بررسی اثر مصرف توام عصاره هیدرو الکلی رازک (*Humulus lupulus* L.) و کتامین بر پارا متر های بیهوشی در موش صحرایی نر

محمد یار محمد پورینه خلخال[۱]، سعید عباسی ملکی[۲*]، اعظم بختیاریان[۳]

۱) گروه فارماکولوژی و سم شناسی،واحد علوم داروئی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲) گروه فارماکولوژی و سم شناسی ، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

۳) گروه فارماکولوژی ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران ، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۴ تاریخ پذیرش:۹۶/۶/۲۲

چکیده

مقدمه: مطالعات قبلی اثرات آرام بخش، خواب آور، ضد اضطراب و پیش بیهوشی رازک را مشخص نموده اند. در این مطالعه اثر مصرف توام عصاره رازک و کتامین بر پارا متر های بیهوشی در موش صحرایی نر بررسی گردید.

مواد و روش ها: ۳۲ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شده و سپس حیوانات به شکل داخل صفاقی رازک(HL) (۱۰۰mg/kg)، کتامین (K) (۵۰mg/kg)، رازک – کتامین (HLK) (۱۰۰ mg/kg و ۵۰ به ترتیب) و دیازپام – کتامین (DK) (۲/۵ mg/kg و ۵۰ به ترتیب) را دریافت نمودند. زمان القاء ، زمان بیهوشی جراحی، زمان راه رفتن، تعداد ضربان قلب و تنفس، درجه حرارت بدن و رفلکس های ویتدراوال (پینچ های لب ، دم و پنجه پای عقب) ثبت گردیدند.

یافته های پژوهش: گروه HL سبب القای بیهوشی نگردید. زمان القاء ، بیهوشی جراحی ، زمان راه رفتن و حتی رفلکس های ویتدراوال دو گروه HLK و DK شبیه هم بود (P >۰/۰۵). گروه K در مقایسه با دو گروه دیگر، از القای دیر تر و طول بیهوشی کوتاه تری بر خوردار بود (P<۰/۰۵). تعداد ضربان قلب و تنفس گروه HLK در مقایسه با گروه DK افزایش یافت (P<۰/۰۵). درجه حرارت گروه HLK در مقایسه با گروه DK بیش تر بود (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری: بیهوشی گروه HLK شبیه گروه DK بوده و احتمالاً ترکیبات موجود در رازک با مکانیسم گابارژیک مسئول اثرات پیش بیهوشی آن می باشد. با این حال، مطالعات بیش تری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز می باشد.

واژه های کلیدی: رازک، عصاره هیدرو الکلی، کتامین، سیستم گابارژیک، بیهوشی، موش صحرایی

* **نویسنده مسئول** : گروه فارماکولوژی و سم شناسی ، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

Copyright © 2017 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

مقدمه

بیهوشی از دست دادن حس هایی بوده که سبب انجام اعمال جراحی و درمانی بدون احساس درد در فرد و یا حیوان می شود. استفاده از دارو های پیش بیهوشی قبل از اعمال جراحی سبب کاهش اضطراب، درد و مقدار نیاز به داروی اصلی در حین جراحی می شود (۱). در همین راستا، دیازپام از دسته دارو های آرام بخش و خواب آور دسته بنزو دیازپینی بوده که به دلیل متابولیزاسیون کند؛ از دوام اثر بیش تری بر خوردار می باشد. علاوه بر این، دیازپام در مقایسه با سایر دارو های هم دسته خود کم تر باعث تضعیف فعالیت سیستم قلبی و عروقی شده و سبب بروز اثرات ضد تشنجی، شل کنندگی عضلانی و فراموشی در افراد بیهوش می گردد (۲).

کتامین از دارو های دسته سیکلو هگزیل آمین و آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده ان- متیل- دی آسپارتیک اسید (N-Methyl-D-aspartic acid;NMDA) بوده و سبب ایجاد فراموشی، بی دردی، انفکاک از محیط و بی حرکتی می شود (۳). از کتامین معمولاً به علت (طول) بیهوشی کوتاه مدت، فقدان اثر شل کننده عضلانی و از سوئی به دلیل احتمال بروز تشنج و صرع به تنهایی استفاده نمی کنند. بنا بر این، اغلب از آن به صورت ترکیب با دارو های دیگر استفاده می شود. مثلاً کتامین به همراه دسته دارو های زیادی هم چون بنزو دیازپین ها (مثل دیازپام) و آگونیست های گیرنده های α_2 (مثل زایلازین) به کار برده می شو د(۳).

امروزه علاوه بر دارو های شیمیایی معمول، از برخی از دارو های گیاهی دیگر نیز به عنوان یک داروی پیش بیهوشی و جایگزینی به جای آن ها و به همراه کتامین استفاده می شود. دارو های گیاهی از عوارض کمتر و قابل تحمل تری در مقایسه با دارو های شیمیایی (مثل دیازپام و زایلازین) بر خوردار می باشند. از جمله این گیاهان که به عنوان داروهای آرام بخش، خواب آور و به عنوان یک ترکیب پیش بیهوشی استفاده می شود؛ می توان به عصاره ها و یا اسانس های گیاهانی هم چون گل سرخ، بهار نارنج، شاه دانه، روغن بنفشه، اسطوخودوس و رازک اشاره نمود (۹-۴).

رازک با نام علمی (HL).*Humulus lupulus* L گیاهی علفی، چند ساله و بالا رونده می باشد. این گیاه ۲ پایه بوده و اعضای آن پوشیده از تار های خشن است. از جمله ترکیبات موجود در رازک می توان به مواد تلخ از جمله آسیل فلورو گلوسیدهای موجود در رزین، اسانس به میزان ۰/۳ تا ۱ درصد که حاوی میرسن، لینالول، فارنزن و کاریو فیلن است، تانن به میزان ۲ تا ۴ درصد، فلاونوئید و مقدار کمی فنل کربو کسیلیک اسید از جمله اسید فرولیک و اسید کلروژن اشاره نمود. رازک دارای اثر آرام بخش می باشد، به خصوص هنگامی که همراه با آرام بخش های دیگر گیاهی مصرف می شود. هم چنین در بدخوابی عصبی و موارد استرس استفاده می شود(۱۲-۱۰). علاوه بر این، شیشه گر و همکاران در بررسی خود اثرات پیش بیهوشی و ضد اضطراب عصاره رازک را گزارش نموده اند (۱۳). با این پیشینه و با توجه به خواص بیولوژیک و فارماکو لوژیک مختلف رازک (از جمله خواص آرام بخشی، ضد اضطراب و به ویژه خاصیت پیش بیهوشی آن) و از سویی نبود مطالعه ای بر روی مصرف توام آن با کتامین؛ این مطالعه طراحی شد تا به بررسی اثر مصرف توام عصاره هیدرو الکلی رازک با کتامین بر روی پارامتر های بیهوشی در موش صحرائی نر بپردازد.

