مقاله پژوهشی

# مقایسه بیهوشی مصرف توأم عصاره گل ساعتی (*Passiflora incarnata*)-کتامین با دیازپام-کتامین در موش صحرایی نر

**عبدالخالق بومه امیر حاجلو[1]، سعید عباسی ملکی[2*]**

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد علوم داروئی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۸/۰۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۲۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات قبلی خواص ضد درد، شل کننده عضلات، آرام‌بخشی و خواب‌آوری گل ساعتی را نشان داده‌اند. ازاین‌رو، در مطالعه حاضر بیهوشی مصرف توأم عصاره گل ساعتی- کتامین با دیازپام- کتامین در موش صحرائی نر مقایسه گردید.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرائی نر به‌طور تصادفی به سه گروه گل ساعتی (PI) (۱۰۰۰ mg/kg,i.p.)، گل ساعتی- کتامین (PIK) (۱۰۰۰ mg/kg,i.p. و ۵۰؛ به ترتیب) و دیازپام- کتامین (DK) (۲/۵ mg/kg,i.p. و ۵۰؛ به ترتیب) تقسیم‌بندی شدند (n=۸). در این تحقیق پارامترهای بیهوشی در زمان‌های صفرتا ۵۵ دقیقه ثبت گردیدند.

**نتایج:** گروه PI سبب القای بیهوشی نمی‌شود. باوجوداین، گروه PIK در مقایسه با گروه DK سبب القای سریع بیهوشی می‌گردد ($p<۰/۰۵$). گروه PI در مقایسه با گروه‌های دیگر تعداد ضربان قلب را افزایش داد ($p<۰/۰۵$). تعداد تنفس گروه‌های PI و PIK در مقایسه با گروه DK افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). درجه حرارت بین گروه‌ها تغییر معنی‌داری نیافت ($p>۰/۰۵$). گروه PI ضعیف‌تر از دو گروه دیگر سبب مهار پینچ‌های لب، دم و پدال گردید ($p<۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** زمان القاء، مدت‌زمان بیهوشی جراحی و زمان ریکاوری گروه PIK شبیه گروه DK است. بااینکه عصاره به‌تنهایی سبب القای بیهوشی نمی‌شود؛ ولی اثرات آن قابل‌مقایسه با دیازپام بوده و از آن می‌توان به‌عنوان جایگزینی جهت پیش بیهوشی و بجای دیازپام استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** گل ساعتی، عصاره، کتامین، پارامترهای بیهوشی، موش صحرائی

## مقدمه

بیهوشی عمومی و بی‌حسی موضعی با از بین بردن احساس درد و واکنش بیمار یکی از ارکان اصلی یک جراحی ایده‌آل است. بطوریکه بدون ایجاد بیهوشی مناسب، هرگز شاهد پیشرفت روش‌های نوین در علم جراحی نخواهیم بود. بدین منظور امروزه جهت القاء بیهوشی ایده‌آل و مناسب معمولاً از مخلوطی از داروها استفاده می‌شود (۱ و ۲). کتامین هیدروکلراید ازجمله آنتاگونیست‌های غیررقابتی گیرنده ان- متیل- دی آسپارتات است که سبب ایجاد فراموشی، بی‌دردی، انفکاک از محیط و بی‌حرکتی می‌شود (۳). کتامین فاقد اثر شل کننده عضلانی بوده و از سوئی به دلیل احتمال بروز تشنج و صرع (با مصرف تنهایی کتامین) و بیهوشی کوتاه‌مدت از آن به‌صورت ترکیب با داروهای دیگر استفاده می‌شود. به‌طور مثال از کتامین به همراه دسته داروهای زیادی همچون بنزودیازپین‌ها (مثل دیازپام)، آگونیست‌های گیرنده‌های $\alpha_2$(مثل زایلازین) استفاده می‌شود (۴). دیازپام یک آرام‌بخش و شل کننده عضلات قوی بوده که به دلیل متابولیزه شدن کند دوام اثر بیشتری را دارا است. علاوه بر این دیازپام در مقایسه با سایر داروهای آرام‌بخش- خواب‌آور کمتر سبب تضعیف سیستم قلبی-عروقی شده و باعث شلی عضلانی مرکزی، با اثرات ضد تشنجی و فراموشی در افراد بی‌هوش می‌شود (۵). علاوه بر داروهای شیمیایی معمول (مثل زایلازین و دیازپام) از برخی از داروهای گیاهی دیگر نیز به‌عنوان یک داروی پیش بیهوشی و جایگزینی برای آن‌ها و به همراه کتامین استفاده می‌شود. داروهای گیاهی از عوارض کمتر و قابل‌تحمل‌تری در مقایسه با داروهای شیمیایی (سنتتیک) برخوردار می‌باشند. ازجمله این گیاهان که به‌عنوان داروهای آرام‌بخش- خواب‌آور و به‌عنوان پیش بیهوشی استفاده می‌شود می‌توان به عصاره‌ها و یا

*نویسنده مسئول: **سعید عباسی ملکی**. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران
Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

اسانس‌های گیاهانی همچون گل سرخ (*Rosa damascena*)، بهارنارنج (*Citrus aurantium L.*)، شاهدانه (*Cannabis sativa*)، روغن بنفشه (*Viola odorata Linn*)، اسطوخودوس (*Valeriana officinalis*) و رازک (*Humulus lupulus L.*) اشاره نمود (۶-۱۱).

