

بررسی فیتوشیمیایی و اثرات بیهوشی مصرف توأم اسانس مورد (*Myrtus communis*) با تیوپنتال در موش صحرائی نر

فاطمه یوسفی^۱، سعید عباسی ملکی^{۲*}، پروانه نجفی زاده^۳

گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛ گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی ارومیه، ارومیه، ایران؛ گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۷/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۱۵

چکیده:

زمینه و هدف: مورد دارای اثرات ضد اضطراب، ضد درد، ضد التهاب و خواب‌آور می‌باشد. در این مطالعه فیتوشیمی و اثرات بیهوشی مصرف توأم اسانس مورد با تیوپنتال در موش صحرائی (رت) بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر رت نر به شکل تصادفی به سه گروه مورد (MC) (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، تیوپنتال (T) (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و مورد- تیوپنتال (۵۰۰ و ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب) تقسیم شدند (n=۸). زمان‌های القاء، بیهوشی جراحی و زمان راه رفتن، تعداد ضربان قلب و تنفس، درجه حرارت و عمق بیهوشی (با رفلکس‌های ویتدراوال) از دقایق صفر تا ۵۵ ثبت شدند.

یافته‌ها: گروه MC سبب القای بیهوشی جراحی نگردید. گروه T به‌طور غیر معنی‌داری سریع‌تر از گروه MCT سبب القای بیهوشی شد (P>۰/۰۵). طول بیهوشی گروه T کوتاه‌تر و برگشت از بیهوشی آن سریع‌تر از گروه MCT بود (P>۰/۰۵). تمام گروه‌ها تعداد ضربان قلب مشابهی داشتند (P<۰/۰۵). تعداد تنفس و درجه حرارت (از دقایق ۳۰ تا ۵۵) در گروه MCT در مقایسه با دو گروه دیگر کاهش معنی دار یافت (P<۰/۰۵). گروه MC ضعیف‌تر از گروه‌های دیگر سبب مهار پینچ لب، دم و پدال گردید (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: اسانس مورد سبب تقویت طول مدت بیهوشی تیوپنتال می‌شود. به عبارتی با توجه به اثرات فارماکولوژیک اسانس مورد، از آن می‌توان به‌عنوان یک داروی پیش بیهوشی و همراه تیوپنتال استفاده نمود. البته جهت تعیین کارایی این ترکیب در بیهوشی انسان نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اسانس مورد، تیوپنتال، بیهوشی عمومی، سیستم گابا ارژیک.

مقدمه:

می‌شود (۱). در این بین، تیوپنتال سدیم از دسته باریتورات‌های سریع‌الاث‌ر و با طول اثر کوتاه می‌باشد. باریتورات‌ها با اثر بر روی گیرنده گابا (در سیستم عصبی مرکزی) و با مکانیسم گابا ارژیک (GABAergic) عمل می‌کنند. به عبارت بهتر، این دسته همچون بنزودیازپین‌ها با اتصال به گیرنده GABA و افزایش فعالیت گابا موجب تسهیل ورود یون کلر به داخل سلول می‌شوند. تیوپنتال سدیم از دسته تیوباریتال‌ها بوده و از آن معمولاً جهت القای بیهوشی جراحی در اغلب

امروزه استفاده از بیهوشی تزریقی بی‌خطر و قابل اطمینان برای پروسه‌های جراحی از ضروریات می‌باشد. با اینکه داروهای بیهوش کننده استنشاقی سالم‌تر از دسته تزریقی می‌باشند؛ ولی پیچیدگی، فقدان و هزینه بالای تجهیزات (مورد مصرف در بیهوشی استنشاقی)، خطرات آن برای تکنسین بیهوشی، سبب محدودیت مصرف آن‌ها می‌شود. در حال حاضر از داروهای بیهوشی کننده تزریقی مختلفی همچون پنتوباریتال سدیم، کتامین، تیله تأمین، و تیوپنتال سدیم برای القای بیهوشی استفاده

* نویسنده مسئول: ارومیه - دانشگاه آزاد اسلامی ارومیه - گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی - تلفن: ۰۹۱۴۱۱۳۰۰۵۴، E-mail: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

اثرات خواب‌آوری و شل‌کنندگی عضلانی مورد را گزارش نموده‌اند. آن‌ها نشان دادند که اسانس مورد سبب افزایش اثرات خواب‌آوری پنتوباریتال سدیم می‌شود (۱۵). البته پنتوباریتال برخلاف تیوپنتال، از مرز سلامتی اندکی برخوردار بوده و جهت القای بیهوشی استفاده نشده و به‌طور بالینی در موارد بی‌خوابی، صرع و مرگ با ترحم (Euthanasia) کاربرد دارد (۱۶، ۱۷). با این پیشینه و با توجه به خواص فارماکولوژیک اسانس مورد (از جمله خواص ضد درد، آرام بخشی، خواب‌آوری و شل‌کنندگی عضلانی آن که همگی در کیفیت و کمیت بیهوشی نقش دارند) و نبود مطالعه‌ای بر روی تأثیر پیش بیهوشی این اسانس و یا بررسی تأثیر توأم آن با تیوپنتال (به‌عنوان یک بیهوش کننده رایج از دسته باریتورت‌ها) و از سویی با توجه به معایب بیهوشی با تیوپنتال، هدف مطالعه حاضر بررسی فیتوشیمی و اثرات بیهوشی مصرف توأم بیهوشی اسانس مورد با تیوپنتال بر روی پارامترهای بیهوشی در موش صحرائی نر بود.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۶ و در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی (دانشکده داروسازی) انجام گرفت؛ از ۲۴ سر موش صحرائی (رت) نر نژاد ویستار (انیستیتو پاستور، ایران) با میانگین وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و دوره منظم روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای کافی (به غیر از ۱۲ ساعت قبل بیهوشی) در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان تنها یک‌بار استفاده شد. تمام آزمایشات در طول دوره روشنایی صورت گرفتند. در مطالعه حاضر، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه (IR.IAUUrmia.REC.1396.05) رعایت گردیدند.

در این تحقیق از ویال تیوپنتال سدیم (ساخت شرکت داروسازی آفلاسان هلند) استفاده شد. اسانس

گونه‌ها (مثل موش آزمایشگاهی) استفاده می‌شود (۲). به عبارت بهتر، جهت القای خواب قبل بیهوشی از تیوپنتال به همراه سایر داروها استفاده می‌شود. از جمله مزایا و مشخصه اصلی بیهوشی با تیوپنتال؛ القای سریع و به موازات آن برگشت از بیهوشی راحت و سریع می‌باشد. علیرغم این، تیوپنتال دارای اثرات شلی عضلانی ضعیف، خاصیت ضد دردی ضعیف، واکنش‌های موضعی و سیستمیک می‌باشد؛ بنابراین معمولاً از آن به همراه و ترکیب با سایر داروها استفاده می‌شود (۳-۵).

امروزه بعضی از داروهای گیاهی به‌عنوان یک جایگزین خوب و بجای داروهای پیش بیهوشی سنتتیک (مثل دیازپام و زایلازین) استفاده می‌شود. مهم‌ترین علت این مسئله عوارض کمتر و قابل تحمل‌تر داروهای گیاهی در مقایسه با داروهای سنتتیک می‌باشد. در همین راستا، مطالعات قبلی ما و سایر محققان اثرات مفید گیاهان دارویی مختلفی را در موش‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند. از جمله این گیاهان که به‌عنوان داروهای آرام‌بخش، خواب‌آور و پیش بیهوشی استفاده می‌شود می‌توان به عصاره‌ها و یا اسانس‌های گیاهانی همچون گل سرخ (*Rosa damascena*)، بهار نارنج (*Citrus aurantium L.*)، شاهدانه (*Cannabis sativa*)، روغن بنفشه (*Viola odorata Linn*)، اسطوخودوس (*Valeriana officinalis*)، رازک (*Humulus lupulus L.*) و نعنا فلفلی (*Mentha piperita*) اشاره نمود (۹-۱۲).