مواد و روش ها

حیوانات : در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (موسسه واکسن و سرم سازی رازی ، ایران) با میانگین وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های جدا گانه و در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی گراد و دوره منظم ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی نگه داری شدند. در این مدت آب و غذای کافی (به استثناء ۱۲ ساعت قبل آزمایش جهت off feed نمودن حیوان قبل جراحی) در اختیار آن ها قرار گرفته و از هر حیوان تنها یکبار استفاده شد. در این مطالعه، تمام اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

نگه داری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردیدند.

دار وها و عصاره مصرفی: در این تحقیق از آمپول دیازپام هیدرو کلراید ساخت شرکت دارو پخش ایران (Darou Pakhsh,Iran) و ویال کتامین هیدرو کلراید ساخت شرکت آفلاسان هلند (Aflasan, Netherlands) استفاده شد. عصاره هیدرو الکلی رازک به شکل آماده از شرکت دارو سازی گیاه اسانس دکتر سلیمانی (گرگان، ایران) تهیه گردید. جهت انجام کار، مقدار معینی از عصاره در دستگاه روتاری (۴۰ درجه سانتی گراد) جهت حذف حلال الکلی قرار داده شد. جهت حل نمودن عصاره از نرمال سالین ۰/۹ درصد استفاده شد. در این مطالعه تمام دارو ها و عصاره ها به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱ میلی لیتر بر کیلو گرم به موش ها تزریق شدند.

گروه بندی و طراحی تجربی : در این مطالعه حیوانات بر اساس جدول ۱ و به طور کاملاً تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم بندی شدند. البته در این بررسی نحوه تجویز و تمامی دوز های انتخابی عصاره و دارو ها بر اساس مقالات و مطالعات قبلی بودند (۱۵-۶،۱۳).

پار امتر های بیهوشی: در این مطالعه بعد از دست دادن رفلکس رایتینگ (Righting) موش ها به پشت و بر روی تشک خوابانده شدند. برای ثبت تعداد ضربان قلب از دستگاه الکترو کاردیوگرام (Cardio Touch، ساخت شرکت بیونت ژاپن) (لید I با استفاده از سرسوزن الکترود هیپو درمیک و با سرعت ۵۰ میلی متر در ثانیه تنظیم گردید) استفاده شد. بدین منظور تعداد ضربان در بلوک های ۵ دقیقه ای از دقیقه ۵ تا ۶۰ آزمایش تا برگشت رفلکس رایتینگ ثبت گردید. درجه حرارت مقعدی توسط دماسنج دیجیتال و با فرو بردن دماسنج به مقعد (حداقل ۳ سانتی متر)، ۵ دقیقه بعد تزریقات ثبت گردید. جهت جلوگیری از افت بیش از حد درجه حرارت بدن (هیپو ترمی شدید) در حین آزمایش و تثبیت آن در ۳۷ الی ۳۸ درجه سانتیگراد از تشک برقی در زیر حیوان استفاده شد. تعداد تنفس با مشاهده مستقیم و شمارش حرکات سینه ای توسط کانتر ثبت گردید. در این مطالعه جهت جلوگیری از خشک شدن قرنیه موش ها هر از چند گاهی محلول نرمال سالین استریل (۰/۹ درصد) به چشم آن ها چکانده شد. عمق بیهوشی توسط رفلکس های ویتدراوال (ویتدراوال لب، دم و پدال) کنترل و ثبت گردید. رفلکس های ویتدراوال با نیشگون گرفتن بخش پنجه پای عقب (پدال)، لب پایین (توسط فورسپس های پلاستیکی) یا بخش دیستال دم (با انگشت شصت و سبابه) در هر ۵ دقیقه بعد از دست دادن رفلکس رایتینگ و تا برگشت رفلکس ها ثبت گردید. پاسخ ها با درجه بندی صفر تا ۴ ثبت گردیدند. به طوری که صفر به معنای عدم وجود رفلکس، یک به معنی وجود رفلکس با شدت کم، دو به معنای وجود رفلکس با شدت متوسط و سه به معنای وجود رفلکس با شدت زیاد و چهار به معنای وجود رفلکس با شدت خیلی زیاد می باشد. در این مطالعه تمام رفلکس ها توسط یک فرد که هیچ آگهی به گروه های مورد مطالعه نداشت، ثبت گردید. علاوه بر این، مدت زمان القاء یا Induction time (مدت زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ)، طول مدت بیهوشی جراحی یا SA (مدت زمان از دست دادن رفلکس ویتدراوال پدال) و زمان راه رفتن یا Walking time (مدت زمان از دست دادن رفلکس رایتینگ تا راه رفتن) نیز ثبت گردیدند (۱۶). بر این اساس، معیار ورود به مطالعه از دست دادن رفلکس رایتینگ(عدم توانایی برگشتن حیوان به سطح شکمی پس از خواباندن به پشت پس از ۶۰ ثانیه) و خروج از آن مدت زمان راه رفتن(یا همان برگشت از بیهوشی) در نظر گرفته شد.

روش آنالیز آماری : بعد از انجام آزمایشات ابتدا از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای ارزیابی توزیع نرمال داده های کمی (مثل تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و درجه حرات بدن) استفاده گردید. همچنین همگنی واریانس ها توسط آزمون لوین مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در مرحله بعد برای داده هایی با توزیع نرمال از آنالیز واریانس یکطرفه و به دنبال آن تست تکمیلی توکی، و جهت آنالیز داده های مربوط به درد از آزمون کروسکال- والیس استفاده شد. در این مطالعه داده ها به صورت میانگین± انحراف معیار بیان شده و در هر مورد نیز $P<۰/۰۵$ معنی دار تلقی گردید.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

جهت آنالیز آماری نیز از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ استفاده شد.