گل ساعتی بانام علمی *Passiflora incarnata* گیاهی است علفی، پایا، دارای ساقه‌های رونده و پیچک‌دار با برگ‌های متناوب و لب دار که دارای گل‌های منفرد آبی‌رنگ است. میوه‌های گیاه سبزرنگ بوده و بعد از رسیدن به رنگ نارنجی تبدیل می‌شوند. این گیاه به شکل زینتی در کشورهای مختلف و حتی نواحی شمال ایران کشت می‌گردد. مطالعات قبلی اثرات ضددرد، ضد تشنج، ضد اضطراب، خواب‌آور-آرام‌بخش، ضدافسردگی و شل کننده عضلات گل ساعتی را نشان داده‌اند (۱۲-۱۵). ازاین‌رو و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای بر روی تأثیر پیش بیهوشی گل ساعتی و یا مخلوط آن با کتامین صورت نگرفته است و از سوئی بنا به خواص فارماکولوژیک عصاره گل ساعتی، هدف مطالعه حاضر مقایسه اثر مصرف توأم بیهوشی عصاره گل ساعتی-کتامین با دیازپام-کتامین و از طرفی مقایسه تأثیر آن‌ها بر روی پارامترهای بیهوشی در موش صحرائی نر است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (انیستیتو پاستور، ایران) در محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و دوره منظم روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای کافی (به‌ا ستثناء ۱۲ ساعت قبل آزمایش) در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان یک‌بار استفاده شد. تمام آزمایش‌ها در طی دوره روشنایی صورت گرفتند. در بررسی حاضر، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردیدند.

در این تحقیق از آمپول دیازپام هیدروکلراید (داروپخش، ایران؛ دسته پیش بیهوشی) و ویال کتامین هیدروکلراید (آفلاسان، هلند؛ دسته بی‌هوش کننده عمومی) استفاده شد. عصاره هیدروالکلی گل ساعتی به شکل آماده از شرکت داروسازی ایران داروک (تهران، ایران؛ دسته آرام‌بخش-خواب‌آور) تهیه گردید. عصاره قبل از مصرف در دستگاه روتاری (با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد؛ تا حلال آن به‌طور کامل خارج‌شده و خشک شود. جهت حل عصاره خشک‌شده از محلول نرمال سالین (۰/۹ در صد) استفاده شد. در این مطالعه تمام داروها و عصاره‌ها به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق شدند.

جهت انجام کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (GC/MS) از دستگاه مدل 5975,7890 ساخت کمپانی Agilent آمریکا استفاده شد (۱۶).

قبل از مصرف عصاره گل ساعتی مقدار دوز مؤثر آن توسط یک مطالعه پایلوت (Pilot) مشخص گردید. بدین منظور و بعد بررسی دوزهای مختلف گل ساعتی (۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره جهت مطالعات بعدی انتخاب گردید. در این مطالعه حیوانات بر اساس گروه‌بندی زیر و به‌طور کاملاً تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

۱- گروه گل ساعتی به‌تنهایی یا همان گروه *Passiflora incarnata* (PA): این گروه دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره گل ساعتی را به‌تنهایی دریافت نمودند.

۲- گروه گل ساعتی- کتامین یا همان گروه *Passiflora incarnata* – ketamine (PIK): در این بخش موش‌ها یک دقیقه بعد تزریق عصاره گل ساعتی (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طرف دیگر صفاق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت نمودند.

۳- گروه دیاز پام- کتامین یا همان گروه Diazepam-ketamine (DK): در این بخش نیز موش ها یک دقیقه بعد تزریق دیازپام (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طرف دیگر صفاق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت نمودند (۱۷).

در این مطالعه بعد از دست دادن رفلکس رایتینگ (righting) موش‌ها به پشت خوابانده شدند. تعداد تنفس با مشاهده مستقیم و شمارش حرکات سینه‌ای ثبت گردید. تعداد ضربان قلب توسط دستگاه الکتروکاردیوگرام (Cardio Touch، ساخت شرکت بیونت ژاپن) (لید I با استفاده از سرسوزن الکترود هیپودرمیک و با سرعت ۵۰ میلی‌متر در ثانیه تنظیم گردید) و در بلوک‌های ۵ دقیقه‌ای از دقیقه ۵ تا ۶۰ آزمایش تا برگشت رفلکس رایتینگ ثبت گردید. درجه حرارت مقعدی توسط دماسنج دیجیتال و با فروبردن دماسنج به مقعد (حداقل ۳ سانتی‌متر)، ۵ دقیقه بعد تزریقات ثبت گردید. جهت

