dode, A., M. Mehdi, R. Pryss, W. Schlee, T. Probst, M. Reichert, F. Hauck and M. Winter (2021). "Using a visual analog scale (VAS) to measure tinnitus-related distress and loudness: Investigating correlations using the Mini-TQ results of participants from the TrackYourTinnitus platform." Prog Brain Res **263**: 171-190.
30. Domino, E. F. (2010). "Taming the ketamine tiger. 1965." Anesthesiology **113**(3): 678-684.
31. Driesen, N. R., G. McCarthy, Z. Bhagwagar, M. H. Bloch, V. D. Calhoun, D. C. D'Souza, R. Gueorguieva, G. He, H. C. Leung, R. Ramani, A. Anticevic, R. F. Suckow, P. T. Morgan and J. H. Krystal (2013). "The impact of NMDA

receptor blockade on human working memory-related prefrontal function and connectivity." Neuropsychopharmacology **38**(13): 2613-2622.
32. Du, J., Y. G. Huang, X. R. Yu and N. Zhao (2011). "Effects of preoperative ketamine on the endocrine-metabolic and inflammatory response to laparoscopic surgery." Chin Med J (Engl) **124**(22): 3721-3725.
33. Du, P., Q. Zheng, K. V. Thomas, X. Li and P. K. Thai (2020). "A revised excretion factor for estimating ketamine consumption by wastewater-based epidemiology - Utilising wastewater and seizure data." Environ Int **138**: 105645.
34. Dundee, J. W., J. W. Knox, G. W. Black, J. Moore, S. K. Pandit, J. Bovill, R. S. Clarke, S. H. Love, J. Elliott and D. L. Coppel (1970). "Ketamine as an induction agent in anaesthetics." Lancet **1**(7661): 1370-1371.
35. Eggermont, J. J. and H. Komiya (2000). "Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood." Hear Res **142**(1-2): 89-101.
36. Fanta, S., M. Kinnunen, J. T. Backman and E. Kalso (2015). "Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing." Eur J Clin Pharmacol **71**(4): 441-447.
37. Farhadi, M., M. M. Salem, A. Asghari, A. Daneshi, M. Mirsalehi and S. Mahmoudian (2020). "Impact of Acamprosate on Chronic Tinnitus: A Randomized-Controlled Trial." Ann Otol Rhinol Laryngol **129**(11): 1110-1119.
38. Flint, R. B., C. N. M. Brouwer, A. S. C. Kranzlin, A. H. L. Lie, A. P. Bos and R. A. A. Mathot (2017). "Pharmacokinetics of S-ketamine during prolonged sedation at the pediatric intensive care unit." Paediatr Anaesth **27**(11): 1098-1107.
39. Fukumoto, K., H. Toki, M. Iijima, T. Hashihayata, J. I. Yamaguchi, K. Hashimoto and S. Chaki (2017). "Antidepressant Potential of (R)-Ketamine in Rodent Models: Comparison with (S)-Ketamine." J Pharmacol Exp Ther **361**(1): 9-16.
40. Gao, M., D. Rejaei and H. Liu (2016). "Ketamine use in current clinical practice." Acta Pharmacol Sin **37**(7): 865-872.
41. Garcia Ramos, J. and E. Calva (1952). "The influence of sodium ions on the local responses of axons." Acta Physiol Lat Am **2**(3): 183-194.
42. Gass, N., R. Becker, J. Reinwald, A. Cosa-Linan, M. Sack, W. Weber-Fahr, B. Vollmayr and A. Sartorius (2019). "Differences between ketamine's short-term and long-term effects on brain circuitry in depression." Transl Psychiatry **9**(1): 172.
43. Geisslinger, G., W. Hering, P. Thomann, R. Knoll, H. D. Kamp and K. Brune (1993). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method." Br J Anaesth **70**(6): 666-671.
44. George, D., V. Galvez, D. Martin, D. Kumar, J. Leyden, D. Hadzi-Pavlovic, S. Harper, H. Brodaty, P. Glue, R. Taylor, P. B. Mitchell and C. K. Loo (2017). "Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression." Am J Geriatr Psychiatry **25**(11): 1199-1209.
45. Gerard, B., M. Robbins, J. Putra, M. Ram, M. Boukhari, J. Mutz, S. Coffie, K. Martin-Cook, A. Huffman, D. M. Bryant, L. Myers, P. Bajaj, T. Froehlich and

J. Fish (2021). "Applying Lean Six Sigma to Improve Depression Screening and Follow-Up in Oncology Clinics." J Healthc Qual **43**(3): 153-162.
46. Gerhard, D. M., E. S. Wohleb and R. S. Duman (2016). "Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity." Drug Discov Today **21**(3): 454-464.
47. Gorlin, A. W., D. M. Rosenfeld and H. Ramakrishna (2016). "Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia." J Anaesthesiol Clin Pharmacol **32**(2): 160-167.
48. Grant, I. S., W. S. Nimmo and J. A. Clements (1984). "Oral ketamine." Anaesthesia **39**(1): 66-67.
49. Grossmann, B., A. Nilsson, F. Sjoberg and L. Nilsson (2019). "Rectal ketamine during paediatric burn wound dressing procedures: a randomised dose-finding study." Burns **45**(5): 1081-1088.
50. Guest, H., K. J. Munro and C. J. Plack (2017). "Tinnitus with a normal audiogram: Role of high-frequency sensitivity and reanalysis of brainstem-response measures to avoid audiometric over-matching." Hear Res **356**: 116-117.
51. Guitton, M. J. (2012). "Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels." Front Syst Neurosci **6**: 12.
52. Gupta, A., L. A. Devi and I. Gomes (2011). "Potentiation of mu-opioid receptor-mediated signaling by ketamine." J Neurochem **119**(2): 294-302.
53. Haas, D. A. and D. G. Harper (1992). "Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia." Anesth Prog **39**(3): 61-68.
54. Hall, D. A., A. Hibbert, M. Vesala, M. Kerr, S. Harrison and T. Core Outcome Measures in (2021). "Web-based discussion forums reveal the person-centered relevance and importance of tinnitus." Prog Brain Res **260**: 205-221.
55. Han, Y., R. J. Heuermann, K. A. Lyman, D. Fisher, Q. A. Ismail and D. M. Chetkovich (2017). "HCN-channel dendritic targeting requires bipartite interaction with TRIP8b and regulates antidepressant-like behavioral effects." Mol Psychiatry **22**(3): 458-465.
56. Hance, A. J., W. D. Winters, D. D. Quam, J. L. Benthuysen and G. G. Cadd (1989). "Catalepsy induced by combinations of ketamine and morphine: potentiation, antagonism, tolerance and cross-tolerance in the rat." Neuropharmacology **28**(2): 109-116.
57. Hebert, S., S. Fullum and J. Carrier (2011). "Polysomnographic and quantitative electroencephalographic correlates of subjective sleep complaints in chronic tinnitus." J Sleep Res **20**(1 Pt 1): 38-44.
58. Heeringa, A. N., M. J. Agterberg and P. van Dijk (2014). "Spontaneous behavior in noise and silence: a possible new measure to assess tinnitus in Guinea pigs." Front Neurol **5**: 207.
59. Heitz, C. R. and J. R. Bence (2013). "Ketamine-induced catalepsy during adult sedation in the Emergency Department." J Emerg Med **44**(2): e243-245.
60. Henneberger, C., L. Bard and D. A. Rusakov (2012). "D-Serine: a key to synaptic plasticity?" Int J Biochem Cell Biol **44**(4): 587-590.
61. Highland, J. N., C. A. Farmer, P. Zanos, J. Lovett, C. A. Zarate, Jr., R. Moaddel and T. D. Gould (2022). "Sex-dependent metabolism of ketamine and (2R,6R)-hydroxynorketamine in mice and humans." J Psychopharmacol **36**(2): 170-182.