مورد با نام علمی *Myrtus communis* درخچه ای است همیشه سبز از تیره میرتاسه (*Myrtaceae*) که ارتفاعش تا ۴/۵ متر هم می‌رسد. برگ‌های آن بیضی و نوک‌تیز به طول حداکثر ۴ سانتی‌متر و عرض ۱ سانتی‌متر بوده و معطر، بدون دندانه و رنگ سبز تیره می‌باشند. این گیاه در نواحی نیمه مرطوب خشک و معتدل ایران رشد می‌کند. در ساختمان مورد ترکیبات مختلفی چون میرتول، میرتول استات، لیمونن، لینالول، پی‌نن، ژرانیول، نرول و غیره وجود دارند. مطالعات قبلی خواص آرام‌بخش، ضد درد، ضد اسپاسم، مسکن، ضد تشنج مورد را گزارش نموده‌اند (۱۳، ۱۴). همچنین، Birhanie و همکاران

در این مطالعه بعد از دست دادن رفلکس رایتینگ (Righting) موش‌ها به پشت خوابانده شدند. تعداد تنفس با مشاهده مستقیم و شمارش حرکات سینه‌ای (توسط کانتر) ثبت گردید. تعداد ضربان قلب با استفاده از دستگاه الکتروکاردیوگرام (Cardio Touch، ساخت شرکت بیونت ژاپن) (لید I با استفاده از سر سوزن الکتروود هیپودرمیک و با سرعت ۵۰ میلی‌متر در ثانیه تنظیم گردید) و در بلوک‌های ۵ دقیقه‌ای از دقیقه ۵ تا ۵۵ آزمایش تا برگشت رفلکس رایتینگ ثبت گردید. درجه حرارت مقعدی توسط دماسنج دیجیتال و با فرورودن دماسنج به مقعد (حداقل ۳ سانتی‌متر)، ۵ دقیقه بعد تزریقات ثبت گردید. جهت جلوگیری از افت بیش از حد درجه حرارت بدن (هیپوترمی شدید) در حین آزمایش و تثبیت آن در ۳۷ الی ۳۸ درجه سانتی‌گراد از تشک برقی استفاده شد. در این بررسی جهت جلوگیری از خشک شدن قرنیه رت‌ها، هر از چند گاهی محلول نرمال سالین استریل به چشم آن‌ها چکانده شد.

عمق بیهوشی با بررسی رفلکس‌های ویتدراوال (رفلکس‌های لب و دم و ویتدراوال پدال) کنترل و مشخص گردید. رفلکس‌های ویتدراوال با نیشگون گرفتن لب پایین (توسط فورسپس‌های پلاستیکی)، بخش دیستال دم (با انگشت شصت و سبابه) و یا بخش بین انگشتی پای عقب (پدال) هر ۵ دقیقه یک‌بار و بعد از دست دادن رفلکس رایتینگ و تا برگشت رفلکس‌ها ثبت گردید. پاسخ‌ها با درجه‌بندی صفر تا ۴ ثبت گردیدند. به طوری که صفر به معنای عدم وجود رفلکس، ۱ به معنی وجود رفلکس با شدت کم، ۲ به معنای وجود رفلکس با شدت متوسط و ۳ به معنای وجود رفلکس با شدت زیاد و ۴ به معنای وجود رفلکس با شدت خیلی زیاد می‌باشد.

در این مطالعه تمام رفلکس‌ها توسط یک فرد که هیچ آگهی به گروه‌ها نداشت، ثبت گردیدند. علاوه بر این، مدت زمان القاء یا Induction time (مدت زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ)، طول مدت بیهوشی

مورد به شکل آماده از شرکت داروسازی گیاه اسانس دکتر سلیمانی (گرگان، ایران) با شماره سری ساخت ۰۰۵ (Bath no:005) تهیه گردید. جهت حل نمودن اسانس مورد از توپین ۸۰ (۱۲٪) استفاده شد. در این مطالعه اسانس و تیوپنتال به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به رت‌ها تزریق شدند.

جهت کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (Gas chromatography-mass spectrometry, GC/MS) از دستگاه مدل ۵۹۷۵، ۷۸۹۰ (ساخت کمپانی Agilent آمریکا) مجهز به دکتور MS و داده‌پرداز Capillary از نوع H5-5MS استفاده شد. این دستگاه دارای طول ستون ۳۰ متری، قطر داخلی ۰/۲۵ میلی‌متری و ضخامت لایه ۰/۵ میکرومتری، حجم تزریق ۱ میکرولیتری و گاز حامل هلیوم با سرعت جریان ۱ میلی‌متر در دقیقه و دمای محفظه تزریق ۲۶۰ درجه سانتی‌گراد بود. جهت شناسایی ترکیبات اسانس از اندیکس بازدارندگی کواتس و بررسی طیف‌های جرمی مطابق ترکیبات استاندارد و رهنمون‌های کتابخانه Wiley دستگاه کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی استفاده شد (۱۹).

قبل از مصرف اسانس مورد، مقدار دوز موثر آن با یک مطالعه پایلوت (Pilot) و با توجه به مطالعات قبلی مشخص گردید (۱۶، ۱۵)؛ بنابراین از دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس جهت مطالعات بعدی استفاده شد. در این مطالعه حیوانات به‌طور کاملاً تصادفی به ۳ گروه ۸ تایی زیر تقسیم شدند: ۱- گروه اسانس مورد به‌تنهایی یا همان گروه *Myrtus communis* (MC): این گروه دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس مورد را به‌تنهایی دریافت نمود؛ ۲- گروه تیوپنتال به‌تنهایی *Thiopental sodium* (T): این گروه دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیوپنتال را به‌تنهایی دریافت نمود (۳)؛ ۳- گروه اسانس مورد و تیوپنتال یا همان گروه *Myrtus communis-Thiopental sodium* (MCT): در این گروه نیز موش‌ها ۱ دقیقه بعد تزریق اسانس مورد (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از طرف دیگر صفاق تیوپنتال (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت نمودند (۱۸).