جلوگیری از ا فت بیش‌از حد در جه حرارت بدن (هیپوترمی شـــدید) در حین آزمایش و تثبیت آن در ۳۷ الی ۳۸ درجه سـانتی‌گراد از لامپ گرما دهنده اسـتفاده شـد. در این مطالعه جهت جلوگیری از خشک شدن قرنیه موش‌ها هر از چند گاهی محلول نرمال سالین استریل چکانده شد. عمق بیهوشی توسط رفلکس‌های ویتدراوال (ویتدراوال پدال و رفلکس‌های لب و دم) کنترل و ثبت گردید. رفلکس‌های ویتدراوال با نیشـگون گرفتن بخش بین انگشتی پای عقب، لب پایین (تو سط فور سپس‌های پلاستیکی) یا بخش دیستال دم (با انگشت شصت و سبابه) در هر ۵ دقیقه بعد از دسـت دادن رفلکس رایتینگ و تا برگشـت رفلکس‌ها ثبت گردید. پاسـخ‌ها با درجه‌بندی صـفر تا ۴ ثبت گردیدند. بطوریکه صـفر به معنای عدم وجود رفلکس، یک به معنی وجود رفلکس با شـدت کم، دو به معنای وجود رفلکس با شدت متوسط و سه به معنای وجود رفلکس با شدت زیاد است. در این مطالعه تمام رفلکس‌ها توسط یک فرد ثبت گردیدند.

علاوه بر پارامترهای فوق مدت‌زمان القاء یا induction time (مدت‌زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ)، طول مدت بیهوشی جراحی یا surgical anesthesia (مدت‌زمان از دست دادن رفلکس ویتدراوال پدال) و زمان راه رفتن یا walking time (مدت‌زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ تا راه رفتن) نیز ثبت گردیدند (۱۸). بر این اساس، در این مطالعه معیارهای ورود و خروج به ترتیب از دست دادن رفلکس رایتینگ و زمان راه رفتن در نظر گرفته شدند.

بعد از انجام آزمایش‌ها ابتدا از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای ارزیابی توزیع نرمال داده‌های کمی (مثل تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرات بدن) استفاده گردید. همچنین همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لوین مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. در مرحله بعد برای داده‌هایی با توزیع نرمال از آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست تکمیلی توکی و جهت آنالیز داده‌های مربوط به درد از آزمون کروسکال- والیس در سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ استفاده شد. در این مطالعه داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار بیان شده و جهت آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ استفاده شد.

## نتایج

### نتایج کروماتوگرافی با طیف‌سنج جرمی (GC/MS)

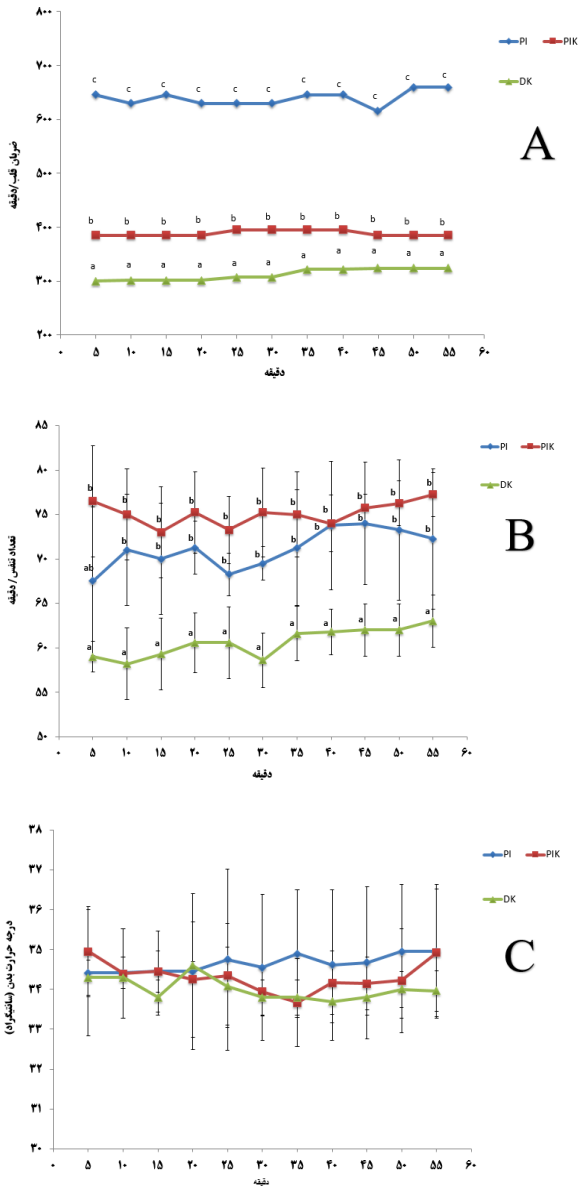
نتایج نشان داد که ۲۴ ترکیب در عصاره هیدروالکلی گل ساعتی (*Passiflora incarnata*) وجود دارند. ازجمله بیشترین ترکیبات شامل gamma-sitosterol (۱۷/۶۲ درصد)، 2-methoxy-3-methyl-5-(1-pyrrolidinyl)-1,4-benzoquinone (۱۳/۷۴ درصد)، n-hexadecanoic acid (۱۱/۱ درصد)، phytol (۷/۷۳)، linoleic acid ethyl ester (۷/۱)، ethyl palmitate(۶/۴۲)، 1-benzyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (۶/۳ درصد)، dl-Limonene (۳/۸۴ درصد) و bis(2-ethylhexyl) phthalate (۱/۱۷ درصد) می‌توان اشاره نمود. بقیه ترکیبات موجود در گل ساعتی زیر یک درصد بودند (جدول ۱).