62. Hirota, K., K. S. Sikand and D. G. Lambert (1999). "Interaction of ketamine with mu2 opioid receptors in SH-SY5Y human neuroblastoma cells." J Anesth **13**(2): 107-109.
63. Husain, F. T., P. E. Gander, J. N. Jansen and S. Shen (2018). "Expectations for Tinnitus Treatment and Outcomes: A Survey Study of Audiologists and Patients." J Am Acad Audiol **29**(4): 313-336.
64. Ibrahim, T. H., H. S. Abdelrahman, M. A. Alharbi, I. A. Zabani, M. F. Ismail and H. Kary (2017). "Effect of ketamine on pro- and anti-inflammatory cytokine response in paediatric cardiac surgery: A prospective randomised controlled study." Indian J Anaesth **61**(7): 549-555.
65. Ionescu, D. F., D. A. Luckenbaugh, M. J. Niciu, E. M. Richards and C. A. Zarate, Jr. (2015). "A single infusion of ketamine improves depression scores in patients with anxious bipolar depression." Bipolar Disord **17**(4): 438-443.
66. Jain, S., R. Cherian, N. P. Nataraja and V. K. Narne (2021). "The Relationship Between Tinnitus Pitch, Audiogram Edge Frequency, and Auditory Stream Segregation Abilities in Individuals With Tinnitus." Am J Audiol **30**(3): 524-534.
67. Kaniakova, M., K. Lichnerova, L. Vyklicky and M. Horak (2012). "Single amino acid residue in the M4 domain of GluN1 subunit regulates the surface delivery of NMDA receptors." J Neurochem **123**(3): 385-395.
68. Ke, X., Y. Ding, K. Xu, H. He, D. Wang, X. Deng, X. Zhang, Y. Zhou, C. Zhou, Y. Liu, Y. Ning and N. Fan (2018). "The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users." Psychiatry Res **266**: 124-131.
69. Keppel Hesselink, J. M. and D. J. Kopsky (2013). "Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells." J Pain Res **6**: 239-245.
70. Khedr, E. M., M. A. Ahmed, O. A. Shawky, E. S. Mohamed, G. S. El Attar and K. A. Mohammad (2010). "Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt." Neuroepidemiology **35**(1): 45-52.
71. Khorramzadeh, E. and A. O. Lotfy (1973). "The use of ketamine in psychiatry." Psychosomatics **14**(6): 344-346.
72. Kido, K., S. Toda, Y. Shindo, H. Miyashita, S. Sugino and E. Masaki (2019). "Effects of low-dose ketamine infusion on remifentanil-induced acute opioid tolerance and the inflammatory response in patients undergoing orthognathic surgery." J Pain Res **12**: 377-385.
73. Klepstad, P., A. Maurset, E. R. Moberg and I. Oye (1990). "Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception." Eur J Pharmacol **187**(3): 513-518.
74. Kojic, M., J. Saelens, B. Kadriu, C. A. Zarate, Jr. and C. Kraus (2022). "Ketamine for Depression: Advances in Clinical Treatment, Rapid Antidepressant Mechanisms of Action, and a Contrast with Serotonergic Psychedelics." Curr Top Behav Neurosci.
75. Kokkinou, M., A. H. Ashok and O. D. Howes (2018). "The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders." Mol Psychiatry **23**(1): 59-69.
76. Konig, O., R. Schaette, R. Kempter and M. Gross (2006). "Course of hearing loss and occurrence of tinnitus." Hear Res **221**(1-2): 59-64.
77. Kryst, J., P. Kawalec and A. Pilc (2020). "Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder." Expert Opin Pharmacother **21**(1): 9-20.