جدول شماره ۱: آنالیز ترکیبات موجود در اسانس

مورد با روش GC/MS

ترکیب	RT (دقیقه)	فراوانی (درصد)
Butylisobutyrate	۵/۹۱۱	۰/۴۶
α -Phellandrene	۶/۳۵۳	۰/۱۹
α -Pinene	۶/۶۶۱	۲۷/۶۱
2- β -Pinene	۸/۰۸۸	۰/۲۷
Delta-3-Carene	۹/۴۰۳	۰/۲۵
Benzene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)-	۱۰/۰۴	۱/۱۷
1,8-Cineole	۱۰/۳۵۸	۲۲/۱۹
Trans- β -ocimene	۱۱/۰۶۲	۰/۱۶
γ -Terpinene	۱۱/۴۸۸	۰/۱۷
Epoxylinalool	۱۲/۰۸۹	۰/۱۷
α -Terpinolene	۱۲/۷۸۲	۰/۶۶
Linalool- L	۱۳/۵۲۷	۱۶/۰۸
L-pinocarveol	۱۵/۰۳۱	۰/۲۵
Isoborneol	۱۵/۸۵۸	۰/۱۵
4-Terpineol	۱۶/۸۱۹	۰/۵۰
α -Terpineol	۱۷/۵۳۷	۷/۱۸
p-Allylanisole	۱۷/۸۴۶	۰/۲۲
Nerol	۱۹/۴۳۲	۰/۳۱
Linalyl acetate	۲۰/۸۸۶	۳/۹۶
Carvacrol	۲۲/۹۰۹	۰/۱۵
Methyl geranate	۲۴/۰۴۹	۰/۳۷
exo-2-Hydroxycineole acetate	۲۴/۷۵۳	۰/۱۴
(+)-2-Carene	۲۵/۰۷۶	۱/۸۵
Phenol, 2-methoxy-3-(2-propenyl)-	۲۵/۴۷۷	۳/۷۳
Neryl acetate	۲۵/۷۵۴	۰/۶۶
2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate	۲۶/۵۴	۲/۶۴
Methyleugenol	۲۷/۳۵۱	۰/۳۹
trans-Caryophyllene	۲۷/۷۳۶	۱/۴۴
α -Humulene	۲۸/۹۷۴	۱/۲۱
4,6-Diethyl-2-Methoxypyrimidine	۳۱/۳۳۱	۲/۴۹
Aceteugenol	۳۱/۵۹۳	۰/۷۰
4-Isopropyl-2,5-dimethoxybenzyl acetate	۳۲/۰۷	۰/۲۸
Caryophyllene oxide	۳۳/۲۷۲	۰/۴۳
جمع کل		۹۸/۴۱

مقایسه تأثیر گروه‌های MC، T و MCT بر روی سرعت القای بیهوشی، طول دوره بیهوشی جراحی و برگشت از بیهوشی در رت نر نشان داد، گروه MC سبب القای بیهوشی نگردید. ولی گروه T سریع‌تر از گروه MCT باعث القای بیهوشی گردید. ولی با این حال، تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه دیده نشد ($P > 0.05$). طول مدت بیهوشی جراحی گروه MCT طولانی‌تر از

جراحی یا همان (Surgical anesthesia (SA) (مدت زمان از دست دادن رفلکس ویتدراوال پدال) و زمان راه رفتن (Walking time) یا همان برگشت از بیهوشی (مدت زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ تا راه رفتن) نیز ثبت گردیدند (۲۰). 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 آزمایشات داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌های کمی رفلکس‌ها در گروه‌های مختلف و همچنین برای داده‌های تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت بدنی از آزمون واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست تکمیلی توکی و جهت آنالیز داده‌های مربوط به درد از آزمون کروسکال والیس و من ویتنی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده گردید. در این بررسی داده‌ها توسط برنامه SPSS آنالیز شده و برای رسم نمودارها از برنامه Excel 2007 استفاده شد.

یافته‌ها:

نتایج کروماتوگرافی با طیف سنج جرمی (GC/MS) نشان داد که ۳۳ ترکیب در اسانس مورد (*Myrtus communis*) وجود دارند. از جمله بیشترین ترکیبات آن می‌توان به α -Pinene (۲۷/۶۱٪)، 1,8-Cineole (۲۲/۱۹٪)، Linalool L (۱۶/۰۸٪)، Linalyl acetate (۳/۹۶٪)، Alpha Terpineol (۷/۱۸٪)، Phenol, 2-methoxy-3-(2-propenyl)- (۳/۷۳٪)، 2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, acetate (۲/۶۴٪)، 4,6-Diethyl-2-Methoxypyrimidine (۲/۴۹٪) و trans-Caryophyllene (۱/۴۴٪)، (+)-2-CARENE (۱/۸۵٪) و alpha-Humulene (۱/۲۱٪) Benzene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)- اشاره نمود. بقیه ترکیبات موجود در اسانس مورد زیر ۱٪ بودند (جدول شماره ۱).

گروه T بود ($P < 0/05$). در این بین، برگشت از بیهوشی گروه T از دقایق $43/7 \pm 2/43$ دقیقه دیده شد. ولی در این بین گروه MCT در طول ۵۵ دقیقه آزمون بیهوش ماند و برگشت از بیهوشی آن دیده نشد (جدول شماره ۲).

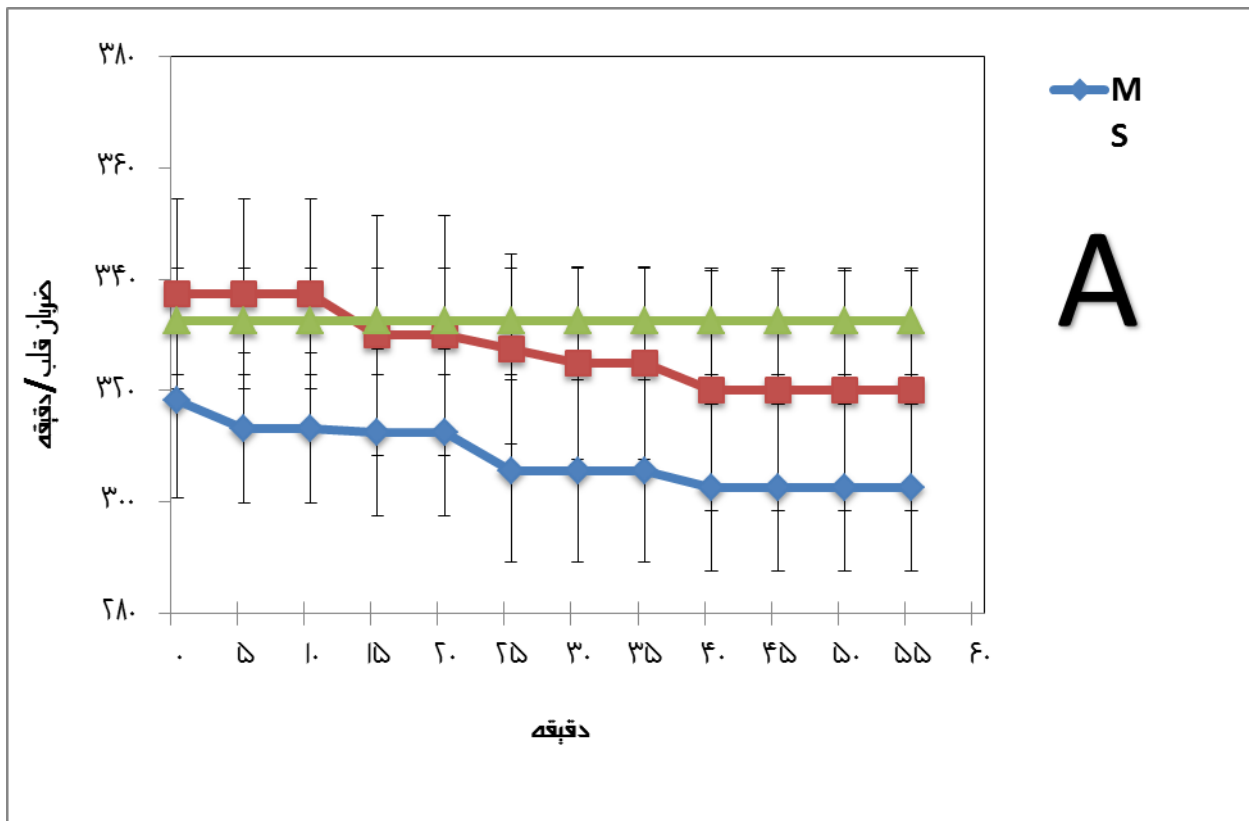
جدول شماره ۲: مقایسه تأثیر گروه‌های MC، T و MCT بر روی سرعت القای بیهوشی، طول دوره بیهوشی جراحی و برگشت از بیهوشی در رت نر