یافته های پژوهش

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گروه HL به تنهایی سبب القای بیهوشی نگردید. ولی گروه HLK (۰/۵۷ ± ۲/۵) مشابه گروه DK (۰/۴۴ ± ۲/۲۰) سریعاً سبب القای بیهوشی جراحی گردید. با وجود این، بین این دو گروه تفاوت معنی داری دیده نشد (P> ۰/۰۵). گروه K نیز دیر تر از دو گروه دیگر سبب القای بیهوشی جراحی گردید (P<۰/۰۵). طول مدت بیهوشی جراحی گروه HLK (۰/۵۷ ±۵۲/۵) مشابه گروه DK (۰/۴۴ ± ۵۲/۰۸) بوده و تفاوت معنی داری بین آن ها دیده نشد (P>۰/۰۵). طول بیهوشی جراحی گروه K نیز از دو گروه دیگر کوتاه تر بود (P<۰/۰۵). زمان راه رفتن دو گروه HLK (۰/۵۷ ± ۲/۵) و DK (۰/۴۴ ± ۲/۲) نیز تفاوت معنی داری با هم نداشتند (P>۰/۰۵). ولی در گروه K به دلیل کوتاهی طول مدت بیهوشی؛ زمان راه رفتن حیوان سریع تر (۰/۸ ± ۹/۰۵) از دوگروه HLK وDK دیده شد (P<۰/۰۵).

نتایج نشان داد که تعداد ضربان قلب بین دو گروه HL وK در طی ۵۵ دقیقه (به جز دقایق ۴۰ تا ۵۵) شبیه هم بوده و تفاوت معنی داری با هم نداشتند (P>۰/۰۵). تعداد ضربان گروه HLK در مقایسه با گروه K (به جز دقایق ۵۰ و ۵۵) به طور معنی داری افزایش یافت (P<۰/۰۵). تعداد ضربان قلب گروه H و K نیز (بجز دقایق ۴۰ تا ۵۵) با هم تفاوت معنی داری نداشتند (P>۰/۰۵).

با توجه به یافته های مطالعه حاضر تعداد تنفس گروه HLK بیش تر از دو گروه K و DK بود (p<۰/۰۵). ولی بین دو گروه HLK و H تفاوت معنی داری دیده نشد (P>۰/۰۵).

نتایج نشان داد که درجه حرارت گروه HLK در مقایسه با گروه DK بیش تر بود (P<۰/۰۵). (نمودار۱) البته با این که درجه حرارت گروه HL بیشتر از دو گروه HLK و K بود؛ ولی تفاوت معنی داری با هم نداشتند (P>۰/۰۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گروه HL به طور معنی داری ضعیف تر از سه گروه دیگر سبب مهار پینچ های لب (قسمت D– نمودار ۲)، دم (قسمت E– نمودار ۲) و پنجه پای عقب یا پدال (قسمت F– نمودار ۲) گردید (P<۰/۰۵). ولی بین سه گروه HLK و DK و K (به جز دقایق ۴۵ تا ۵۵) تفاوت معنی داری از لحاظ مهار رفلکس های ویتدراوال (پینچ های لب ، دم و پنجه پای عقب) مشاهده نشد (P>۰/۰۵). از دقیقه ۴۵ به بعد تمام رفلکس های گروه K بدلیل برگشت حیوان از بیهوشی به حالت اول برگشتند (P<۰/۰۵).

جدول ۱- گروه بندی و طراحی تجربی

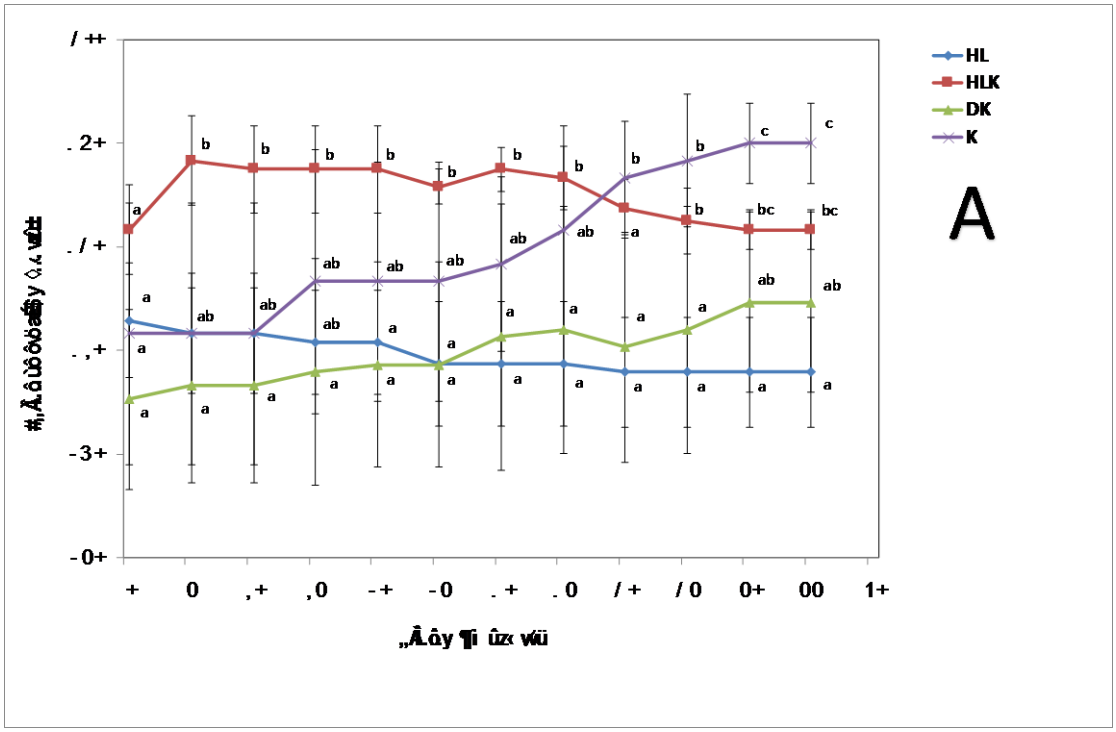
گروه	گروه های تحت درمان
۱	عصاره هیدرو الکلی رازک به تنهایی (HL) (۱۰۰mg/kg,i.p.)
۲	کتامین به تنهایی(K) (۵۰mg/kg,i.p.)
۳*	عصاره هیدرو الکلی رازک (۱۰۰mg/kg,i.p.) به همراه کتامین (۵۰mg/kg,i.p.)(HLK)
۴*	دیازپام (۲/۵mg/kg,i.p.) به همراه کتامین (۵۰mg/kg,i.p.)(DK)