78. Krystal, J. H., L. P. Karper, J. P. Seibyl, G. K. Freeman, R. Delaney, J. D. Bremner, G. R. Heninger, M. B. Bowers, Jr. and D. S. Charney (1994). "Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses." Arch Gen Psychiatry **51**(3): 199-214.
79. Kulbe, J. (1998). "The use of ketamine nasal spray for short-term analgesia." Home Healthc Nurse **16**(6): 367-370.
80. Kulkarni, S. K. and A. Dhir (2009). "sigma-1 receptors in major depression and anxiety." Expert Rev Neurother **9**(7): 1021-1034.
81. Lahti, A. C., M. A. Weiler, B. A. Tamara Michaelidis, A. Parwani and C. A. Tamminga (2001). "Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers." Neuropsychopharmacology **25**(4): 455-467.
82. Lai, E. C., C. H. Chang, Y. H. Kao Yang, S. J. Lin and C. Y. Lin (2013). "Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia." Schizophr Bull **39**(3): 673-683.
83. Lan, L., Y. C. Chen, S. Shang, L. Lu, J. J. Xu, X. Yin, Y. Wu and Y. Cai (2022). "Topological features of limbic dysfunction in chronicity of tinnitus with intact hearing: New hypothesis for 'noise-cancellation' mechanism." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **113**: 110459.
84. Langenbach, M., M. Olderog, O. Michel, C. Albus and K. Kohle (2005). "Psychosocial and personality predictors of tinnitus-related distress." Gen Hosp Psychiatry **27**(1): 73-77.
85. Laskowski, K., A. Stirling, W. P. McKay and H. J. Lim (2011). "A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia." Can J Anaesth **58**(10): 911-923.
86. Leung, L. Y. and T. A. Baillie (1986). "Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine." J Med Chem **29**(11): 2396-2399.
87. Li, J., F. F. Chen, X. D. Chen and C. Zhou (2014). "[Inhibition of HCN1 channels by ketamine accounts for its antidepressant actions]." Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban **45**(6): 888-892, 932.
88. Li, M., L. R. Demenescu, L. Colic, C. D. Metzger, H. J. Heinze, J. Steiner, O. Speck, A. Fejtova, G. Salvadore and M. Walter (2017). "Temporal Dynamics of Antidepressant Ketamine Effects on Glutamine Cycling Follow Regional Fingerprints of AMPA and NMDA Receptor Densities." Neuropsychopharmacology **42**(6): 1201-1209.
89. Li, Y., Z. Dong, G. Wen, X. Ren, W. Ren, L. Yan, X. Wang, H. Yu, X. Wu, X. Xia, Y. Lu and X. Wu (2021). "Long-term ketamine administration induces bladder damage and upregulates autophagy-associated proteins in bladder smooth muscle tissue." Environ Toxicol **36**(12): 2521-2529.
90. Li, Y., X. Li, C. Guo, L. Li, Y. Wang, Y. Zhang, Y. Chen, W. Liu and L. Gao (2017). "Long-term neurocognitive dysfunction in offspring via NGF/ERK/CREB signaling pathway caused by ketamine exposure during the second trimester of pregnancy in rats." Oncotarget **8**(19): 30956-30970.
91. Lilius, T., E. Kangas, M. Niemi, P. Rauhala and E. Kalso (2018). "Ketamine and norketamine attenuate oxycodone tolerance markedly less than that of morphine: from behaviour to drug availability." Br J Anaesth **120**(4): 818-826.
92. Lilius, T. O., V. Jokinen, M. S. Neuvonen, M. Niemi, E. A. Kalso and P. V. Rauhala (2015). "Ketamine coadministration attenuates morphine tolerance

and leads to increased brain concentrations of both drugs in the rat." Br J Pharmacol **172**(11): 2799-2813.
93. Lisek, M., L. Zylinska and T. Boczek (2020). "Ketamine and Calcium Signaling-A Crosstalk for Neuronal Physiology and Pathology." Int J Mol Sci **21**(21).
94. Loix, S., M. De Kock and P. Henin (2011). "The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art." Acta Anaesthesiol Belg **62**(1): 47-58.
95. Loo, C. K., V. Galvez, E. O'Keefe, P. B. Mitchell, D. Hadzi-Pavlovic, J. Leyden, S. Harper, A. A. Somogyi, R. Lai, C. S. Weickert and P. Glue (2016). "Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression." Acta Psychiatr Scand **134**(1): 48-56.
96. Luo, Y., S. Feng, X. Jiang, S. Gong and K. Liu (2021). "[Research progress in auditory center plasticity and tinnitus mechanism]." Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi **35**(11): 1038-1041.
97. Ma, J. and L. S. Leung (2018). "Involvement of posterior cingulate cortex in ketamine-induced psychosis relevant behaviors in rats." Behav Brain Res **338**: 17-27.
98. Malinovsky, J. M., F. Servin, A. Cozian, J. Y. Lepage and M. Pinaud (1996). "Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children." Br J Anaesth **77**(2): 203-207.
99. Marchetti, F., A. Coutaux, A. Bellanger, C. Magneux, P. Bourgeois and G. Mion (2015). "Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients." Eur J Pain **19**(7): 984-993.
100. Mathisen, L. C., P. Skjelbred, L. A. Skoglund and I. Oye (1995). "Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain." Pain **61**(2): 215-220.
101. McComb, J. J., X. P. Qian, J. D. Veldhuis, J. M. J and R. L. Norman (2006). "Neuroendocrine responses to psychological stress in eumenorrheic and oligomenorrheic women." Stress **9**(1): 41-51.
102. McFerran, D. J., D. Stockdale, R. Holme, C. H. Large and D. M. Baguley (2019). "Why Is There No Cure for Tinnitus?" Front Neurosci **13**: 802.
103. McGuinness, S. K., J. Wasiak, H. Cleland, J. Symons, L. Hogan, T. Hucker and P. D. Mahar (2011). "A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries." Pain Med **12**(10): 1551-1558.
104. McKenna, L., R. S. Hallam and R. Hinchcliffe (1991). "The prevalence of psychological disturbance in neurotology outpatients." Clin Otolaryngol Allied Sci **16**(5): 452-456.
105. Megiorni, F., G. L. Gravina, S. Camero, S. Ceccarelli, A. Del Fattore, V. Desiderio, F. Papaccio, H. P. McDowell, R. Shukla, A. Pizzuti, F. Beirinckx, P. Pujuguet, L. Saniere, E. V. der Aar, R. Maggio, F. De Felice, C. Marchese, C. Dominici, V. Tombolini, C. Festuccia and F. Marampon (2017). "Pharmacological targeting of the ephrin receptor kinase signalling by GLPG1790 in vitro and in vivo reverts oncophenotype, induces myogenic differentiation and radiosensitizes embryonal rhabdomyosarcoma cells." J Hematol Oncol **10**(1): 161.
106. Miller, O. H., L. Yang, C. C. Wang, E. A. Hargroder, Y. Zhang, E. Delpire and B. J. Hall (2014). "GluN2B-containing NMDA receptors regulate

depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine." Elife **3**: e03581.
107. Mion, G. and T. Villevieille (2013). "Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings)." CNS Neurosci Ther **19**(6): 370-380.
108. Moaddel, R., G. Abdrakhmanova, J. Kozak, K. Jozwiak, L. Toll, L. Jimenez, A. Rosenberg, T. Tran, Y. Xiao, C. A. Zarate and I. W. Wainer (2013). "Sub-anesthetic concentrations of (R,S)-ketamine metabolites inhibit acetylcholine-evoked currents in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors." Eur J Pharmacol **698**(1-3): 228-234.
109. Moeller, B., B. Espelien, W. Weber, P. Kuehl, M. Doyle-Eisele, C. E. Garner, J. D. McDonald, E. Garcia, R. Raulli and J. Laney (2019). "The pharmacokinetics of ketamine following intramuscular injection to F344 rats." Drug Test Anal **11**(1): 68-76.
110. Moller, A. R. (2007). "Tinnitus: presence and future." Prog Brain Res **166**: 3-16.
111. Morris, P. J., R. Moaddel, P. Zanos, C. E. Moore, T. D. Gould, C. A. Zarate, Jr. and C. J. Thomas (2017). "Synthesis and N-Methyl-d-aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites." Org Lett **19**(17): 4572-4575.
112. Munguia, R., M. Pienkowski and J. J. Eggermont (2013). "Spontaneous firing rate changes in cat primary auditory cortex following long-term exposure to non-traumatic noise: tinnitus without hearing loss?" Neurosci Lett **546**: 46-50.
113. Murrough, J. W., A. M. Perez, S. Pillemer, J. Stern, M. K. Parides, M. aan het Rot, K. A. Collins, S. J. Mathew, D. S. Charney and D. V. Iosifescu (2013). "Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression." Biol Psychiatry **74**(4): 250-256.
114. Myers, A. M., P. S. Charifson, C. E. Owens, N. S. Kula, A. T. McPhail, R. J. Baldessarini, R. G. Booth and S. D. Wyrick (1994). "Conformational analysis, pharmacophore identification, and comparative molecular field analysis of ligands for the neuromodulatory sigma 3 receptor." J Med Chem **37**(24): 4109-4117.
115. Newton, K. and V. M. Dixit (2012). "Signaling in innate immunity and inflammation." Cold Spring Harb Perspect Biol **4**(3).
116. Niemann, U., P. Brueggemann, B. Boecking, B. Mazurek and M. Spiliopoulou (2020). "Development and internal validation of a depression severity prediction model for tinnitus patients based on questionnaire responses and socio-demographics." Sci Rep **10**(1): 4664.
117. Nishad, R. K., A. K. Jain, M. Singh, R. Verma and S. Jain (2019). "Randomised Controlled Clinical Study of Injection Caroverine and Ginkgo Biloba Extract in Cochlear Synaptic Tinnitus." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg **71**(Suppl 2): 1523-1528.
118. Ogawa, K., H. Sato, M. Takahashi, T. Wada, Y. Naito, T. Kawase, S. Murakami, A. Hara and S. Kanzaki (2020). "Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan." Auris Nasus Larynx **47**(1): 1-6.
119. Pal, H. R., N. Berry, R. Kumar and R. Ray (2002). "Ketamine dependence." Anaesth Intensive Care **30**(3): 382-384.

120. Paoletti, P., C. Bellone and Q. Zhou (2013). "NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease." Nat Rev Neurosci **14**(6): 383-400.
121. Park, E., H. Kim, I. H. Choi, H. M. Han, K. Han, H. H. Jung and G. J. Im (2020). "Psychiatric Distress as a Common Risk Factor for Tinnitus and Joint Pain: A National Population-Based Survey." Clin Exp Otorhinolaryngol **13**(3): 234-240.
122. Pasahow, R. J. (2009). "Energy psychology and thought field therapy in the treatment of tinnitus." Int Tinnitus J **15**(2): 130-133.
123. Paul, R. K., N. S. Singh, M. Khadeer, R. Moaddel, M. Sanghvi, C. E. Green, K. O'Loughlin, M. C. Torjman, M. Bernier and I. W. Wainer (2014). "(R,S)-Ketamine metabolites (R,S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine increase the mammalian target of rapamycin function." Anesthesiology **121**(1): 149-159.
124. Peltoniemi, M. A., N. M. Hagelberg, K. T. Olkkola and T. I. Saari (2016). "Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy." Clin Pharmacokinet **55**(9): 1059-1077.
125. Perumal, D. K., M. Adhimoolam, N. Selvaraj, S. P. Lazarus and M. A. Mohammed (2015). "Midazolam premedication for Ketamine-induced emergence phenomenon: A prospective observational study." J Res Pharm Pract **4**(2): 89-93.
126. Pestieau, S. R., J. C. Finkel, M. M. Junqueira, Y. Cheng, J. F. Lovejoy, J. Wang and Z. Quezado (2014). "Prolonged perioperative infusion of low-dose ketamine does not alter opioid use after pediatric scoliosis surgery." Paediatr Anaesth **24**(6): 582-590.
127. Pfenninger, E. G., M. E. Durieux and S. Himmelseher (2002). "Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers." Anesthesiology **96**(2): 357-366.
128. Pham, T. H., I. Mendez-David, C. Defaix, B. P. Guiard, L. Tritschler, D. J. David and A. M. Gardier (2017). "Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice." Neuropharmacology **112**(Pt A): 198-209.
129. Phillips, J. L., S. Norris, J. Talbot, M. Birmingham, T. Hatchard, A. Ortiz, O. Owoeye, L. A. Batten and P. Blier (2020). "Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial." Focus (Am Psychiatr Publ) **18**(2): 236-243.
130. Prestes, R. and G. Daniela (2009). "Impact of tinnitus on quality of life, loudness and pitch match, and high-frequency audiometry." Int Tinnitus J **15**(2): 134-138.
131. Rafalo-Ulinska, A. and A. Palucha-Poniewiera (2022). "The effectiveness of (R)-ketamine and its mechanism of action differ from those of (S)-ketamine in a chronic unpredictable mild stress model of depression in C57BL/6J mice." Behav Brain Res **418**: 113633.
132. Rao, L. K., A. M. Flaker, C. C. Friedel and E. D. Kharasch (2016). "Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance." Anesthesiology **125**(6): 1103-1112.
133. Riva-Posse, P., C. M. Reiff, J. A. Edwards, G. P. Job, G. C. Galendez, S. J. Garlow, T. C. Saah, B. W. Dunlop and W. M. McDonald (2018). "Blood

pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions." J Affect Disord **236**: 291-297.

134. Robson, M. J., M. Elliott, M. J. Seminerio and R. R. Matsumoto (2012). "Evaluation of sigma (sigma) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo." Eur Neuropsychopharmacol **22**(4): 308-317.

135. Ryder, S., W. L. Way and A. J. Trevor (1978). "Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice." Eur J Pharmacol **49**(1): 15-23.

136. Sakurai, H., F. Jain, S. Foster, P. Pedrelli, D. Mischoulon, M. Fava and C. Cusin (2020). "Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: A retrospective chart review." J Affect Disord **276**: 660-666.

137. Schnoebel, R., M. Wolff, S. C. Peters, M. E. Brau, A. Scholz, G. Hempelmann, H. Olschewski and A. Olschewski (2005). "Ketamine impairs excitability in superficial dorsal horn neurones by blocking sodium and voltage-gated potassium currents." Br J Pharmacol **146**(6): 826-833.