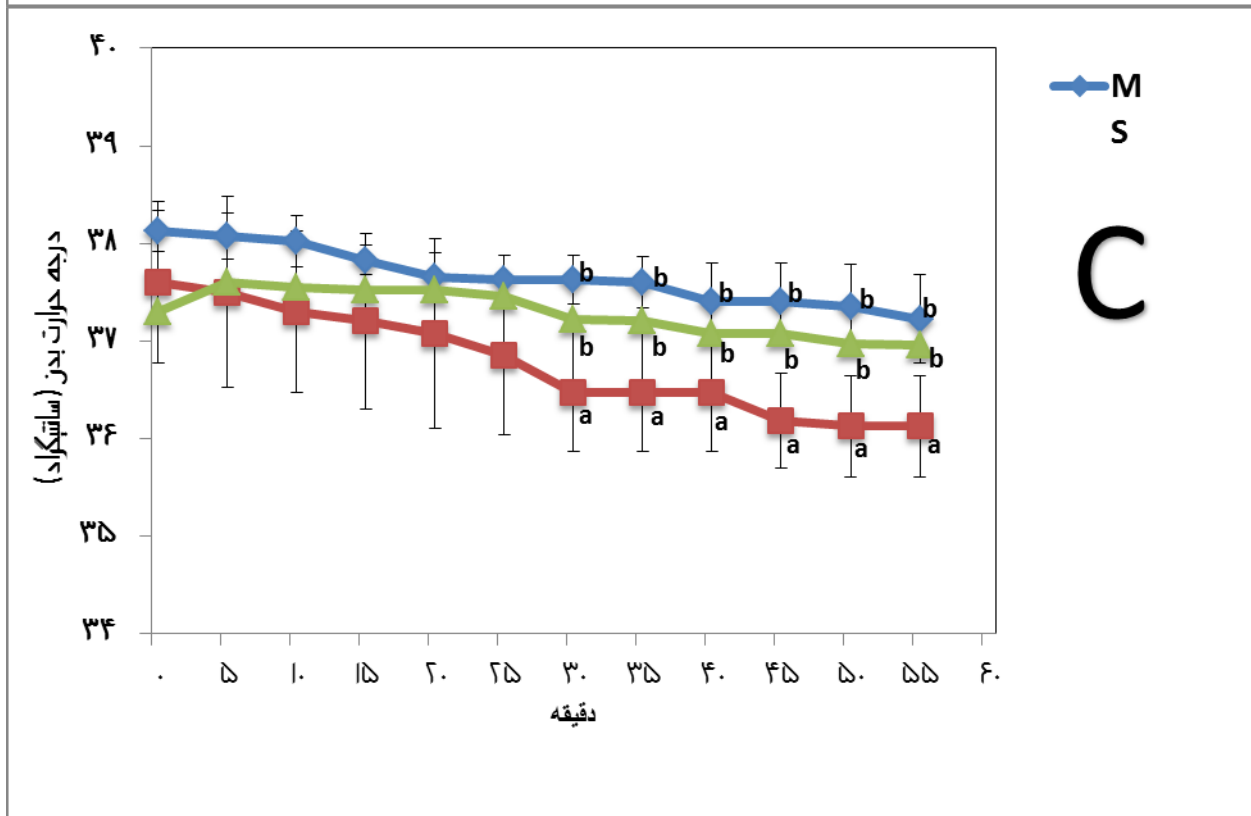
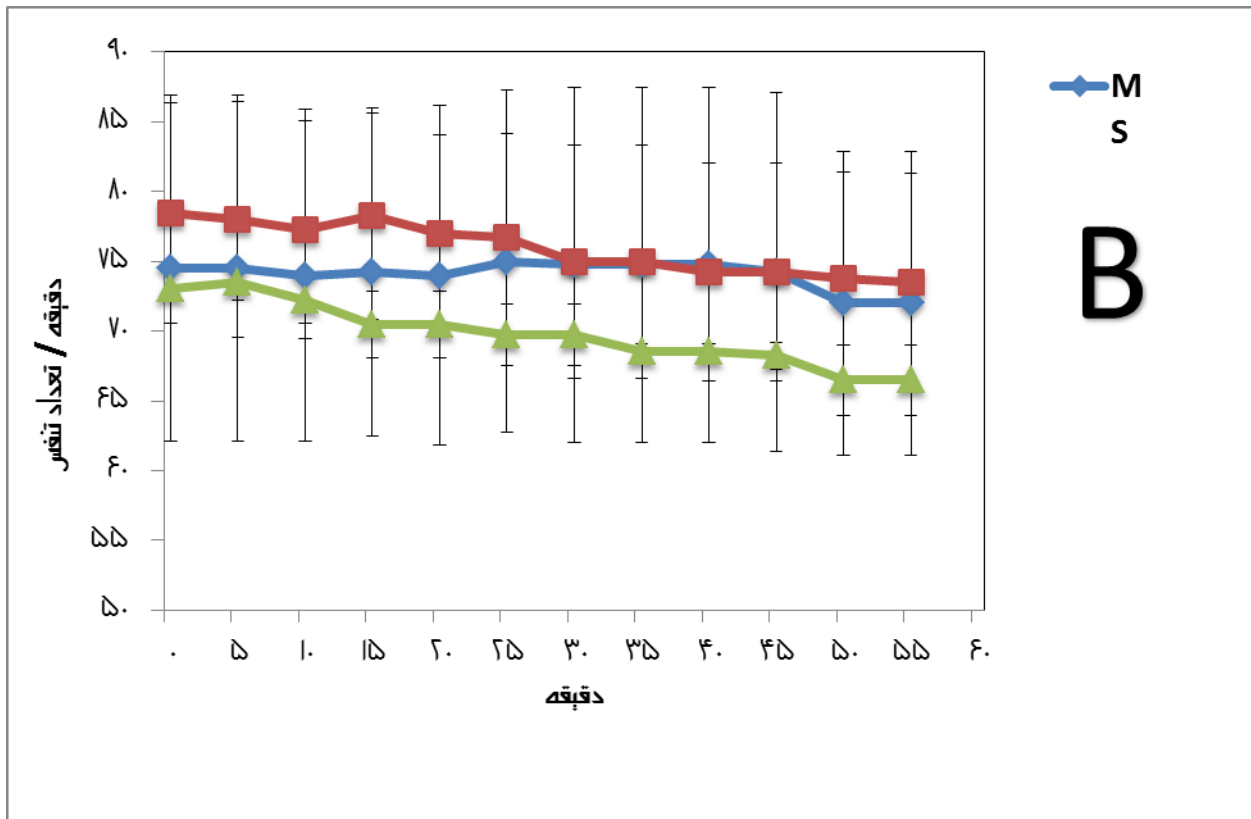
مدت زمان القاء بیهوشی	مدت زمان بیهوشی جراحی	مدت زمان برگشت از بیهوشی	رفلکس / گروه
-	-	-	مورد
a ($1/37 \pm 0/20$) دقیقه	a ($40/17 \pm 2/80$) دقیقه	($43/7 \pm 2/43$) دقیقه	تیوپنتال سدیم
a ($2/20 \pm 0/28$) دقیقه	b ($52/8 \pm 0/28$) دقیقه	-	مورد با تیوپنتال سدیم

حروف غیرمشابه در هر ستون دال بر تفاوت معنی دار در سطح $P < 0/05$ در آزمون *t student* برای گروه های مستقل می باشد.

به طور غیر معنی داری کاهش یافت ($P > 0/05$). ولی در مقایسه، درجه حرارت گروه MCT در مقایسه با دو گروه دیگر (از دقایق ۳۰ تا ۵۵ بیهوشی) به طور معنی داری کاهش یافت ($P > 0/05$) (نمودار شماره ۱- B و C به ترتیب).