**جدول ۱**- ترکیبات موجود در عصاره هیدروالکلی گل ساعتی با روش GC/MS

| ردیف | نام ترکیب | درصد (٪) | ردیف | نام ترکیب | درصد (٪) |
|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | dl-Limonene | ۳/۸۴ | ۱۳ | ethyl stearate | ۰/۶۲ |
| ۲ | nopyl acetate | ۰/۳۴ | ۱۴ | tetramethylheptadecan-4-olide | ۰/۹۷ |
| ۳ | ninnamaldehyde, alpha-hexyl | ۰/۵۹ | ۱۵ | bis(2-ethylhexyl) phthalate | ۱/۱۷ |
| ۴ | neophytadiene | ۰/۳۵ | ۱۶ | 1-benzyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole | ۶/۳ |
| ۵ | hexahydrofarnesyl acetone | ۱/۰۱ | ۱۷ | acetamide, N-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl] | ۰/۹۷ |
| ۶ | tetradecane | ۰/۵۱ | ۱۸ | Vitamin E | ۰/۷۳ |
| ۷ | n-hexadecanoic acid | ۱۱/۱ | ۱۹ | 2-methoxy-3-methyl-5-(1-pyrrolidinyl)-1,4-benzoquinone | ۱۳/۷۴ |
| ۸ | 11-hexadecenoic acid, ethyl ester | ۰/۵ | ۲۰ | campesterol | ۲/۵۷ |
| ۹ | ethyl palmitate | ۶/۴۲ | ۲۱ | stigmasterol | ۷/۶ |
| ۱۰ | phytol | ۷/۷۳ | ۲۲ | gamma-sitosterol | ۱۷/۶۲ |
| ۱۱ | 9,12,15-octadecatrien-1-ol | ۱/۴۹ | ۲۳ | 2-methyl-6-(5-methyl-2-thiazolin-2-ylamino)pyridine | ۰/۷ |
| ۱۲ | linoleic acid ethyl ester | ۷/۱ | ۲۴ | sitostenone | ۰/۵۷ |
| | | | | | ۹۴/۵۴ |

**مقایسه تأثیر گروه‌های PI، PIK و DK بر روی سرعت القاء بیهوشی، طول دورهٔ بیهوشی جراحی و زمان حرکت کردن در موش صحرایی نر**

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گروه PI سبب القاء بیهوشی نمی‌شود. ولی گروه PIK (۰/۵ ± ۳/۲۵) مشابه گروه DK (۰/۵۷ ± ۲/۵) سریعاً سبب القاء بیهوشی می‌گردد. البته تفاوت




**نمودار ۱**- تأثیر عصاره هیدروالکلی گل ساعتی به‌تنهایی (PI) و گروه‌های عصاره هیدروالکلی گل ساعتی- کتامین (PIK) و دیازپام- کتامین (DK) بر روی تعداد ضربان قلب (قسمت A) تعداد تنفس (قسمت B) و درجه حرارت بدن (قسمت C) برای ۸ سر موش صحرایی نر در هر گروه است. نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ است.

معنی‌داری در بین دو گروه دیده نشد (p> ۰/۰۵). طول مدت بیهوشی جراحی گروه PIK (۰/۰ ±۵۵) طولانی‌تر از گروه (۰/۵۰ ± ۵۲/۷۵) DK بود. ولی بااین‌حال تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه دیده نشد (p> ۰/۰۵). همچنین هر دو گروه PIK و DK به‌طور غیر معنی‌داری (p>۰/۰۵) در طی ۵۵ دقیقه آزمون بی‌هوش مانده و در آن‌ها زمان حرکت کردن (برگشت از بیهوشی) دیده نشد.