138. Schwenk, E. S., E. R. Viscusi, A. Buvanendran, R. W. Hurley, A. D. Wasan, S. Narouze, A. Bhatia, F. N. Davis, W. M. Hooten and S. P. Cohen (2018). "Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists." Reg Anesth Pain Med **43**(5): 456-466.

139. Seki, S. and J. J. Eggermont (2003). "Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss." Hear Res **180**(1-2): 28-38.

140. Shaffer, C. L., S. M. Osgood, D. L. Smith, J. Liu and P. E. Trapa (2014). "Enhancing ketamine translational pharmacology via receptor occupancy normalization." Neuropharmacology **86**: 174-180.

141. Shargorodsky, J., G. C. Curhan and W. R. Farwell (2010). "Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults." Am J Med **123**(8): 711-718.

142. Shirayama, Y. and K. Hashimoto (2017). "Effects of a single bilateral infusion of R-ketamine in the rat brain regions of a learned helplessness model of depression." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **267**(2): 177-182.

143. Short, B., J. Fong, V. Galvez, W. Shelker and C. K. Loo (2018). "Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review." Lancet Psychiatry **5**(1): 65-78.

144. Silberbauer, L. R., B. Spurny, P. Handschuh, M. Klobl, P. Bednarik, B. Reiter, V. Ritter, P. Trost, M. E. Konadu, M. Windpassinger, T. Stimpfl, W. Bogner, R. Lanzenberger and M. Spies (2020). "Effect of Ketamine on Limbic GABA and Glutamate: A Human In Vivo Multivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy Study." Front Psychiatry **11**: 549903.

145. Singer, W., A. Zuccotti, M. Jaumann, S. C. Lee, R. Panford-Walsh, H. Xiong, U. Zimmermann, C. Franz, H. S. Geisler, I. Kopschall, K. Rohbock, K. Varakina, S. Verpoorten, T. Reinbothe, T. Schimmang, L. Ruttiger and M. Knipper (2013). "Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization: a novel molecular paradigm for understanding tinnitus." Mol Neurobiol **47**(1): 261-279.

146. Skeldon, S. C. and S. L. Goldenberg (2014). "Urological complications of illicit drug use." Nat Rev Urol **11**(3): 169-177.
147. Sofia, R. D. and J. J. Harakal (1975). "Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity." Arch Int Pharmacodyn Ther **214**(1): 68-74.
148. Song, B. and J. C. Zhu (2021). "Mechanisms of the Rapid Effects of Ketamine on Depression and Sleep Disturbances: A Narrative Review." Front Pharmacol **12**: 782457.
149. Szymkowicz, S. M., N. Finnegan and R. M. Dale (2013). "A 12-month naturalistic observation of three patients receiving repeat intravenous ketamine infusions for their treatment-resistant depression." J Affect Disord **147**(1-3): 416-420.
150. Tamman, A., A. Anand and S. J. Mathew (2022). "A comparison of the safety, feasibility, and tolerability of ECT and ketamine for treatment-resistant depression." Expert Opin Drug Saf: 1-15.
151. Temme, L., D. Schepmann, J. A. Schreiber, B. Frehland and B. Wunsch (2018). "Comparative Pharmacological Study of Common NMDA Receptor Open Channel Blockers Regarding Their Affinity and Functional Activity toward GluN2A and GluN2B NMDA Receptors." ChemMedChem **13**(5): 446-452.
152. Thompson, D. M., D. A. Hall, D. M. Walker and D. J. Hoare (2017). "Psychological Therapy for People with Tinnitus: A Scoping Review of Treatment Components." Ear Hear **38**(2): 149-158.
153. Tsze, D. S., D. W. Steele, J. T. Machan, F. Akhlaghi and J. G. Linakis (2012). "Intranasal ketamine for procedural sedation in pediatric laceration repair: a preliminary report." Pediatr Emerg Care **28**(8): 767-770.
154. Turfus, S. C., M. C. Parkin, D. A. Cowan, J. M. Halket, N. W. Smith, R. A. Braithwaite, S. P. Elliot, G. B. Steventon and A. T. Kicman (2009). "Use of human microsomes and deuterated substrates: an alternative approach for the identification of novel metabolites of ketamine by mass spectrometry." Drug Metab Dispos **37**(8): 1769-1778.
155. Vio, M. M. and R. H. Holme (2005). "Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US$10 billion potential market." Drug Discov Today **10**(19): 1263-1265.
156. Vlerick, L., M. Devreese, K. Peremans, R. Dockx, S. Croubels, L. Duchateau and I. Polis (2020). "Pharmacokinetics, absolute bioavailability and tolerability of ketamine after intranasal administration to dexmedetomidine sedated dogs." PLoS One **15**(1): e0227762.
157. Vollenweider, F. X., K. L. Leenders, I. Oye, D. Hell and J. Angst (1997). "Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET)." Eur Neuropsychopharmacol **7**(1): 25-38.
158. Wan, L. B., C. F. Levitch, A. M. Perez, J. W. Brallier, D. V. Iosifescu, L. C. Chang, A. Foulkes, S. J. Mathew, D. S. Charney and J. W. Murrough (2015). "Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression." J Clin Psychiatry **76**(3): 247-252.
159. Wang, L. Q., S. Z. Liu, X. Wen, D. Wu, L. Yin, Y. Fan, Y. Wang, W. R. Chen, P. Chen, Y. Liu, X. L. Lu, H. L. Sun, W. Shou, G. F. Qiao and B. Y. Li (2015). "Ketamine-mediated afferent-specific presynaptic transmission