مقایسه تأثیر گروه‌های MC، T و MCT بر روی تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن در رت نر نشان داد، تمام گروه‌ها تعداد ضربان قلب مشابهی داشتند ($P > 0/05$) (نمودار شماره ۱- A). تعداد تنفس گروه MCT در مقایسه با دو گروه دیگر





نمودار شماره ۱: تأثیر اسانس مورد به تنهایی (MC) و گروه‌های تیوپنتال (T) و مورد- تیوپنتال (MCT) بر روی

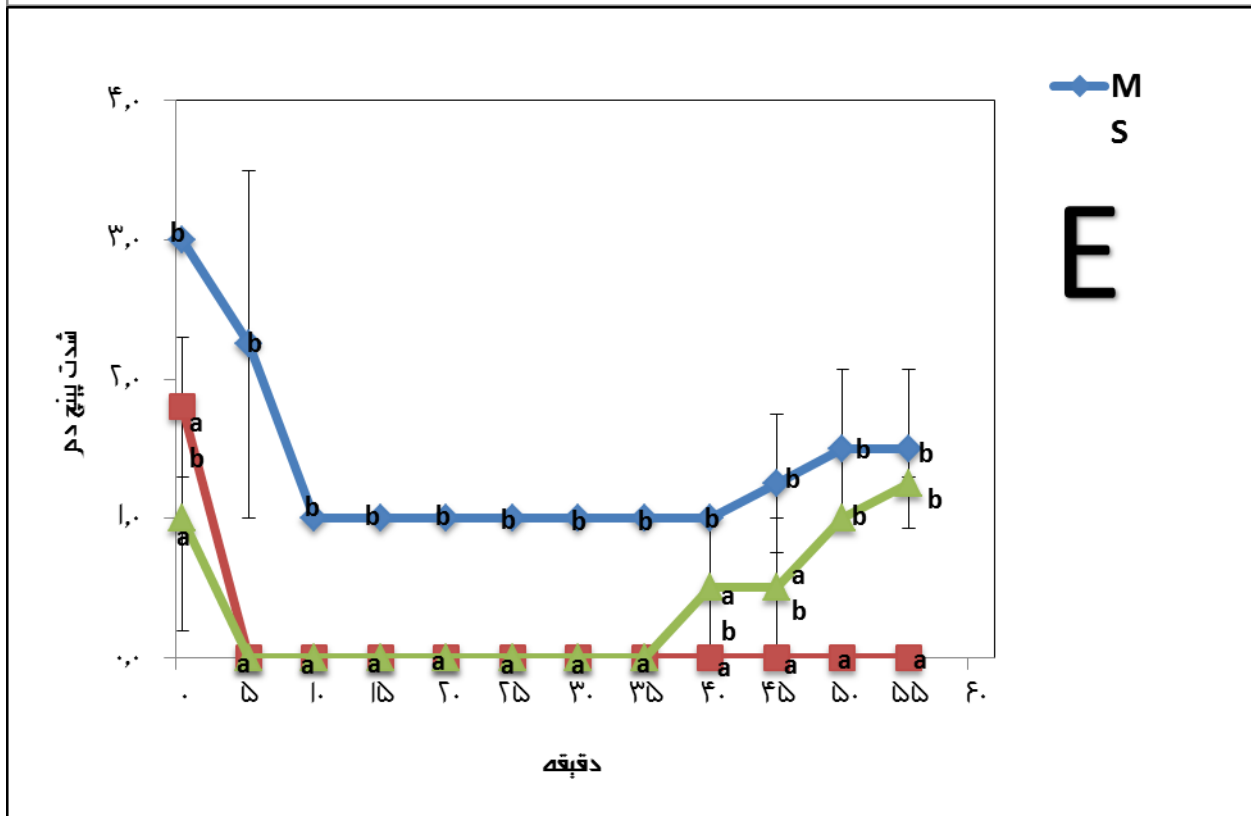
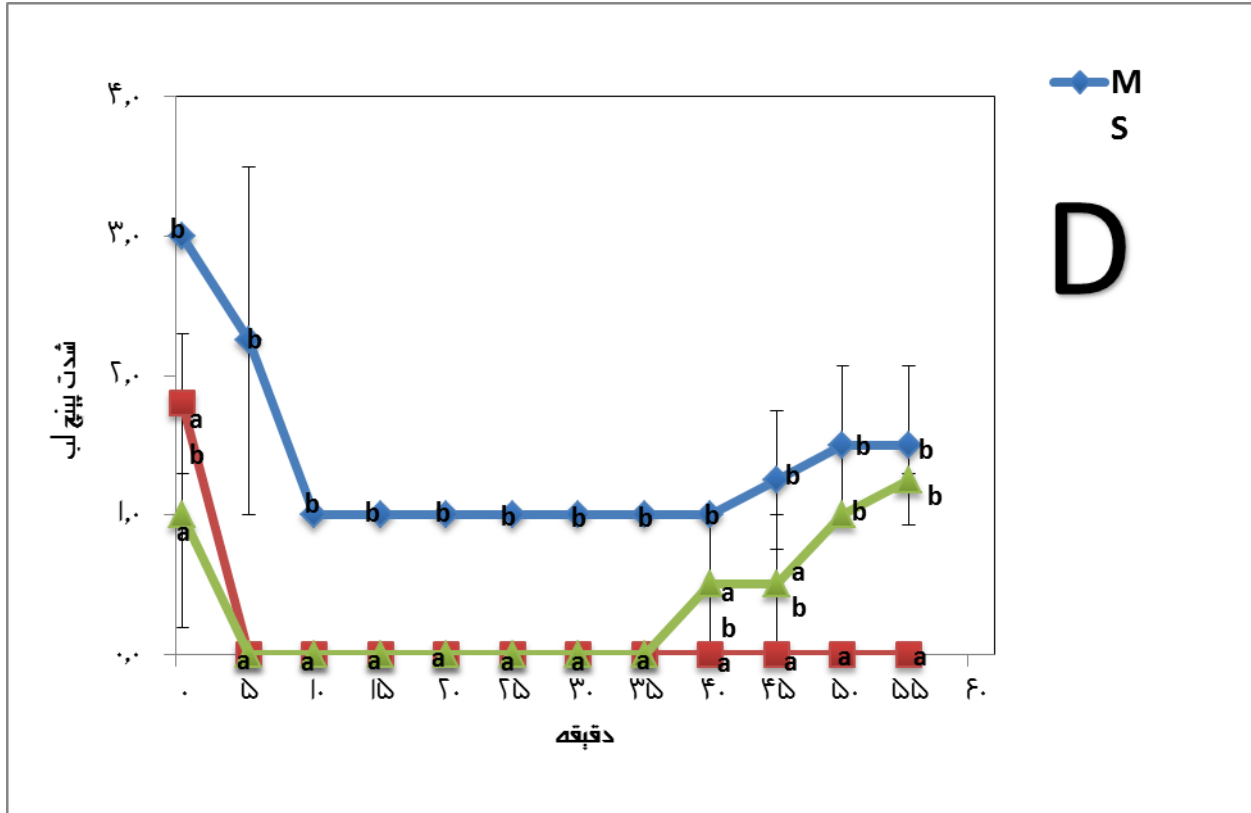
تعداد ضربان قلب (قسمت A) تعداد تنفس (قسمت B) و درجه حرارت بدن (قسمت C) برای ۸ سر موش