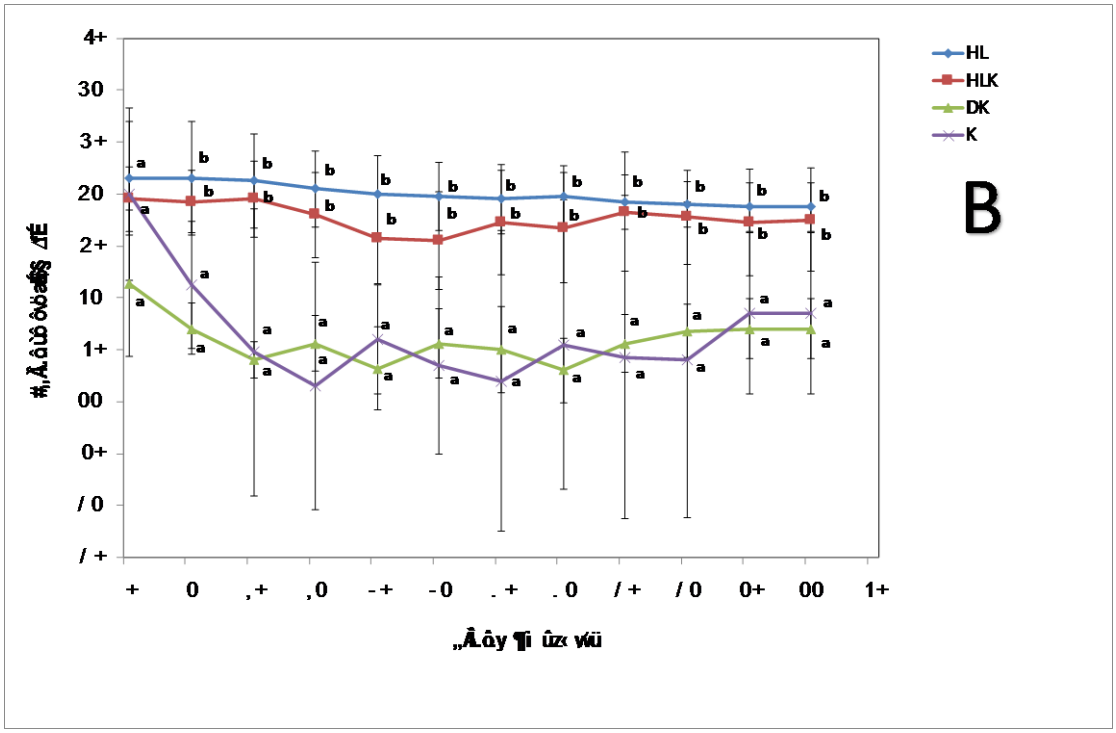
HL: *Humulus lupulus; K:* Ketamine; HLK: *Humulus lupulus* –ketamine; DK: Diazepam-ketamine

* در مصرف توام عصاره یا دارو ها، موش ها ابتدا ترکیب اول را به شکل داخل صفاقی دریافت نموده و بلا فاصله از طرف دیگر صفاق و با سرنگ دیگر داروی دوم را دریافت نمودند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

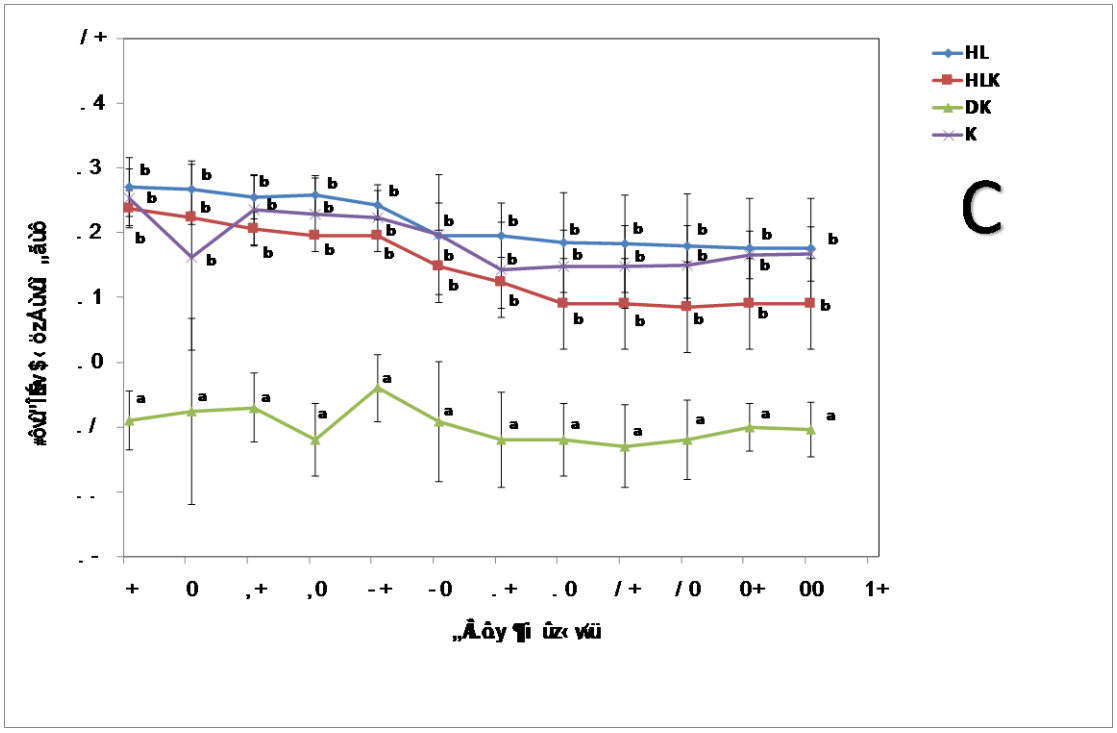
[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]