blocks in low-threshold and sex-specific subpopulation of myelinated Ah-type baroreceptor neurons of rats." Oncotarget **6**(42): 44108-44122.
160. Watterson, J. H., J. P. Donohue and C. C. Betit (2012). "Comparison of relative distribution of ketamine and norketamine in decomposed skeletal tissues following single and repeated exposures." J Anal Toxicol **36**(6): 429-433.
161. Weber, F., H. Wulf, M. Gruber and R. Biallas (2004). "S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children." Paediatr Anaesth **14**(12): 983-988.
162. Weisman, H. (1971). "Anesthesia for pediatric ophthalmology." Ann Ophthalmol **3**(3): 229-232.
163. White, J. M. and C. F. Ryan (1996). "Pharmacological properties of ketamine." Drug Alcohol Rev **15**(2): 145-155.
164. Wilkinson, S. T. and G. Sanacora (2016). "Ketamine: A Potential Rapid-Acting Antisuicidal Agent?" Depress Anxiety **33**(8): 711-717.
165. Wlodarczyk, A. and W. J. Cubala (2020). "Safety and Tolerability of Ketamine Use in Treatment-Resistant Bipolar Depression Patients with Regard to Central Nervous System Symptomatology: Literature Review and Analysis." Medicina (Kaunas) **56**(2).
166. Wolf, S., H. Hatt and O. P. Ernst (2015). "Does ketamine target olfactory receptors in the brain?" Sci Signal **8**(370): fs6.
167. Wolff, K. and A. R. Winstock (2006). "Ketamine : from medicine to misuse." CNS Drugs **20**(3): 199-218.
168. Yamakage, M., C. A. Hirshman and T. L. Croxton (1995). "Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca2+ channels in porcine tracheal smooth muscle cells." Anesthesiology **83**(6): 1274-1282.
169. Yang, C., Y. Shirayama, J. C. Zhang, Q. Ren, W. Yao, M. Ma, C. Dong and K. Hashimoto (2015). "R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects." Transl Psychiatry **5**: e632.
170. Yeung, L. Y., M. S. Wai, M. Fan, Y. T. Mak, W. P. Lam, Z. Li, G. Lu and D. T. Yew (2010). "Hyperphosphorylated tau in the brains of mice and monkeys with long-term administration of ketamine." Toxicol Lett **193**(2): 189-193.
171. Yin, J., B. Fu, Y. Wang and T. Yu (2019). "Effects of ketamine on voltage-gated sodium channels in the barrel cortex and the ventral posteromedial nucleus slices of rats." Neuroreport **30**(17): 1197-1204.
172. Zarate, C. A., Jr. and M. J. Niciu (2015). "Ketamine for depression: evidence, challenges and promise." World Psychiatry **14**(3): 348-350.
173. Zeilhofer, H. U., D. Swandulla, G. Geisslinger and K. Brune (1992). "Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons." Eur J Pharmacol **213**(1): 155-158.
174. Zhang, C., W. K. Tang, H. J. Liang, G. S. Ungvari and S. K. Lin (2018). "Other drug use does not impact cognitive impairments in chronic ketamine users." Drug Alcohol Depend **186**: 1-8.
175. Zhang, X., T. H. Lee, C. Davidson, C. Lazarus, W. C. Wetsel and E. H. Ellinwood (2007). "Reversal of cocaine-induced behavioral sensitization and associated phosphorylation of the NR2B and GluR1 subunits of the NMDA and AMPA receptors." Neuropsychopharmacology **32**(2): 377-387.

176. Zhang, X., Y. Zhao, Y. Du, H. Sun, W. Zhang, A. Wang, Q. Li, C. Li, Y. Wang, Z. Du, H. Sun and L. Sun (2021). "Effect of ketamine on mood dysfunction and spatial cognition deficits in PTSD mouse models via HCN1-BDNF signaling." J Affect Disord **286**: 248-258.
177. Zhao, X., S. L. Venkata, R. Moaddel, D. A. Luckenbaugh, N. E. Brutsche, L. Ibrahim, C. A. Zarate, Jr., D. E. Mager and I. W. Wainer (2012). "Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression." Br J Clin Pharmacol **74**(2): 304-314.
178. Zugno, A. I., M. P. Matos, L. Canever, D. B. Fraga, R. D. De Luca, F. V. Ghedim, P. F. Deroza, M. B. de Oliveira, F. D. Pacheco, S. S. Valvassori, A. M. Volpato, J. Budni and J. Quevedo (2014). "Evaluation of acetylcholinesterase activity and behavioural alterations induced by ketamine in an animal model of schizophrenia." Acta Neuropsychiatr **26**(1): 43-50.
179. Netter - Atlas Of Human Anatomy
180. Gray' Anatomy
181. منهاج الأذن والأنف واحنجرة - كلية الطب البشري- جامعة دمشق

الملاحق Appendices

أولاً: الملحق رقم (1):

استمارة استبيان خاصة بمرضى الطنين الحسّي العصبي المزعج:

1- **هوية المريض الشخصية** : ورقم الجوال، والعمر والجنس Gender.

2-**حالة المريض قبل التداخل Baseline**:

2-1- التشخيص:

1)-القصة المرضية

- الشكوى الرئيسية (وهي طنين الأذن المزعج)
- صفات طنين الأذن:
  * بدء الطنين (مفاجئ/ متدرج)،
  * الطنين وحيد الجانب أم ثنائي الجانب،
  * توصيف المريض لطنين الأذن (صفير، هدير، هسهسة..)
  * الموضع الذي يشعر به المريض (في الأذن، في الرأس أو خارج الرأس)،
  * لحن طنين الأذن (خشن/ حاد)
  * الأسباب المرافقة للبدء إن وجدت مثل الرض الصوتي أو الانسمام الدوائي.
  *العوامل التي تفاقم طنين الأذن و العوامل المخففة
- الأعرض المرافقة، خاصة الدوار والصداع ونقص السمع.

تأثير الكتامين في الطنين

– السوابق المرضية ذات العلاقة خاصة الداء السكري، وارتفاع الضغط الشرياني، وارتفاع الضغط

داخل العين، إضافةً إلى السوابق الجراحية والعادات (تدخين, كحولية).

– السوابق الجراحية في الرأس والعنق.

– العادات الاجتماعية مثل التدخين والكحولية وتناول المنبهات

– طبيعة العمل كالتعرض للضجيج...

2)–الفحص السريري

فحص كامل للأذن والأنف والبلعوم,

فحص العنق.

فحص الأعصاب القحفية.

تقييم القدرة السمعية السريري (الرنانات).

3)– قياس القدرة السمعية

تخطيط السمع الكهربائي:

المعاوقة السمعية:

4)–الاستقصاءات المخبرية: تعداد الكريات الكامل والصيغة، سرعة التثفل، سكر الدم الصائم FBG، الشحوم والكولسترول، وظائف الكبد، وظائف الكلية ووظائف الدرق في حال وجود اشتباه سريري

5)– التصوير:

نتيجة التصوير الطبقي المحوري أو المرنان (في حال الاشتباه بالآفات الشاغلة للحيز مثل ورم العصب السمعي).

2-2- تقييم طنين الأذن:

1) مقياس التناظر البصري Visual Analougue Scale (VAS):

(VAS-L) درجة علو صوت الطنين:

(VAS-A) درجة الانزعاج:

* هو مقياس معتمد عالمياً مع أنه يرتكز على ما يبلغنا به المريض.