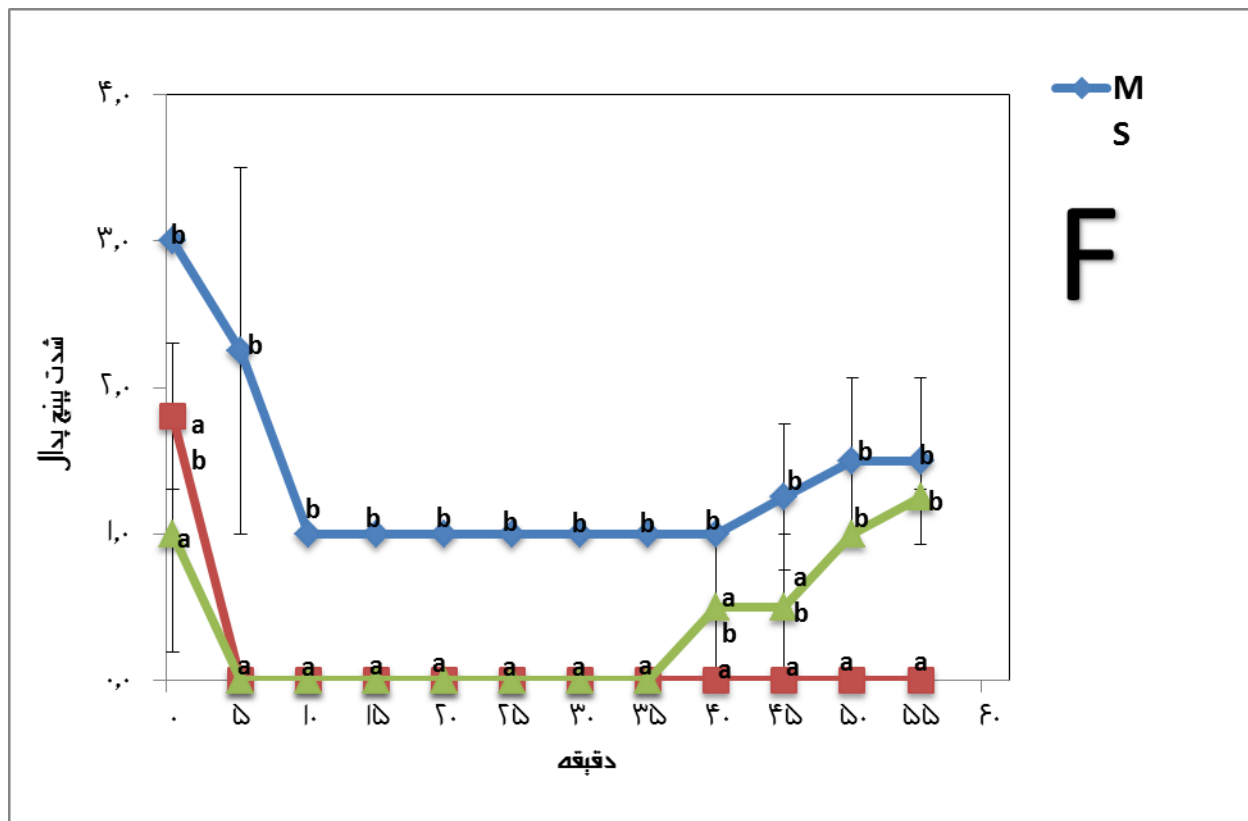
صحرائی نر در هر گروه

نتایج به شکل میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ می‌باشد.

ضعیف تر از گروه‌های دیگر سبب مهار پینچ های لب، دم و پدال گردید ($P < 0/05$) (نمودار شماره ۲- بخش E، D و F به ترتیب).

مقایسه تأثیر گروه‌های MC، T و MCT بر پینچ لب (Lip pinch)، پینچ دم (Tail pinch) و پینچ پدال (Pedal pinch) در رت نر نشان داد، گروه MC





نمودار شماره ۲: تأثیر اسانس مورد به تنهایی (MC) و گروه‌های تیوپنتال (T) و مورد- تیوپنتال (MCT) 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

نتایج به شکل میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ می‌باشد. در هر نمودار صفر به معنای عدم وجود رفلکس، ۱ به معنی وجود رفلکس با شدت کم، ۲ به معنای وجود رفلکس با شدت متوسط و ۳ به معنای وجود رفلکس با شدت زیاد و ۴ به معنای وجود رفلکس با شدت خیلی زیاد می‌باشد.

بحث:

خواب آوری خود را القاء می‌کند. در تأیید این مسئله ترکیباتی که سبب تقویت اثرات خواب‌آوری ناشی از پنتوباریتال می‌شوند اثرات خود را با وساطت کانال یونی گابا- کلراید القاء می‌کنند (۲۳-۲۱).

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که اغلب داروهای بیهوش کننده سبب تضعیف فعالیت سیستم قلبی و عروقی و در دوزهای بالا باعث نارسایی و حتی ایست قلبی می‌شوند (۲۴). بنابراین در موارد بیهوشی دارویی که حداقل تضعیف را بر روی سیستم قلبی و عروقی اعمال کند، هنوز در اولویت می‌باشد. در همین راستا، نتایج نشان داد که با اینکه تفاوت معنی‌داری در تعداد

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اسانس مورد (*Myrtus communis*) از خاصیت آرام بخشی و خواب‌آوری برخوردار بوده؛ ولی به‌تنهایی سبب القای بیهوشی جراحی نمی‌شود. در تأیید یافته‌های ما، مطالعات قبلی خواص آرام بخشی و خواب‌آوری مورد را گزارش نموده‌اند (۱۵، ۱۸). علاوه بر این، در مطالعه مشابهی نشان داده‌اند که اسانس مورد به‌تنهایی سبب القای خواب نشده ولی همسو با یافته‌های ما گزارش نموده‌اند که مورد سبب تقویت اثرات خواب‌آوری پنتوباریتال در مصرف توأم با آن می‌شود (۱۵). با توجه به این یافته‌ها احتمالاً اسانس مورد با مکانیسم گابا ارژیک اثرات آرام بخشی و

البته با توجه به نتایج مطالعه حاضر و عدم استفاده از آنتاگونیست های مختلف مثل فلومازنیل (که آنتاگونیست گیرنده گابا می باشد) نمی توان مکانیسم دقیق آرام بخشی، خواب آوری و پیش بیهوشی مورد را مشخص نمود. ولی با این حال، در بررسی GC/MS، بیشترین ترکیبات مورد را آلفا پینن و به دنبال آن ۱ و ۸ سینئول، لینالول ال، آلفا ترپینول، لینالیل استات، فنول-۲ متوکسی-۳ (۲- پروپینولیل)، ۲ و ۶ اوکتادین-۱-اول-۳ و ۷ دی متیل استات، ۴ و ۶ دی اتیل-۲- متوکسی پیرمیدین، ۲- کارن، ترانس کاربوفیلین، آلفا هومولون و بنزن- متیل-۴ (۱ متیل اتیل) تشکیل می دهند. همسو با نتایج آنالیز ما، گزارش نموده اند که آلفا پینن (α -Pinene) مهم ترین ترکیب موجود در اسانس مورد می باشد (۲۶).

آلفا پینن از دسته مونوترپن ها می باشد. البته به غیر از این، مونوترپن های دیگری نیز همچون بتا پینن (به مقدار جزئی)، آلفا ترپینول (α -Terpineol)، لینالول و حتی با توجه به بعضی منابع لیمونن نیز یافت می شود (۲۷). مطالعات قبلی خواص ضد درد آلفا پینن را گزارش نموده اند (۲۸). علاوه بر این، همسو با یافته های ما نشان داده اند که آلفا پینن موجود در روغن درخت کاج (Pine tree oil) با مکانیسم گیرنده های GBAAA بنزودیازپینی سبب افزایش عمیق ترین مرحله خواب یا همان خواب مرحله حرکات غیر سریع چشم یا همان مرحله non-REM (Non-Rapid eye movement) می شود. در تأیید این یافته ها اثرات خواب آوری آلفا پینن به طور کامل و توسط فلومازنیل بلوکه شده است (۲۹). علاوه بر این، مطالعات خواص ضد اضطراب آلفا پینن را نیز گزارش نموده اند (۳۰).