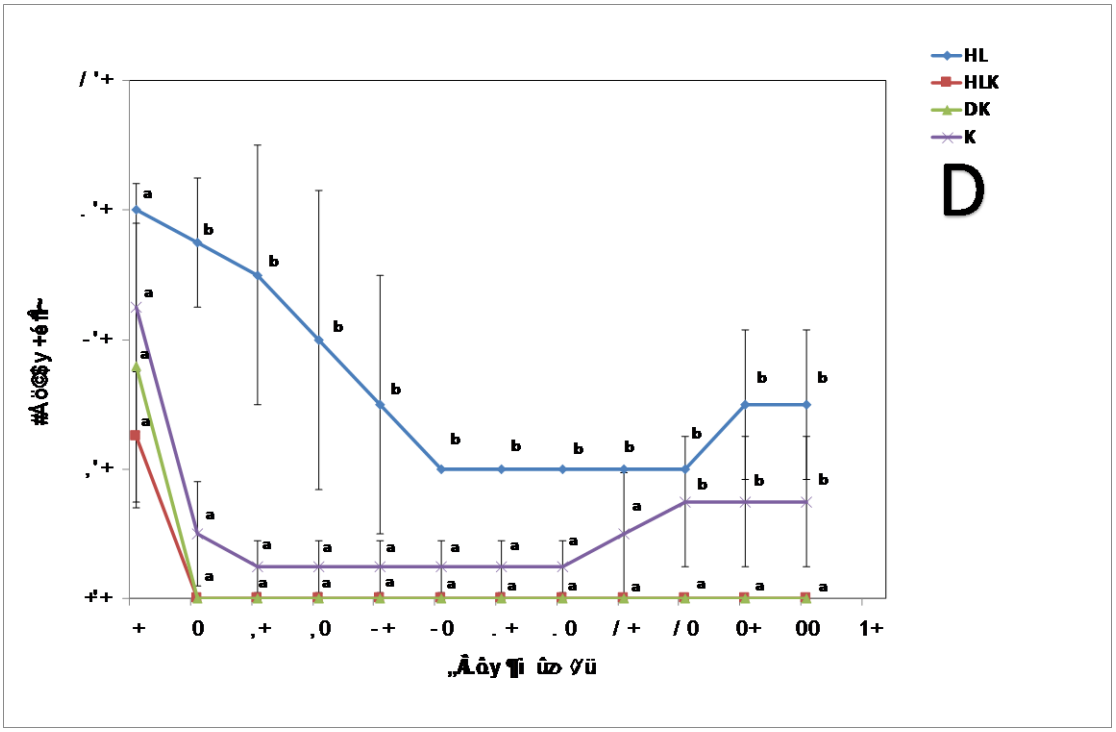


[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

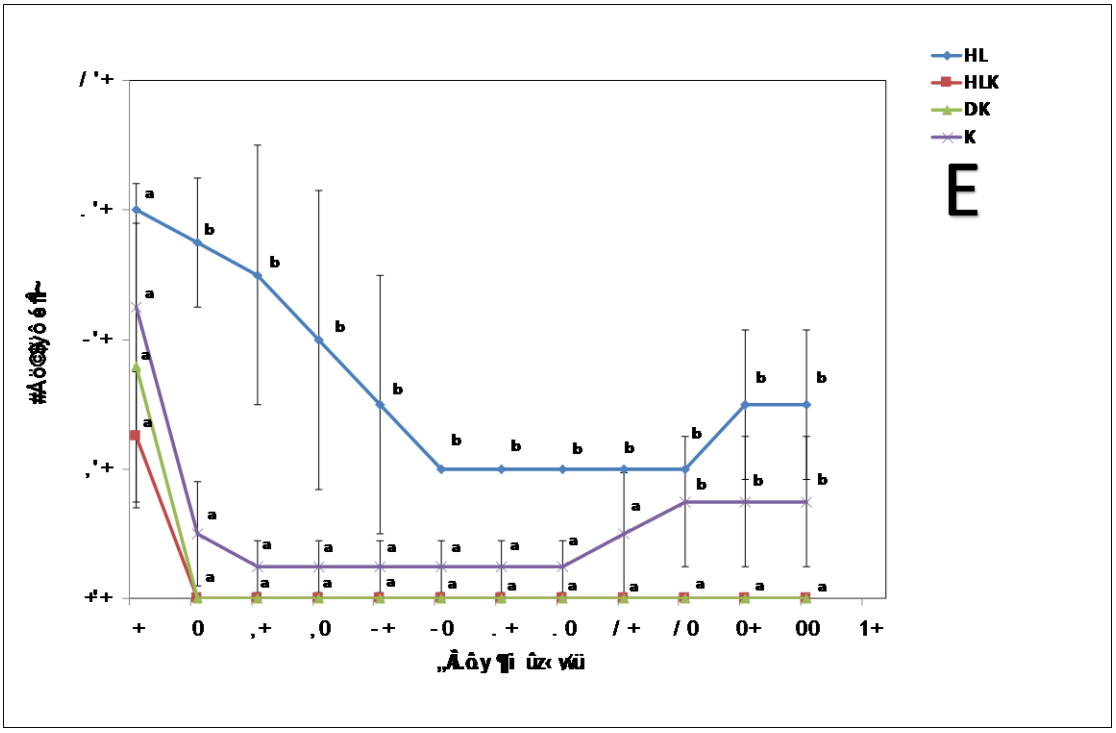


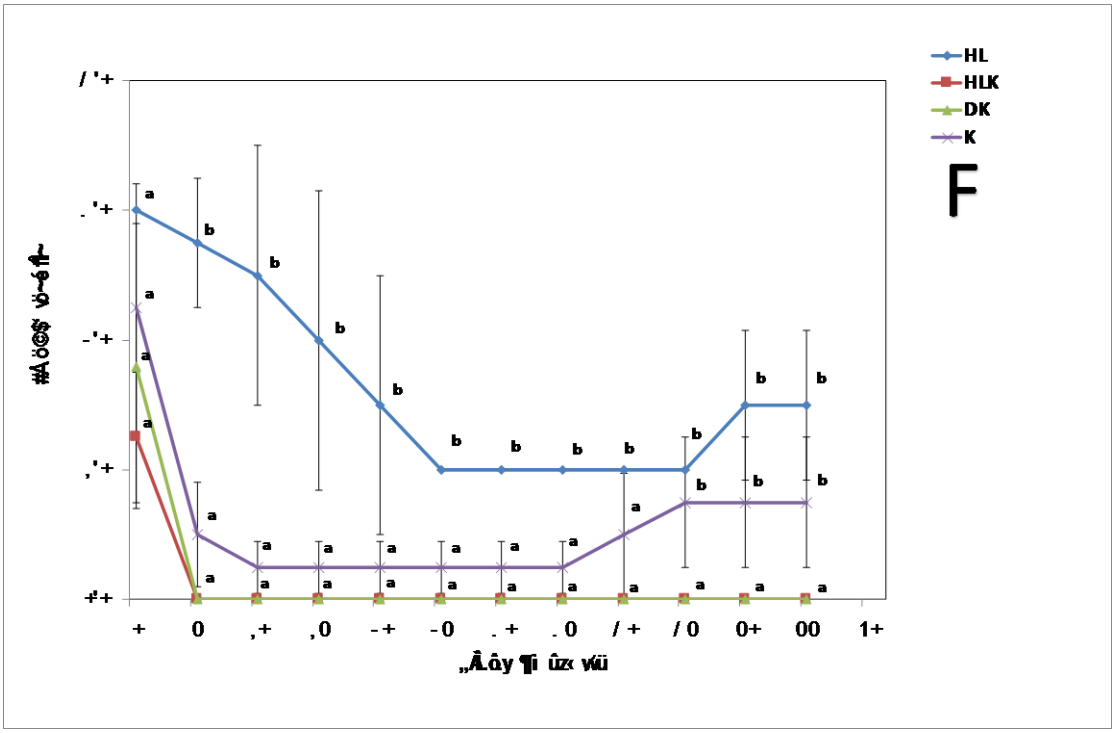
نمودار ۱- تاثیر عصاره هیدرو الکلی رازک به تنهایی (HL) ، کتامین (K) و گروه های عصاره رازک - کتامین (HLK) و دیازپام- کتامین (DK) بر روی تعداد ضربان قلب (قسمت A) تعداد تنفس (قسمت B) و درجه حرارت بدن (قسمت C). نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرایی نر در هر گروه بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون دال بر تفاوت معنی دار در سطح P<۰/۰۵ می باشد.