**مقایسه تأثیر گروه‌های PI، PIK و DK بر روی تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن در موش صحرایی نر**

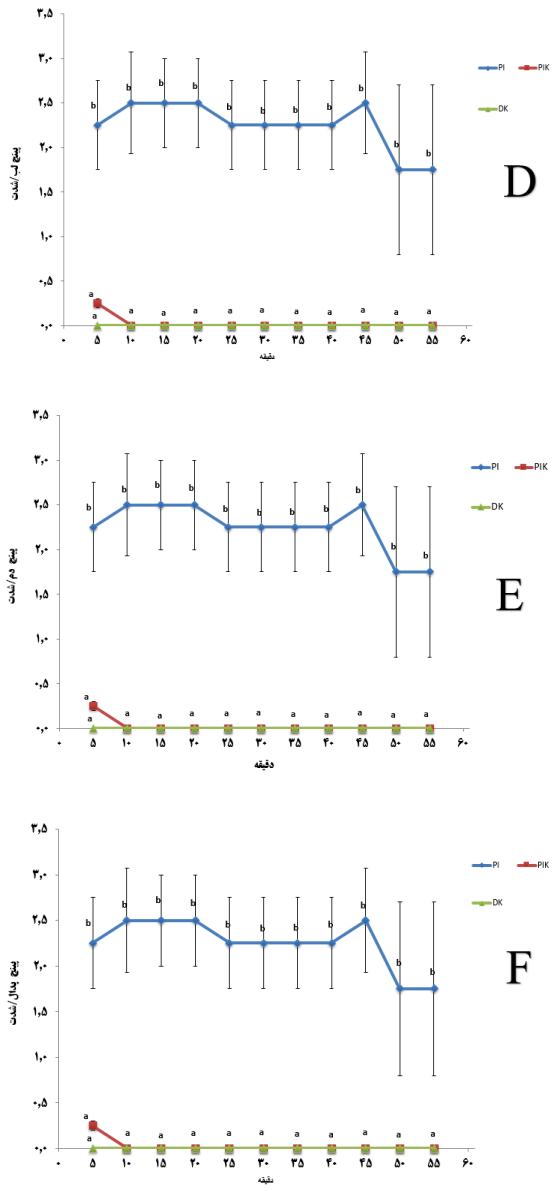
نتایج نشان داد که گروه PI در مقایسه با دو گروه دیگر به‌طور معنی‌داری سبب افزایش تعداد ضربان قلب گردید (p<۰/۰۵). در گروه PIK نیز ضربان قلب در مقایسه با گروه DK به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (p<۰/۰۵) (نمودار۱-A). همچنین گروه‌های PI و PIK در مقایسه با گروه DK سبب افزایش معنی‌دار در تعداد تنفس گردیدند (p<۰/۰۵)(نمودار۱-B). البته بااینکه گروه PIK در مقایسه با گروه PI سبب افزایش تعداد تنفس گردید ولی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده نشد (p>۰/۰۵). نتایج نشان داد که ازلحاظ پارامتر درجه حرارت اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نگردید (p>۰/۰۵) (نمودار۱-C).

**مقایسه تأثیر گروه‌های PI، PIK و DK بر پینچ لب ( Lip pinch)، پینچ دم (Tail pinch) و پینچ پدال (Pedal pinch) در موش صحرایی نر**

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گروه PI به‌طور معنی‌داری ضعیف‌تر از دو گروه PIK و DK سبب مهار پینچ‌های لب (نمودار۲-D)، دم (نمودار۲-E) و پدال (نمودار۲-F) گردید (p<۰/۰۵). ولی بین دو گروه PIK و DK تفاوت معنی‌داری ازلحاظ مهار پینچ‌های ذکر شده مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی گل ساعتی (*Passiflora incarnata*) از خاصیت آرام‌بخشی و خواب‌آوری برخوردار بوده ولی به‌تنهایی سبب القای بیهوشی جراحی نمی‌شود. همسو با نتایج ما، مطالعات خواص آرام‌بخشی و خواب‌آوری گل ساعتی را گزارش نموده‌اند (۱۹). باوجوداین؛ مصرف توأم گل ساعتی کتامین (PIK) سبب القای بیهوشی




**نمودار ۲**- تأثیر عصاره هیدروالکلی گل ساعتی به‌تنهایی (PI) و گروه‌های عصاره هیدروالکلی گل ساعتی- کتامین (PIK) و دیازپام- کتامین (DK) بر پینچ لب (Lip pinch) (قسمت D)، پینچ دم (Tail pinch) (قسمت E) و پینچ پدال (Pedal pinch) (قسمت F) برای ۸ سر موش صحرایی نر در هر گروه است. نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح $p<۰/۰۵$ است.

شـــبیه گروه دیازپام- کتامین (DK) می‌شـــود. همســـو با این یافته‌ها، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سیستم گابا ارژیک در بروز اثرات گل ساعتی بر روی سیستم عصبی نقش دارد (۲۰ و ۲۱). علاوه بر این، Elsas (۲۰۱۰) و همکاران نیز در گزارش خود اثر ضد اضطرابی عصاره گل ساعتی را به تأثیر آن بر روی سیستم گابا ارژیک ربط می‌دهند (۲۲).

مطالعات قبلی نشـــان داده‌اند که اغلب داروهای بی‌هوش کننده سبب تضعیف فعالیت سیستم قلبی و عروقی می شوند. علاوه بر این، تجویز دوز بالای این داروها ســـبب نارســـائی قلبی می‌شود؛ بنابراین در موارد بیهوشی دارویی بهتر است که به‌طور جزئی ســـبب تضـــعیف ســـیســـتم قلبی و عروقی گردد (۲۳). در همین راستا، نتایج نشان داد که گروه PI در مقایسه با دو گروه دیگر ســـبب افزایش تعداد ضـــربان قلب می‌شـــود. البته در گروه PIK نیز ضربان قلب در مقایسه با گروه DK، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. همسو با این یافته‌ها، Fisher (۲۰۰۰) و همکاران گزارش نمودند که گل ســـاعتی تعداد ضـــربان قلب را افزایش می‌دهد (۲۴). از سویی، گل ساعتی سبب تقویت سیستم قلبی و عروقی می‌شود (۲۵).