2) مشعر الإعاقة بسبب الطنين (THI) Tinnitus Handicap Index :

3) تخطيط السمع الكهربائي بالنغمة الصافية (PTA) Pure Tone Audiogram:

(مقارنة لحن طنين الأذن وشدته مع نغمات تخطيط السمع الكهربائي وتصالبها معها).

2-3- توقيع المريض أو بصمته بعد إطلاع المريض على الموافقة المستنيرة المرفقة

2-4- رضا المريض:

2-5- **التاريخ**

الملحق رقم (2)

▶ **جامعة دمشق- كلية الطب**

لجنة أخلاقيات البحث العلمي

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

الاسم: العمر: تاريخ لميلاد:

عنوان البحث: تأثير الكتامين في الطنين الحسّي العصبي: دراسة تداخلية معشاة مضبوطة بشاهد في جامعة دمشق.

الخلفية العلمية والهدف من البحث: يعد الطنين الحسّي العصبي من التحديات المهمة التي تواجه الأطباء والمريض على حد سواء، ونظراً لقصور العلاجات الدوائية الحالية من جهة ووجود ما يلفت الانتباه في تأثير الكتامين الموضعي في طنين الأذن؛ فإن الهدف من هذا البحث هو الوصول إلى نتائج ذات دلالة إحصائية لدراسة الفاعلية والأمان للكتامين عند إعطائه بالطريق العام (تسريب وريدي خلال40 دقيقة بجرعة تحت تخديرية) في حالات الطنين المزعج أو المعند، وتبيان التأثيرات الجانبية المرافقة .

إجراءات البحث: سنقوم بدراسة عدد (عينة) من المرضى المصابين بطنين الأذن الحسّي العصبي المزعج والمراجعين لمستشفى المواساة الجامعي في العيادة الأذنية وأيضاً المقبولين في الشعبة العامة الأذنية حيث سيجري تطبيق عقار الكتامين تسريباً ورِيدياً خلال 40 دقيقة وبجرعة تحت تخديرية لهم وفق معايير محددة مع ملاحظة الاستجابة لديهم سريرياً حسب مقياس التناظر البصري، ومقارنة النتائج مع دواء موهم والتأثيرات الجانبيّة الملاحظة خلال التسريب وبعده.

الفوائد المتوقعة من البحث: استقصاء التأثيرات الجانبية للكتامين وسلامة إعطائه حسب الجرعة المعطاة ودراسة الاستجابة لدى المريض حسب عدة معايير (الجنس، العمر، القدرة السمعية نمط بدء الطنين)، وسيشكل ذلك فائدة كبيرة في إيجاد علاج دوائي لطنين الأذن لكونه شائعاً، ولا يوجد بروتوكول ثابت يحدد طرق التدبير فيه.

المخاطر المحتملة : لا تشمل الدراسة تطبيق أي إجراء قد يشكل خطورة صريحة على حياة المريض؛ لأن الدواء آمن حياتياً وفق الدراسات العالمية السابقة، ويمكن إيقاف المعالجة في حال تطور أيّة تأثيرات غير محتملة من المريض.

سرية المعلومات: المعلومات سرية معدة لأغراض بحثية علمية.

حقك في الانسحاب : لك الحرية التامة في الانسحاب من البحث في أي وقت تشاء من دون إبداء الأسباب ، ومن دون عواقب عليك.

في حال وجود أي استفسار: يمكنك الاتصال على أحد هذه الأرقام:

المسؤول الرئيسي: أ.د محمد نبوغ العوا هاتف

بمشاركة الدكتور سفير حبيب هاتف

الباحث المشارك: د. سمير إشريفة هاتف **0955737475**

أقر أني اطلعت وفهمت الإجراءات التي ستجرى من خلال البحث ووافقت عليها.

اسم المشارك في البحث: التوقيع/البصمة

المسؤول الرئيس في البحث: التوقيع/البصمة

اسم الشاهد: التوقيع/البصمة

الملحق 2- نموذج عن الموافقة المستنيرة وفق لجنة أخلاقيات البحث العلمي في جامعة دمشق

<u>الملحق رقم (3)</u>

العلامة الحيوية	التغير بعد 5 دقائق	التغير بعد 20 دقيقة	بعد 40 دقيقة	التغير بعد انتهاء التسريب بـ 30د
النبض				
الضغط الشرياني				
الأكسجة				

الملحق3- العلامات الحيوية المراقبة خلال التداخل.

الملحق رقم (4)

العرض	موجود/ غير موجود	البدء من بدء التسريب	الانتهاء بعد إيقاف التسريب
الإهلاس			
التبدلات السمعية			
التبدلات البصرية			
خلل الإحساس بالذات			
حس ثقل بالجسم			
خلل الإحساس بالزمن			

الملحق4- المظاهر الذهانية.

الملحق رقم (5)

	موجود/ غير موجود	البدء من بدء التسريب	الانتهاء بعد إيقاف التسريب
الدوار الدهليزي			
الشفع			
الدوخة			
جفاف الفم			
الصداع			
ضغط العين			

الملحق5- الأعراض المحيطية المراقبة خلال التداخل

الملحق رقم (6)

الاستجواب	علّو طنين الأذن VAS-L	درجة الانزعاج من طنين الأذن VAS-A
قبل التداخل		
بعد التداخل 4 ساعات		
بعد التداخل بأسبوع		

الملحق 6

– تقييم فاعلية الكتامين بعد الانتهاء من تسريبه بعدة ساعات ثمّ بأسبوع.

"Abstract"

Purpose:: Tinnitus is a common symptom. It is defined as hearing a sound when listening without an acoustic stimulus.

The study aims to determine the efficacy and the safety of ketamine when it is given in a single low dose intravenous infusion over (40) minutes in 100 ml of normal saline solution to sensoneural tinnitus patients.

METHODS AND MATERIALS: A prospective, randomized, controlled, trial (RCT) was conducted on a sample of patient with disturbing sensoneural tinnitus.

The study is composed of two arms. The first arm includes a group of ketamine, the size of (90) volunteer patients, as ketamine was infused at a reduced dose of (0.5) mg/kg as an intravenous infusion over 40 minutes within a physiological serum, with a Sulpiride 200mg tablet. The second arm includes the control group with a sample size of (62) patients.

The study was conducted at Al-Moassat Hospital in Damascus, Department of Ear, Nose and Throat, from 1/9/2020 to 1/9/2022.

The study results were based on the patient's assessment of change according to the Visual Analogue Scale (VAS) for the degree of loudness (L) and the degree of discomfort (A).