[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]





نمودار ۲- تاثیر عصاره هیدرو الکلی رازک به تنهایی (HL)، کتامین (K) و گروه های عصاره رازک - کتامین (HLK) و دیازپام- کتامین (DK) بر پینچ لب (Lip pinch) (قسمت D) ، پینچ دم (Tail pinch) (قسمت E) و پینچ پنجه پای عقب یا پدال (Pedal pinch) (قسمتF) برای ۸ سر موش صحرایی نر در هر گروه می باشد. نتایج به شکل میانگین ± انحراف معیار برای ۸ سر موش صحرایی نر در هر گروه بیان شده است. اختلاف حروف در هر ستون دال بر تفاوت معنی دار در سطح P<۰/۰۵ می باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر مشخص نمود که عصاره هیدرو الکلی رازک (*Humulus lupulus*) سبب بروز اثرات آرام بخشی و خواب آوری در حیوان شده ولی به تنهایی سبب القای بیهوشی جراحی نمی شود. این یافته ها با نتایج دیگران که اثرات آرام بخشی و خواب آوری رازک را گزارش نموده اند، کاملاً هم خوانی دارد (۱۷،۱۳). با این وجود، مصرف توام رازک با کتامین (HLK) سبب القای بیهوشی شبیه گروه DK می شود. این یافته ها دال بر اثرات پیش بیهوشی عصاره هیدرو الکلی رازک می باشد. در همین راستا، رضایی و همکاران در بررسی خود نشان دادند که عصاره رازک حتی بهتر از دیازپام از اثرات خواب آوری، ضد اضطرابی و پیش بیهوشی برخوردار می باشد (۱۳). هم چنین، موافق با یافته های مطالعه حاضر، اسچیلر و همکاران گزارش نمودند که عصاره رازک سبب کاهش فعالیت لوکو موتور و افزایش القاء خواب ناشی از کتامین می شود (۱۸). ولی در این بین گروه کتامین (به تنهایی) دیر تر از دو گروه HLK و DK سبب القای بیهوشی گردید و از طول مدت بیهوشی کم تری بر خوردار بود. البته در حین بیهوشی با کتامین حیوان به رفلکس های لب، دم و پنجه پای عقب (پدال) پاسخ ضعیفی نشان می داد که همگی دال بر عمق بیهوشی و بی دردی ضعیف با کتامین (به تنهایی) بود. این نتایج با یافته های دیگران کاملا هم خوانی دارد (۲۰، ۱۹).

اغلب دارو های بیهوش کننده سبب تضعیف فعالیت سیستم قلبی و عروقی می شوند و تجویز دوزاژ بالای این دارو ها باعث نارسائی و اختلالات قلبی و عروقی می شوند. پس یکی از خصوصیات داروی بیهوش کننده ایده آل حداقل اثر تضعیفی بر روی سیستم قلبی و عروقی می باشد (۲۱). نتایج مطالعه حاضر مشخص نمود که گروه HLK در مقایسه با سه گروه دیگر سبب افزایش تعداد ضربان قلب می شود. البته مطالعات نشان داده اند که تانن های موجود در رازک سبب محافظت از سیستم قبلی و عروقی می شوند (۲۲).

به غیر از سیستم قلبی عروقی، اغلب دارو های بیهوش کننده باعث تضعیف فعالیت سیستم تنفسی می شوند. به دنبال این تضعیف، کاهش اکسیژن (هیپو کسی) بافتی و افزایش غلظت دی اکسید کربن و در نهایت ایست قلبی در حیوان دیده می شود. بنا بر این بهتر است داروی بیهوشی کننده حداقل تضعیف را بر روی این سیستم اعمال کند (۲۱). نتایج این مطالعه نشان داد که رازک سبب افزایش تعداد تنفس در رت ها می شود. البته مطالعات یا گزارشی مبنی بر تاثیر این عصاره بر روی سیستم تنفسی وجود ندارد.

کاهش درجه حرارت بدن (هیپو ترمی) یکی دیگر از علل اصلی مرگ و میر در حین بیهوشی در حیوانات آزمایشگاهی می باشد. لذا داروی بیهوشی کننده ای ایده آل می باشد که حداقل افت درجه حرارت را در حین عمل به دنبال داشته باشد (۲۱). نتایج این مطالعه نشان داد که رازک حداقل افت درجه حرارت بدنی را به همراه دارد. همسو با یافته های مطالعه حاضر، زانولی و همکاران گزارش نمودند که عصاره هیدرو الکلی رازک به طور جزئی سبب کاهش درجه حرارت بدن به دنبال تجویز خوراکی آن (گاواژ) در موش های سوری می شود (۲۳).

جهت دستیابی به بی دردی کافی در حین عمل یا به عبارتی ارزیابی عمق بیهوشی جراحی از رفلکس های مختلفی در حیوان بیهوش از جمله فشردن لب، دم و پدال استفاده می شود (۲۱). نتایج مشخص نمود که که گروه HL ضعیف تر از سه گروه دیگر سبب مهار هرسه رفلکس گردید. ولی مهار رفلکس های ویتدراوال سه گروه K، HLK وDK شبیه هم بوده و این مسئله دال بر اثرات ضد دردی کافی این عصاره در حین بیهوشی می باشد. موافق با یافته های مطالعه حاضر ، خاک پور طالقانی و همکاران در بررسی خود اثر ضد دردی عصاره برگ رازک را در موش سوری نر گزارش نموده اند. هم چنین، همسو با یافته های مطالعه اخیر، آن ها گزارش نمودند که این عصاره هر دو فاز درد، یعنی درد حاد و مزمن ناشی از فرمالین را در موش های سوری مهار می کند. عصاره رازک هم چنین سبب کاهش درد احشایی در آزمون رایتینگ گردید. البته احتمالاً رازک با مهار آنزم سیکلو اکسیژناز ۲ سبب بروز اثرات ضد دردی و ضد التهابی می شود (۲۵، ۲۴). البته با توجه به این که از آنتاگونیست های اختصاصی یا اندازه گیری سطح نورا ترانسمیتر های عصبی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