ازجمله پارامترهای مهم دیگر در حین بیهوشـــی؛ می‌توان به تعداد تنفس حیوان و عملکرد سیستم تنفسی اشاره نمود. اغلب داروهای بی‌هوش کننده سبب تضعیف سیستم تنفسی می‌شوند. در اثر این تضعیف، هیپوکسی و افزایش غلظت دی‌اکسید کربن و به دنبال آن ایست قلبی در حیوان دیده می شود؛ بنابراین در حین بیهوشی؛ داروهایی ایده‌آل می‌باشند که حداقل تضعیف را بروی سیستم تنفسی داشته باشند (۲۳). نتایج نشان داد که گروه‌های PI و PIK در مقایسه با گروه DK، سبب افزایش تعداد تنفس می‌شـــوند. همســـو با این یافته‌ها، Pletscher (۱۹۵۹) و همکاران گزارش نمودند که گل ســـاعتی ســـبب افزایش تعداد تنفس می‌گردد (۲۶).

حیوانات آزمایشـــگاهی (مثل موش‌های صـــحرائی) به دلیل جثه کوچک بدنی و بالا بودن سطح بدن نسبت به حجم، بیشتر مســـتعد هیپوترمی (افت درجه حرارت بدن) می‌باشـــند. در جوندگان، هیپوترمی یکی دیگر از علل اصلی مرگ‌ومیر در حین بیهوشـــی اســـت؛ بنابراین، داروهایی در حین بیهوشـــی انتخابی می‌باشـــند که حداقل تغییر دمای بدن را به دنبال داشـــته باشـــد (۲۳). نتایج همچنین نشان داد که ازلحاظ پارامتر درجه حرارت، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نگردید.

جهت ارزیابی عمق بیهوشـــی و حصـــول بی‌دردی کافی در حین جراحی، از واکنش‌های مختلف حیوان ازجمله فشردن دم، پنجه پای عقب و گوش استفاده می شود (۲۳). نتایج نشان داد که گروه PI ضعیف‌تر از دو گروه PIK و DK، سبب مهار هر سه

رفلکس پینچ لب، دم و پدال گردید. ولی مهار رفلکس‌ها توسط گروه PIK و DK، شبیه هم بوده که این م سئله دال براثر ضد دردی عصاره است. در تائید این یافته‌ها، Speroni و Minghetti (۲۰۰۷) در بررسی خود گزارش نمودند که گل ساعتی از اثر ضد دردی برخوردار است (۲۷).

البته با توجه به نتایج مطالعه حاضر، دقیقاً نمی‌توان گفت که کدام ترکیب و یا چه مکانیسمی مسئول اثرات پیش بیهوشی گل ساعتی است. بااین‌حال، در بررسی فیتو شیمی گل ساعتی، بیشترین ترکیبات آن را ترکیباتی چون گاما سیتسترول، متوکسی ۳- متیل- (۱-پیرونیدیل) ۱ و ۴ بنزوکینون، ان هگزا دکانوئیک اسید، فیتول، اسید لینولئیک اتیل پالمیتات، ۱- بنزیل-۲ و ۳ دی فنیل ایندول، دی ال – لیمونن و بیس (۲ اتیل هگزیل) تشکیل می‌دهند. گاما سیتسترول (ازجمله فیتواسترول‌ها) بیشترین ترکیب موجود در گل ساعتی است. مطالعات اثرات مفید فیتواسترول‌ها را در درمان بیماری‌های مغز و اعصاب (مثل بیماری آلزایمر و پارکینسون) و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو را گزارش نموده‌اند (۲۸). موافق با یافته‌های ما، Chattopadhyay و همکاران (۲۰۰۳) گزارش نمودند که گیاهان خانواده Euphorbiaceae سبب کاهش حرکات خودبه‌خودی، شلی عضلات و افزایش القای خواب ناشی از پنتوباربیتال می‌شوند. مهم‌ترین و بیشترین ترکیبات این خانواده را؛ فیتواسترول‌ها به خود اختصاص می‌دهند (۲۹). همچنین مطالعات قبلی، بسیاری از خواص (ضد استرس، ضدافسردگی و ضد اضطراب) این دسته از گیاهان را به تداخل آن‌ها با سیستم گابا ارژیک ربط می‌دهند (۲۲).