Results: A decrease in the mean values of tinnitus intensity and the degree of annoyance in the entire study sample were observed, with statistically significant differences between the ketamine group and the control group ($p< 0.05$).

There were some side effects of ketamine, but they were acceptable for the patients who benefited from it.

Conclusion: ketamine can be safely applied as an accepted treatment for annoying resistant tinnitus by i.vi route, especially the tinnitus with acute onset or the one which associated with neurotic disorders.

Keywords: tinnitus, ketamine, sleep disorder

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

The effect of Ketamine on sensoneural tinnitus: Randomized Controlled Trial in Damascus University

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of Ph.D. in pediatric neurology

By Student:

Sameer Rasmi Eshrefeh

Supervisor:

Dr. M., Naboug Al-Aowa

(Professor. Faculty of medicine- Damascus University)

2023

الملخص

خلفية وهدف البحث: طنين الأذن عرض شائع, ويعرف بأنه سماع صوت عند الإصغاء بدون وجود منبه صوتي وهو يختلف عن اضطرابات السمع الأخرى مثل احتداد الصوت hyperacusis أو رهاب الصوت phonophobia؛ وطنين الأذن الحسي العصبي (SNT)

هو طنين الأذن الذي يترافق عادة مع نقص السمع الحسي العصبي.

تهدف الدراسة إلى تحديد فاعلية وسلامة استخدام الكتامين Ketamine في عينة عشوائية من مرضى طنين الأذن الحسي العصبي عند إعطائه بجرعة مخفضة وحيدة تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة في 100مل محلول فيزيولوجي نظامي, ثم بعد إعطاء جرعات متكررة بفاصل اسبوعي لمدة شهر.

الطرائق والمواد: أُجريت دراسة تداخلية معشاة مستقبلية مضبوطة بشاهدRCT مؤلفة من ذراعين على عينة من مرضى طنين الأذن الحسي العصبي المزعج,. يتضمن الذراع الأول مجموعة دواء الكتامين بحجم (90) مريضاً متطوعاً, إذ سُرّب الكتامين بجرعة مخفضة (0.5 مغ/كغ) تسريباً وريدياً خلال 40 دقيقة ضمن سيروم فيزيولوجي, مع مضغوطة Sulpiride 200mg. الذراع الثاني يتضمن مجموعة الشاهد بحجم عينة (62) مريضاً.

أُجريت الدراسة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق قسم الأذن الأنف والحنجرة بدءاً من تاريخ 2020/9/1 حتى 2022/9/1.

سجلت نتائج الاستجابة حسب تقييم المريض للتغير وفق المقاييس البصرية التناظرية (VAS) وذلك لدرجة علو طنين الأذن Loudness (L) ودرجة الانزعاج Annoyment (A), يتدرج المقياس بين (1) للطنين خفيف و(10) للطنين شديد؛ كما دُرس تأثير الكتامين في الأعراض المرافقة مثل اضطرابات النوم.

النتائج: لوحظ انخفاض في القيم المتوسطة لشدة طنين الأذن وتحسن في درجة الانزعاج منه في مجمل عينة الدراسة مع فروق ذات أهمية إحصائية بين مجموعة الكتامين ومجموعة الشاهد
(p <0.05),

بدأ التحسن خلال ساعات واستمر لمدة أسبوع تقريباً. كانت درجة التحسن أفضل في حالات البدء المفاجئ منه في حالة البدء المتدرج (P< 0.0001).

ظهرت بعض التأثيرات الجانبية للكتامين لكنها كانت مقبولة بالنسبة لعدد المرضى الذين استفادوا منه. ظهرت نتائج إيجابية للكتامين في الاضطرابات المرافقة للطنين كاضطرابات النوم.

الاستنتاج: يمكن تطبيق الكتامين في معالجة الطنين المزعج المعند على المعالجة بالطريق العام بأمان خاصة طنين الأذن ذي البدء الحاد أو المترافق مع اضطرابات عصابية.

الكلمات المفتاحية: طنين الأذن, الكتامين, اضطراب النوم.

Abstract

Purpose: Tinnitus is a common symptom. It is defined as hearing a sound when listening without an acoustic stimulus

The study aims to determine the efficacy and the safety of ketamine when it is given in a single low dose intravenous infusion over (40) minutes in 100 ml of normal saline solution to sensoneural tinnitus patients

METHODS AND MATERIALS: A prospective, randomized, controlled, trial (RCT) was conducted on a sample of patient with disturbing sensoneural tinnitus.

The study is composed of two arms. The first arm includes a group of ketamine, the size of (90) volunteer patients, as ketamine was infused at a reduced dose of (0.5) mg/kg as an intravenous infusion over 40 minutes within a physiological serum. The second arm includes the control group with a sample size of (62) patients.

The study was conducted at Al-Moassat Hospital in Damascus, Department of Ear, Nose and Throat, from 1/9/2020 to 1/9/2022.

The study results were based on the patient's assessment of change according to the Visual Analogue Scale (VAS) for the degree of loudness (L) and the degree of discomfort (A).

Results: A decrease in the mean values of tinnitus intensity and the degree of annoyance in the entire study sample were observed, with statistically significant differences between the ketamine group and the control group ($p < 0.05$).

There were some side effects of ketamine, but they were acceptable for the patients.

Conclusion: ketamine can be safely applied as an accepted treatment for annoying resistant tinnitus by i.vi route, especially the tinnitus with acute onset or the one which associated with neurotic disorders.

Keywords: tinnitus, ketamine, sleep disorder

جامعة دمشق
كمية الطب البشري
قسم الفيزيولوجية والأدوية

تأثير الكتامين في طنين الأذن الحسي العصبي: دراسة تداخلية معشاة مضبوطة بشاهد (RCT) في مشفى المواساة الجامعي

أطروحة أعدت لنيل درجة الدكتوراه في علم الأدوية والمداواة السريرية

إعداد
سمير رسمي اشريفة

إشراف الاستاذ الدكتور محمد نبوغ العوا استاذ الأذن والأنف والحنجرة في جامعة دمشق

المشرف المشارك الدكتور سفير حبيب رئيس قسم الفيزيولوجية والأدوية في جامعة دمشق

2022

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatric

The effect of Ketamine on Sensoneural Tinnitus: Randomized Controlled Trial in Damascus University

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of Ph.D. in pediatric neurology

By Student

Sameer Rasmi Eshrefeh

Supervisor

Dr. M., Naboug Al-Aowa

(Professor. Faculty of medicine- Damascus University)

2023