(میانجی های عصبی) استفاده نشده است؛ نمی توان دقیقاً اظهار نمود که کدام ترکیب و یا چه مکانیسمی مسئول اثرات پیش بیهوشی رازک می باشد. ولی با این حال، مطالعات مختلف و بررسی های فیتو شیمی بیش از ۱۰۰۰ ترکیب شیمیایی را در عصاره رازک گزارش نموده اند. در این بین روغن های فرار و بیتر اسید ها (Bitter acids) از جمله مهم ترین ترکیبات رازک می باشند (۲۶). بیتر اسید ها به دو فرم بیتر اسید آلفا و بیتر اسید بتا در رازک یافت می شوند بیتر اسیدهای آلفا شامل کوهومولینون (Cohumulinone)، هومولون (Humulone) و آدهومولون (Adhumulone) و بیتر اسید های بتا شامل کولوپولون (Colupulone) و آدلوپولون (Adlupulone) می باشند (۲۶). البته در این بین، فراکسیون های آلفا اسید سبب تقویت و افزایش اثرات خواب آوری پنتو باربیتال و بروز اثر ضد افسردگی می شوند (۲۳). فراکسیون های بتا اسید با این که باعث بروز اثر ضد افسردگی می شوند، القای خواب ناشی از پنتو باربیتال سدیم را نیز کاهش می دهند (۲۱،۲۷). عصاره های رازک به طور سنتی جهت القای خواب و کمک به آن استفاده می شوند. مطالعات نشان داده اند که رازک سبب مهار فعالیت آنزیم گلوتاماتیک اسید دکربو کسیلاز (Glutamic acid decarboxylase ;GAD) و القاء پاسخ گیرنده های اینو تروپیک گابا یا گاما آمینو بوتیریک اسید (Gama-aminobutyric acid ;GABAA) می شود. به عبارتی آلفا اسید های موجود در رازک به طور وابسته به دوز سبب افزایش القای خواب ناشی از پنتو باربیتال می شوند. البته با استناد به یافته های الکترو فیزیو لوژیک، بسیاری از داروهای بیهوش کننده با اتصال به کمپلکس کانال یونی گابا- بنزو دیازپین-کلراید اثر خود را اعمال می کنند. مثلاً در تایید این یافته و در یک مطالعه رفتاری، بنزو دیازپین ها سبب افزایش القای خواب ناشی از پروپوفول شده و برعکس فلو مازنیل (آنتاگونیست گیرنده بنزو دیازپینی) باعث کاهش القای خواب ناشی از آن ها می شود (۲۸،۲۹).

در ساختمان رازک ترکیبات فلاوینوییدی از جمله کریسین (Chrysin) و آپی ژنین (Apigenin) نیز به طور جزئی یافت می شوند. مطالعات نشان داده اند که این ترکیبات با مکانیسم گابارژیک اثرات بیو لوژیک خود را القاء می کنند. مطالعات قبلی گزارش نموده اند که روغن رازک سبب تقویت حساسیت سیستم گابا رژیک می شود (۳۰). گذشته از این ترکیبات در ساختمان رازک فلاونویید دیگری نیز بنام گزانتو مول (Xanthohumol) یافت می شود. این ترکیب از حلالیت در چربی بیش تری بر خوردار بوده لذا بیش تر از سایر پلی فنول های رازک اثرات فعال بیو لوژیک را دارا می باشد. گزانتو مول از اثر ضد التهابی نیز بر خوردار بوده و سبب کاهش آزاد سازی واسطه های التهابی می شود (۳۱). علاوه بر این، گزانتول با مکانیسم اتصال به گیرنده های $GABA_A$ اثرات خواب آوری و آرام بخشی خود را القاء می کند. در ساختمان رازک فلاونوئید دیگری نیز به نام روتین (Rutin) یافت می شود. به همین سبب به دنبال تجویز داخل بطن مغزی روتین به مغز رت های تیمار شده با پنتیلن تترازول (Pentylenetetrazol) نشان داده اند که احتمالاً روتین نیز با وساطت گیرنده ها $GABA_A$ اثر ضد تشنجی را خود را اعمال می کند (۳۲). گذشته از این ، تحقیقات آزمایشگاهی مشخص نموده که روتین آنزیم های گابا ترانس آمیناز (GABA transaminase) و سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز (succinate - semialdehyde dehydrogenase ; SSADH) را نیز مهار می کند. علاوه بر این، رازک با مهار آنزیم گابا ترانس آمیناز نیز سبب افزایش مقدارGABA در مغز می شود (۳۳،۳۴). بنا بر این، از رازک در طب سنتی در موارد مشکلات عصبی و بی خوابی استفاده می شود (۳۱). البته بقیه ترکیبات موجود در رازک نیز می توانند در بروز این اثرات دخیل باشند.

بنا بر این، با این که خود عصاره به تنهایی سبب القای بیهوشی نشده ولی اثراتی شبیه داروی استاندارد دیازپام را از خود نشان داده و از آن می توان به عنوان جایگزینی جهت پیش بیهوشی و به جای دیازپام استفاده نمود. بنا بر این بیهوشی گروه HLK شبیه گروه DK بوده و احتمالاً ترکیبات موجود در رازک با مکانیسم گابارژیک مسئول اثرات پیش بیهوشی آن می

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

باشد. با این حال، مطالعات بیش تری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز می باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل پایان نامه دکتری حرفه ای دارو سازی با کد ۲۲۵۱۰۳۰۳۹۴۲۰۰۹ می باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران در سال ۱۳۹۵ انجام گردید. بدینوسیله از همکاری پرسنل شرکت دارو سازی گیاه اسانس گرگان به ویژه جناب آقای دکتر سلیمانی به خاطر تهیه و تحویل عصاره هیدرو الکلی رازک تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Egwu GO, Mshelia GD, Sanni S, Onyeyili PA, Adeyanju GT. The effect of vitamin C at varying times on physiological parameters in rabbits after xylazine anesthesia. Vet Ital 2011; 47: 97-104.

2. 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: 285-92.

3. Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 4th ed. London Acad Publication. 2016;P.193-256.

4. Abbasimaleki S, Farahpour MR, Alinasab P. Comparison of the anesthesia with combination of Rosa damascena essential oil ketamine with diazepam ketamine in male Rat. 6th European Cong Pharmacol Spain British Soc2012;P.13.

5. 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.

6. Shishehgar R , Rezaie A , Iesa beiglou I , Jalilzadehhedayati 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: 1463-9. (Persian)

7. 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 :125-31.