متوکسی ۳- متیل- (۱-پیرونیدیل) ۱ و ۴ بنزوکینون نیز جزء بیشترین ترکیبات گل ساعتی بوده که ازجمله کینون‌ها است؛ که بیشتر خواص ضد میکروب، ضد مالاریا، ضد نئوپلاسم و غیره را دارا است (۳۰). ان هگزا دکانوئیک اسید و فیتول نیز ازجمله سایر ترکیبات مهم گل ساعتی می‌باشند که مطالعات قبلی اثرات ضدالتهاب آن‌ها را گزارش نموده‌اند (۳۱ و ۳۲). البته ترکیبات دیگری نیز در ساختمان گل ساعتی وجود دارند؛ بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که احتمالاً فیتواسترول‌های موجود در ساختمان گل ساعتی با مکانیسم گابا ارژیک مسئول اثرات پیش بیهوشی و آرام‌بخشی آن می‌باشند. البته بااینکه خود ع صاره به‌تنهایی سبب القای بیهو شی نمی شود؛ ولی اثرات آن شبیه دیازپام بوده و از آن می‌توان به‌عنوان جایگزینی جهت پیش بیهوشی و بجای دیازپام استفاده نمود. بااین‌حال، در مطالعات بعدی لزوم جدا سازی و برر سی تأثیر تک‌تک ترکیبات گل ساعتی و تعیین مکانیسم دقیق آن توصیه می‌گردد.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی آقای عبدالخالق بومه امیر حاجلو با کد ۲۲۵۱۰۳۰۳۹۲۲۳۱۸ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم داروئی تهران در سال ۱۳۹۴ انجام شده است. نویسندگان مقاله از شرکت داروسازی ایران داروک به خاطر تهیه و تحویل عصاره هیدروالکلی گل ساعتی تشکر و قدردانی می‌کنند.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

## References

1. Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. BMC Vet Res. 2014, 10(198):1-14.
2. Antunes LM. Anesthesia with Intraperitoneal Propofol, Medetomidine, and Fentanyl in Rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2010; 49(4): 454-459.
3. Molina AM, Moyano MR,Serrano-Rodriguez JM, Ayala N, Lora AJ, Serrano-Caballero JM. Analyses of anaesthesia with ketamine combined with different sedatives in rats. Vet Med.2015; 60 (7):368-375.
4. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4et ed.London: Aca¬demic Press, 2016.P.193-256.
5. Mohammed AENA, Abdelnabi MA, Modlinski JA. Evaluation of anesthesia and reproductive performance upon diazepam and xylazine injection in rats. Anim Sci. Pap Rep. 2012, 30 (2012):285-292.
6. Abbasi Maleki S, Farahpour MR, Alinasab P,editors. Comparison of the anesthesia with combination of Rosa damascena essential oil-Ketamine with Diazepam – Ketamine in male rat,6th European Congress of Pharmacology (EPHAR 2012); 17-20 Jul 2012;Granada,Spain: British Pharmacological Society; 2012.p.13.