لینالول (Linalool) در مطالعات حیوانی اثرات ضد تشنج و آرام بخش و در مطالعات انسانی اثرات ضد اضطراب و آرام بخش را نشان داده است. سایر مونوترپن ها همچون لیمونن (Limonene) و میرسن (Mircene) نیز اثرات آرام بخش و شلی عضلات را نشان داده اند. البته با اینکه در این بررسی اثرات شلی

ضربان قلب سه گروه دیده نشد؛ ولی تعداد ضربان قلب گروه MCT در مقایسه با گروه T افزایش یافت. این مسئله دال بر اثرات مفید این اسانس بر روی سیستم قلبی و عروقی می باشد. موافق با یافته های ما، مطالعات خاصیت کاردیوتونیک (مقوی قلب) اسانس یا عصاره حاصل از مورد را گزارش نموده اند (۲۵).

فعالیت دستگاه تنفس یا به عبارتی تعداد تنفس حیوان از جمله پارامترهای مهم دیگر در حین بیهوشی جراحی می باشد. اکثر داروهای بیهوش کننده باعث تضعیف عملکرد سیستم تنفسی می شوند (۲۴). چون تضعیف سیستم تنفسی سبب هیپوکسی و افزایش غلظت دی اکسید کربن و به دنبال آن ایست تنفسی در حیوان می شود. البته در مقایسه با گروه T، تعداد تنفس گروه MCT به طور جزئی کاهش یافت.

حیوانات آزمایشگاهی (از جمله رت) به دلیل جثه کوچک بدنی و بالا بودن سطح بدن نسبت به حجم آن، بیشتر دچار هیپوترمی (کاهش درجه حرارت بدن) می شوند. هیپوترمی یکی دیگر از علل اصلی مرگ و میر در حین بیهوشی در جوندگان می باشد. لذا بهتر است در حین جراحی، داروی بیهوش کننده حداقل افت درجه حرارت را به همراه داشته باشد (۲۴). نتایج همچنین نشان داد که مورد به طور جزئی سبب کاهش درجه حرارت بدن می شود.

جهت ارزیابی عمق بیهوشی و اطمینان از بی دردی کافی در حین جراحی از واکنش های مختلف حیوان از جمله فشردن لب، پنجه پای عقب و دم حیوان استفاده می شود (۲۴). نتایج نشان داد که گروه T ضعیف تر از دو گروه دیگر سبب مهار هر سه رفلکس (لب، دم و پدال) می شود. این یافته با نتایج مطالعات قبلی که دال بر خاصیت ضد دردی ضعیف تیوپنتال سدیم می باشد، کاملاً همخوانی دارد (۳، ۲). ولی مصرف توأم مورد با تیوپنتال سبب تقویت اثرات ضد دردی آن گردید. همسو با یافته های ما، مطالعات اثرات ضد دردی و ضدالتهابی مورد را گزارش نموده اند (۱۴).

بنابراین از جمله نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی اثرات پیش بیهوشی و تقویت‌کننده اثر اسانس مورد برای اولین بار و از سویی از نقاط ضعف آن عدم تعیین مکانیسم دقیق پیش بیهوشی این اسانس (با استفاده از آنتاگونیست های گابا ارژیک) و بررسی تک‌تک مواد موثره آن اشاره نمود. بر این اساس در مطالعات آتی بررسی تأثیر این اسانس بر روی کیفیت و کمیت بیهوشی ناشی از سایر داروهای بیهوش کننده (مثل کتامین) و تعیین مکانیسم دقیق آن پیشنهاد می‌گردد.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر احتمالاً مونوترین ها (به‌ویژه آلفا پینن) و ترپنوئیدهای (به‌ویژه ۱ و ۸ سینئول) موجود در ساختمان مورد با مکانیسم گابا ارژیک مسئول اثرات پیش بیهوشی و آرام بخشی آن می‌باشند. علاوه بر این، همسو با یافته‌های دیگران خود اسانس به‌تنهایی سبب القای بیهوشی نشده ولی سبب تقویت اثر بیهوش کنندگی تیوپنتال سدیم گردید. البته جهت تعیین کارایی این ترکیب در بیهوشی انسان نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی خانم فاطمه یوسفی با کد ۲۲۵۱۰۳۰۳۹۴۲۰۰۸ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران در سال ۱۳۹۶ انجام شده است. نویسندگان مقاله از شرکت داروسازی گیاه اسانس گرگان (دکتر سلیمانی) به خاطر تهیه و تحویل اسانس مورد تشکر و قدردانی می‌کنند.

عضلانی اسانس مورد را بررسی نمودیم ولی در بررسی ظاهری حیوان اثرات شلی عضلانی آن کاملاً مشهود بود. البته این امر خود نیاز به آزمون‌های مختلف و بیشتری (همچون آزمون میله بارفیکس یا Traction test) می‌باشد. این یافته با مطالعات دیگر که اثر شلی عضلانی اسانس مورد را گزارش نموده اند، کاملاً هم‌خوانی دارد. همسو با یافته‌های ما، مطالعات بر این باورند که احتمالاً این مونوترین ها مسئول اثرات شلی عضلانی اسانس مورد می‌باشند (۱۵).

در ساختمان مورد ۱ و ۸ سینئول (1,8-Cineole) نیز به مقدار زیادی یافت می‌شود. ۱ و ۸ سینئول از دسته ترپنوئیدها می‌باشد. مطالعات قبلی اثرات فارماکولوژیک متعددی همچون اثرات ضد درد، ضدالتهاب، بیهوش کنندگی، شل کننده عضلانی و مهارکننده پتانسیل عمل (ناشی از ورود یون‌های سدیم) ۱ و ۸ سینئول را گزارش نموده اند (۳۳-۳۰)؛ بنابراین بخشی از اثرات آرام بخشی و حتی کرختی ناشی از اسانس مورد را می‌توان به ۱ و ۸ سینئول موجود در آن ربط داد.

علاوه بر این‌ها، ترکیبات دیگری نیز در ساختمان اسانس مورد به‌طور جزئی یافت شدند که جهت تعیین نقش تک‌تک آن‌ها نیاز به تحقیقات مجزای بیشتری می‌باشد. همچنین، جهت تعیین مکانیسم دقیق پیش بیهوشی و خاصیت خواب‌آوری اسانس مورد نیز به مطالعات بیشتری نیاز بوده ولی با توجه به نتایج مطالعه حاضر و با استناد به یافته‌های مطالعات قبلی مبنی بر تقویت اثرات خواب‌آوری پنتوباریتال سدیم، احتمالاً اسانس مورد با مکانیسم گابا ارژیک اثرات خواب‌آوری خود را القاء می‌کند (۱۵، ۱۸).

منابع:

1. Buitrago S, Martin TE, Tetens-Woodring J, Belicha-Villanueva A, Wilding GE. Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/ c mice. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2008; 47(1): 11-7.
2. Srishti K, Lalita M, Ashish B. A study of pharmacokinetics of sodium thiopental in rats by histological examination of kidney and heart. Res J Pharmaceutic Sci. 2012; 1(2): 1-6.