8.Rezaei A, Pashazadeh M, Zade Fatah Jelodarlo B. [Investigating sedative, preanaesthetic and anti-anxiety effects of herbal extract of Cannabis sativa in comparison with diazepam in Rats]. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2014; 22: 912-19.(Persian)

9. Fatollahpoor S, Abbasimaleki 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. Pharm Nutr 2015;2: 107.

10. Salehisurmaghi MH. Medicinal plants and phytotherapy.1th ed. Tehran Doniaie Taghzieh publication. 2010;P.333-5.

11. Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of Humulus lupulus L. J Ethnopharmacol 2008;116:383-96.

12.Magalhaes PJ, Carvalho DO, Cruz JM, Guido LF, Barros AA. Fundamentals and health benefits of xanthohumol, a natural product derived from hops and beer. Nat Prod Commun 2009; 4: 591-610.

13. Shishehgar R, Rezaie A, Nazeri M. Study of Sedation, Pre anesthetic and Anti-anxiety effects of hop Humulus lupulus L. extract compared with diazepam in Rats. J Anim Vet Adv 2012; 11: 2570-5.

14. 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;75:1887-96.

15. Shishehgar R, Rezaie A, Iesabeiglou I, Jalilzadehhedayati 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]. Vet J Islam Azad Uni Tabriz 2012; 6:1463-9. (Persian)

16. Hajighahramani S, Vesal N. Evaluation of several combinations for intraperitoneal

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

anesthesia in adult male rats. Iran J Vet Res 2007; 8: 106-15.
17. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juanez JC. The sedative effects of hops Humulus lupulus a component of beer on the activity rest rhythm. Acta Physiol Hung 2012;99:133-9.
18. Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. Sedating effects of Humulus lupulus extracts. Phytomedicine 2006; 13: 535-41.
19. Attalah MM, Saied MM, Yahya R, Ibrahiem EH. Ketamine anesthesia for short transurethral urologic procedures. Middle East J Anaesthesiol 1993;12:123-33.
20.Youth RA, Simmerman SJ, Newell R, King RA. Brief communication ketmiane anesthesia for Rats. Physiol Behav 1973;10:633-6.
21.Vesal N. Laboratory animal anesthesia.1th ed. Shiraz Malek soleiman Publication.2004;P.45-58.
22. Garciavillalba R, Cortaceroramirez S, Seguracarretero A, Contreras JAML, Fernandez A. Analysis of hop acids and their oxidized derivatives and iso alphaacids in beer by capillary electrophoresis electrospray ionization mass spectrometry. J Agric Food Chem 2006; 54: 5400-9.
23.Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Baraldi M. New insight in the neuropharmacological activity of Humulus lupulus L. J Ethnopharmacol 2005; 102: 102-6.
24. Khakpour Taleghani B, Jahan panah S, Rostampour M, Ansar MM, Mahdavi E. [The antinociceptive effect of Humulus lupulus leaf extract in male Rats]. J Guilan Uni Med Sci 2016;25:1-9. (Persian)
25.Bohr G, Gerhauser C, Knauft J, Zapp J, Becker H. Anti-inflammatory acylphloroglucinol derivatives from hops Humulus lupulus. J Nat Prod 2005;68:1545-8.
26.Zhao F, Watanabe Y, Nozawa H, Daikonnya A, Kondo K, Kitanaka S. Prenylflavonoids and phloroglucinol derivatives from hops Humulus lupulus. J Nat Prod 2005; 68: 43-9.
27. Paul S, Scott E, Jenkins A. General anesthetic actions on gaba receptors. Curr Neuropharmacol 2010; 8: 2-9.
28. Adachi Y, Watanabe K, Higuchi H,Satoh T. Flumazenil reduces the hypnotic dose of propofol in male patients under spinal anesthesia. J Anesth 2002;2:9-12.
29.Gupta SC, Tyagi AK, Deshmukh P, Hinojosa M, Prasad S, Aggarwal BB. Down regulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. Arch Biochem Biophys 2014;559:91-9.
30. Hitoshi A, Katsuichi T, Yoichi O, Sheikh H, Hirofumi K, Yoshinobu K. Effects of beer and hop on ionotropic γ-aminobutyric acid receptors. J Agri Food Chem 2006; 54: 2514-9.
31.Meissner O, Haberlein H. Influence of xanthohumol on the binding behavior of GABAA receptors and their lateral mobility at hippocampal neurons. Planta Med 2006; 72: 656-8.
32. Nassiriasl M, Shariatirad S, Zamansoltani F. Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in Rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32: 989-93.
33. Weeks SB.Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action. Med Sci Monit. 2009; 15: 256-62.
34.Tao YH, Jiang DY, Xu HB, Yang Xl. Inhibitory effect of Erigeron breviscapusextract and its flavonoid components on GABA shunt enzymes. Phytomedicine2008; 15: 92-7.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]

Evaluation of the Effects of Co-administration of Humulus lupulus hydroalcoholic Extract with Ketamine on Anesthetic Parameters in Male Rat

*Yarmohammadpoorbenehkhalkhal M[1], Abbasimaleki S[2 *], Bakhtiarian A[3]*

(Received: June 14, 2017 Accepted: September 13, 2017)

Abstract

***Introduction*:** Previous studies have shown sedative, hypnotic, anti-anxiety, and pre-anesthetic properties of *Humulus lupulus* L. (HL). In the present study, the effect of anesthesia with a combination of HL with ketamine on anesthetic parameters among male rats was evaluated.

Materials & methods: 32 male rats were randomly divided into 4 groups of eight in each and then animals intraperitoneally received *Humulus lupulus(HL)* (100mg/kg), Ketamine(K) (50 mg/kg), *Humulus lupulus* with ketamine (HLK) (100mg/kg and 50mg/kg, respectively) and diazepam with ketamine(DK) (2.5 and 50 mg/kg, respectively). Induction time, surgical anesthesia(SA) time, walking time, heart and respiratory rate, temperature, and withdrawal reflexes (lip, tail and pedal pinches) were recorded.

***Findings*:** HL group could not induce SA. However, the induction time, SA, walking time, and even withdrawal reflexes of HLK group were similar to the DK group ($p>0.05$). K group had late and short anesthesia compared to the other two groups ($p<0.05$).The heart rate and the respiratory rate of HLK group increased compared to DK group ($p<0.05$). The body temperature of HLK group was higher than DK group ($p<0.05$).

Discussion & conclusions: Anesthesia of HLK group was similar to DK group and probably components of the HL extract with GABAergic activity responsible for their pre-anesthetic activity. However, further studies are required to clarify the exact mechanisms of action.

***Keywords*:** Humulus lupulus, Hydroalcoholic extract, Ketamine, GABAergic System, Anesthesia, Rat

1.Dept of Pharmacology, Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2.Dept of Pharmacology and Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
3.Dept of Pharmacology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
** Corresponding author Email:* s.abbasi@iaurmia.ac.ir

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-11-06]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.5.108]