7. Abdi-Azar H, Abbasi Maleki S. Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with Citrus aurantium L. (Rutaseae) essential oil in male rat. Bull Env Pharmacol Life Sci. 2014; 3 (S5):37-44.
8. Shishehgar R , Rezaie A , Iesa beiglou I , Jalilzadeh Hedayati M, Ahmadizadeh CH, Asl Faeghi S ,et al. Study on sedative effects of different fractions of Hop (Humulus lupulus L.) extract compared with diazepam in rats. J Vet Clinic Pathol. 2012; 6 (1): 1463-1469. [Article in Persian]
9. Monadi A, Rezaei A. Evaluation of Sedative and Pre-Anesthetic Effects of Viola odorata Linn. Extract Compared with Diazepam in Rats.Bull Env Pharmacol Life Sci. 2013; 2 (7): 125-131.
10. Rezaei A, Pashazadeh M, Zade Fatah Jelodarlo B. Investigating sedative, preanaesthetic & anti-anxiety effects of herbal extract of Cannabis sativa in comparison with diazepam in rats. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2014; 22(1): 912-919. [Article in Persian]
11.Fatollahpoor S, Abbasi-Maleki S, Bakhtiarian A, Nikoui V, editors. The comparison of anesthesia induced by combination of ethanolic extract of Valeriana officinalis and ketamine with diazepam and ketamine in male rats.Pharma-Nutrition 2015; April 13-15, 2015; Philadelphia,USA:Pharmanutrition; 2015.p. 107.
12.Marjan Nassiri-Asl, Schwann Shariati-Rad and Farzaneh Zamansoltani. Anticonvulsant effects of aerial parts of Passiflora incarnata extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. BMC Complement Altern Med. 2007; 7(26): 1-6.
13. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A: Passiflora: a review update. J Ethnopharmacol. 2004, 94(1):1-23.
14. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H,Khani M: Passionflower in the treatment of generalized anxiety disorder: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001, 26(5):363-367.
15. Jafarpoor N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani M, Khayatnouri MH. Evaluation of antidepressant- like effect of hydroalcoholic extract of Passiflora incarnata in animal models of depression in male mice. J HerbMed Pharmacol. 2014; 3(1):41-45.
16. Al Hashmi LS, Hossain MA, Weli1 AM, Al-Riyami Q, Al-Sabahi JN. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of different organic crude extracts from the local medicinal plant of Thymus vulgaris L. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(1): 69-73.
17. Sumitra M, Manikandan P, Rao KV, Nayeem M, Manohar BM, Puvanakrishnan R. Cardiorespiratory effects of diazepam-ketamine, xylazine-ketamine and thiopentone anesthesia in male Wistar rats-a comparative analysis. Life Sci. 2004;75(15):1887-1896.
18. Hajighahramani S, Vesal N.Evaluation of several combinations for intrapertitoneal anesthesia in adult male rats. Iran J Vet Res. 2007; 8(2): 106-15.
19. Krenn L. Passion Flower (Passiflora incarnata L.) -a reliable herbal sedative. Wien Med Wochenschr. 2002;152(15-16):404-406.
20. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of Passiflora incarnata L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. J Ethnopharmacol. 1997; 57(1):11-20.
21. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein M, Calvo D, Diaz LE, et al. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. Biochem Pharmacol. 1990;40(10):2227-2231.
22. Elsas SM, Rossi DJ , Raber J , White G, Seeley CA, Gregory WL, et al.Passiflora incarnata L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. Phytomed. 2010 ; 17(12): 940–949.
23.Vesal N. Laboratory animal anesthesia.1th ed. Shiraz. Malek soleiman Press;2004.P.45-58. [In Persian].
24. Fisher A, Purcell P, Le Couteur D G, Toxicity of Passiflora incarnata L, J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38(1):63-66.
25. Salehi Surmaghi MH. Medicinal Plants and Phytotherapy.1th ed. Tehran: Doniaie Taghzieh press;2010.P.333-335. [In Persian]
26. Pletscher A, Besendorf H, Bachtold HP, Gey KE. Pharmacological influence on the CNS by brief acting mono amineoxidase inhibitors of the harmala alkaloids group. Helv Physiol Pharmcol Acta. 1959; 17(2): 202–214.
27. Speroni E, Minghetti A.Neuropharmacological activity of extracts from Passiflora incarnata. Planta Med. 2007; 54, 488–491.
28. Vanmierlo T, Bogie JF, Mailleux J, Vanmol J, Lütjohann D, Mulder M,et al.Plant sterols: Friend or foe in CNS disorders? Prog Lipid Res. 2015; 58: 26-39.
29. Chattopadhyay D, Arunachalam G, Mandal SC, Bandra R, Mandal AB. CNS activity of the methanol extract of Mallotus peltatus (Geist) Muell arg leaf an ethnomedicine of Onge. J Ethnopharmacol. 2003; 85(1): 99-105.
30. Abraham I, Joshi R, Pardasani P, Pardasani RT. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry. J Braz Chem Soc. 2011; 22(3): 385-421.
31. Silva RO, Sousa FB, Damasceno SR, Carvalho NS, Silva VG, Oliveira FR, et al. Phytol, a diterpene alcohol, inhibits the inflammatory response by reducing cytokine production and oxidative stress. Fundam Clin Pharmacol. 2014;28(4):455-464.
32. Aparna V, Dileep KV, Mandal PK, Karthe P, Sadasivan C, Haridas M. Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid: structural evidence and kinetic assessment. Chem Biol Drug Des. 2012;80(3):434-439.

Original Article

# Comparison of the Anesthesia with Co-administration of *Passiflora Incarnata* Hydroalcoholic Extract- Ketamine with Diazepam-Ketamine in Male Rat

**Bome Amirhajlo A[1], Abbasi Maleki S[2]***

1. Department of Pharmacology & Toxicology, Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

Received: 25 Nov 2016 Accepted: 08 Feb 2017

## Abstract

**Background & Objective:** Previous studies have shown analgesic, muscular relaxant, sedative and hypnotic properties of *Passiflora incarnata*. Hence, in the present study anesthesia with co-administration of *Passiflora incarnata*-ketamine with diazepam-ketamine was compared.

**Materials & Methods:** In this experimental study, 32 male rats were randomly divided into 3 groups, *Passiflora incarnata* (PA) (1000mg/kg, i.p.), *Passiflora incarnata*-ketamine (PIK) (1000mg/kg and 50mg/kg, i.p. respectively) and diazepam-ketamine (DK) (2.5 and 50 mg/kg, i.p. respectively) (n=8). In this research, anesthetic parameters were measured during 0 to 55 minutes.

**Results:** PI group could not induce surgical anesthesia (SA). Nevertheless, PIK group, compared to DK group, immediately induced anesthesia ($p>0.05$). Results showed that PI group, compared to other groups, increased the heart rate ($p<0.05$). The respiratory rates of PI and PIK groups increased compared to DK group ($p<0.05$). The body temperature did not change significantly among groups ($p>0.05$). PI group became weaker than PIK and DK groups in inhibiting lip, tail and pedal pinches ($p<0.05$).

**Conclusion:** Induction time, SA and recovery times of PIK group were similar to those of DK group. Although the extract alone could not induce anesthesia, its effects were comparable with diazepam and it could be used as an alternative for a pre-anesthetic agent instead of diazepam.

**Keywords:** *Passiflora incarnata L.* extract, ketamine, anesthetic parameters, rat

**Corresponding Author: Saeid Abbasi Maleki,** Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2017): 275-282