3. Meyer RE, Richard E, Fish RE. Anesthesia and analgesia in laboratory animals. 2 nd ed Massachusetts: Elsevier inc; 2008.
4. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B. Propofol- not thiopental or etomidate- with remifentanyl provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth*. 2003; 50(2): 108-15.
5. Yang CX, Xu TL. Thiopental inhibits glycine receptor function in acutely dissociated rat spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett*. 2006; 397(3): 196-200.
6. Abbasi Maleki S, Farahpour M, 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); 2012.
7. Abdiazar H, Abbasimaleki S. Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with *Citrus aurantium* L. essential oil in male Rat. *Bull Env Pharmacol Life Sci*. 2014; 3: 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): 1463-9.
9. Monadi A, Rezaie A. Evaluation of sedative and pre-anesthetic effects of *Viola odorata* Linn. extract compared with diazepam in rats. *Bull Environ Pharmacol Life Sci*. 2013; 2(7): 125-31.
10. Rezaei A, Zadehatah B, Pashazadeh M. Investigating sedative, preanaesthetic and anti-anxiety effects of herbal extract of cannabis sativa in comparison with diazepam in rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2014; 22(1): 912-9.
11. Bome Amirhajlo A, Abbasi-Maleki S. The comparison of anesthesia induced by combination of ethanolic extract of *Valeriana officinalis* and ketamine with diazepam and ketamine in male rats. *J Fasa Univ Med Sci*. 2015; 7(2):275-82.
12. Tolabi M, Abbasi-Maleki S. Comparison of the anesthesia with concurrent use of Mentha piperita essential oil-ketamine with diazepam-ketamine in male rat. 1st International Conference on Medicine, Public Health and Biological Sciences (MPHBS). Tehran, Iran; 2016.
13. Salehi-Surmaghi MH. Medicinal plants and phytotherapy. 3rd ed. Tehran: Donyay Taghzieh Press; 2010.
14. Hosseinzadeh H, Khoshdel M, Ghorbani M. Antinociceptive, anti-inflammatory effects and acute toxicity of aqueous and ethanolic extracts of *Myrtus communis* L. aerial parts in mice. *J Acupunct Meridian Stud*. 2011; 4(4): 242-7.
15. Birhanie MW, Walle B, Rebba K. Hypnotic effect of the essential oil from the leaves of *Myrtus communis* on mice. *Nat Sci Sleep*. 2016; 8: 267-75.
16. Blumenthal D, Brunton LL, Buxton IL, Parker KL. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. USA: McGraw-Hill Professional; 2008.
17. Hsu WH. Handbook of veterinary pharmacology: USA: John Wiley and Sons; 2008.
18. Walle M, Walle B, Zerihun L, Makonnen E. Sedative-hypnotic like effect of the essential oil from the leaves of *Myrtus communis* on mice. *Am J Biomed Life Sci*. 2014; 4(2): 70-7.
19. Al Hashmi LS, Hossain MA, Weli AM, Al-Riyami Q, AlSabahi 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.
20. Hajjigharamani S, Vesal N. Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anaesthesia in adult male rats. *J Vet Res*. 2007; 8(2): 106-15.
21. Nelson L, Guo T, Lu J, Saper C, Franks N, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA A receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat neurosci*. 2002; 5(10): 979.
22. Dennis S, Charney S, John M, Adron H. Hypnotics and sedatives. In: Goodman LS, Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2006:401-29.

23. Hall RI, Schwieger IM, Hug Jr C. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. *Anesthesiology*. 1988; 68(6): 862-6.
24. Vesal N. Laboratory animal anesthesia. 1th ed. Shiraz: Malek soleiman Pub; 2004.
25. Zarshenas MM, Jamshidi S, Zargaran A. Cardiovascular aspects of geriatric medicines in traditional Persian medicine: A review of phytochemistry and pharmacology. *Phytomedicine*. 2016; 23(11): 1182-9.
26. Yadegarinia D, Gachkar L, Rezaei MB, Taghizadeh M, Astaneh SA, Rasooli I. Biochemical activities of Iranian *Mentha piperita* L. and *Myrtus communis* L. essential oils. *Phytochemistry*. 2006; 67(12): 1249-55.
27. Kumar RS, Sundram RS, Sivakumar P, Nethaji R, Senthil V, Murthy NV, et al. CNS activity of the methanol extracts of *Careya arborea* in experimental animal model. *Bangladesh J Pharmacol*. 2008; 3(1): 36-43.
28. Him A, Ozbek H, Turel I, Oner AC. Antinociceptive activity of α -pinene and fenchone. *Pharmacologyonline*. 2008; 3: 363-9.
29. Yang H, Woo J, Pae AN, Um MY, Cho N-C, Park KD, et al. α -Pinene, a major constituent of pine tree oils, enhances non-rapid eye movement sleep in mice through GABAA-benzodiazepine receptors. *Mol Pharmacol*. 2016; 90(5): 530-9.
30. Satou T, Kasuya H, Maeda K, Koike K. Daily Inhalation of α -Pinene in Mice: Effects on Behavior and Organ Accumulation. *Phytother Res*. 2014; 28(9): 1284-7.
31. Santos F, Rao V. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1, 8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res*. 2000; 14(4): 240-4.
32. Ferreira-da-Silva FW, Da Silva-Alves KS, Alves-Fernandes TA, Coelho-de-Souza AN, Leal-Cardoso JH. Effects of 1, 8-cineole on Na⁺ currents of dissociated superior cervical ganglia neurons. *Neurosci Lett*. 2015; 595: 45-9.
33. Lahlou S, Figueiredo AF, Magalhães PJC, Leal-Cardoso JH. Cardiovascular effects of 1, 8-cineole, a terpenoid oxide present in many plant essential oils, in normotensive rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(12): 1125-31.

The phytochemical and anesthesia effects of *Myrtus communis* essential oil co-administration with thiopental in male rat

Yousefi F¹, Abbasi-Maleki S^{2*}, Najafi Zadeh P³

¹Pharmacology and Toxicology Dept., Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran; ²Pharmacology and Toxicology Dept., Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, I.R. Iran; ³Pharmacology Dept., Iran University of Medical Science, Tehran, I.R. Iran

Received: 7/Jun/2017

Accepted: 7/10/2017

Background and aims: *Myrtus communis* has certain effects including anti-anxiety, analgesic, anti-inflammatory and hypnotic. The aim of this study was to investigate the phytochemical and anesthesia effects of *M. communis* essential oil co-administration with thiopental in male rat were investigated.

Methods: In this experimental study, 24 male rats were randomly divided to three groups of 8 each, consisting of *M. communis* (MC) (500 mg/kg), thiopental (T) (40 mg/kg), and *M. communis* + thiopental (MCT) (500 and 40 mg/kg, respectively). Duration of induction and Surgical Anesthesia (SA), walking time, heart rate, respiratory rate, temperature and depth of anesthesia (by withdrawal reflexes) were measured from 0 to 55 minutes.

Results: MC could not induce SA. T induced anesthesia had group insignificantly faster than MCT ($P>0.05$). Duration of anesthesia in T group was shorter and recovery was faster compared to MCT group ($P<0.05$). All groups had the same heart rate ($P>0.05$). The respiratory rate and temperature (between 30 to 55 mints) in MCT group had a significant decrease compared with the other groups ($P<0.05$). MC inhibited lip, tail and pedal pinches more weakly than T and MC ($P<0.05$).

Conclusion: MC essential oil potentiates duration of T-induced anesthesia. With respect to pharmacological effects, MC could be used as a preanesthetic agent with T. Besides. More studies are needed to determine their efficacy to induce anesthesia in human.

Keywords: *Myrtus communis* essential oil, Thiopental, General anesthesia, GABAergic system.

Cite this article as: Yousefi F, Abbasi-Maleki S, Najafi Zadeh P. The phytochemical and anesthesia effects of *Myrtus communis* essential oil co-administration with thiopental in male rat. J Shahrekord Univ Med Sci. 2018; 20(4): 87-99.

***Corresponding author:**

Pharmacology and Toxicology Dept., Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, I.R. Iran.
Tel: 00989141130054, E-mail: s.abbasi@iaurmia.ac.ir