مقاله اصیل پژوهشی

مقایسه اثرات کارواکرول و لیدوکائین بر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت

منصور اسمعیلی دهج[1]، حمیدرضا فاتحی[2]، محمد کشت‌آور[3]، سیدحسن حجازیان یزدی[1]، شیرین باجووند[4]، جمیله علی‌حسینی[4]

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کارواکرول اثرات کاهندگی فشارخون و برادی کاردی و مهارکنندگی کانال کلسیمی دارد. از آن جایی که باز شدن کانال‌های کلسیمی نقش مهمی در بروز آریتمی‌ها دارند، لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثرات کارواکرول و لیدوکائین بر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، هفتاد سر رت نر نژاد ویستار به هفت گروه ده‌تایی تقسیم شدند: گروه اول به عنوان کنترل، گروه دوم به عنوان پیش‌درمان با لیدوکائین(ده میلی‌گرم در کیلوگرم)، گروه سوم و چهارم به عنوان پیش‌درمان با کارواکرول ده و پنجاه میکروگرم در کیلوگرم، گروه پنجم به عنوان درمان با لیدوکائین و گروه ششم و هفتم به عنوان درمان با کارواکرول ده و پنجاه میکروگرم در کیلوگرم. لیدوکائین و کارواکرول به ترتیب قبل و بعد از تجویز اکونیتین جهت پیش‌درمان و درمان به صورت وریدی تزریق شدند. با استفاده از لید II قلبی، آریتمی‌های بطنی شامل: زمان شروع آریتمی‌های بطنی، درصد بروز فیبریلاسیون بطنی قابل برگشت و غیرقابل برگشت و فیبریلاسیون دهلیزی به مدت سی دقیقه پس از تزریق اکونیتین ثبت شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری Graphpad Prism ویرایش ۵ و آزمونهای آماری ANOVA، Range Tukey و Fisher Exact Test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: زمان شروع آریتمی‌ها، درصد بروز انواع آریتمی و فیبریلاسیون بطنی غیرقابل برگشت در گروههای درمان و پیش‌درمان با لیدوکائین به طور معناداری کاهش داشت، در گروههای کارواکرول پنجاه میکروگرم درمان و پیش‌درمان نیز به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت، اما نه به اندازه‌ای که در گروه لیدوکائین کاهش یافته بود. تفاوت معناداری بین گروه کنترل و گروههای کارواکرول ده میکروگرم درمان و پیش‌درمان وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، حداکثر دوزی از کارواکرول که تأثیر معنی‌داری بر فشار خون ندارد، باعث کاهش شدت آریتمی‌های ناشی از اکونیتین می‌گردد که سودمندی آن را در پیشگیری و بهبود آریتمی‌های قلبی مطرح می‌سازد.

کلیدواژه‌ها: آریتمی- اکونیتین- رت- کارواکرول- لیدوکائین

مراقبت‌های نوین، فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۳؛ ۱۱ (۲):۱۳۶-۱۴۴

دریافت: ۹۲/۰۶/۱۵ اصلاح نهایی: ۹۲/۰۹/۲۱ پذیرش: ۹۲/۱۱/۰۹

نویسنده مسئول: منصور اسمعیلی دهج، گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.
آدرس: یزد، بلوار پروفسور حسابی، بلوار شهدای گمنام، مجتمع پردیس دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی.
تلفن: ۰۳۵۱۸۲۰۳۴۱۰ نمابر: ۰۳۵۱۸۲۰۳۴۲۶ e.mail:med1354@ssu.ac.ir

[1] استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. یزد، ایران.
[2] کارشناس ارشد گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه دانشگاه علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی فارس. شیراز، ایران.
[3] کارشناس ارشد گروه آموزشی فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان. شیراز، ایران.
[4] کارشناس ارشد گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. یزد، ایران.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

کارواکرول (۵- ایزوپروپیل- ۲- متیل فنل) یک مونوترپن گیاهی است که در روغن گیاهی یک سری خانواده‌های گیاهی Lamiaceae، Euphorbiaceae، Verbenaceae و Poaceae شامل گونه‌های origanum، Satureja، Thymus، Acalypha، Lippa و Cymbopog به مقدار بسیار زیاد یافت می‌شود.(۱-۳)

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که کارواکرول فعالیت ضدالتهابی(۴،۱)، ضدمیکروبی(۴)، آنتی‌ترومبوتیک(۲)، آنتی اسپاسمودیک(۳)، شل‌کننده عروقی(۵)، ضددردی و آنتی اکسیدانتی(۶،۴)، محافظت‌کننده معده‌ای و ضدزخم معده‌ای (۷،۲)، ضدقارچی(۶،۳)، ضد تومری(۸)، مهارکنندگی استیل کولین استراز(۹) و نرومادولاتوری(۱۰) دارد.

کارواکرول به دلیل وزن مولکولی کم (۱۵۰/۲ گرم در مول) و ماهیت لیپوفیلیک به راحتی از غشاهای سلولی عبور می‌کند.(۱۰)، Magyar و همکاران با استفاده از میوسیت‌های ایزوله شده بطن سگ و انسان گزارش کرده‌اند که کارواکرول به روش وابسته به میزان جریان کانال‌های کلسیمی نوع L را مسدود می‌کند و زمان غیرفعال شدن این کانال‌ها را افزایش می‌دهد.(۱۱)، Aydin و همکاران گزارش کردند که تزریق داخل صفاقی کارواکرول (صد میکروگرم در کیلوگرم) سبب اثر هایپوتانسیو و برادی کاردی در رت‌های سالم بیهوش گردیده و فشارخون بالای ناشی از مهارکننده نیتریک اکساید (L-NAME) را مهار کرده است، اما تأثیری بر انقباضات آئورتی ناشی از فنیل افرین، کلرور کلسیم و کلرور پتاسیم نداشته است. آنها در بحث خود بیان کردند که احتمالاً کارواکرول اعمال اختصاصی بافتی دارد.(۳)، با توجه به تأثیر کارواکرول بر کانال‌های کلسیم و هومئوستاز کلسیم(۱۱،۳)، در این مطالعه در نظر بوده است که آیا تزریق داخل وریدی کارواکرول اثری بر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین دارد یا خیر؟ اکونیتین سبب باز نگه داشتن کانال‌های سدیمی حتی در حالت استراحت می‌شود و با تحریک تکراری و ورود مداوم سدیم به داخل سلول سبب اوورلود سلولی سدیم و سپس اوورلود کلسیم از طریق معاوضه‌گر سدیم- کلسیم می‌گردد که به نوبه خود باعث فعالیت تحریک شده یا انواع آریتمی‌ها می‌گردد(۱۲-۱۳). اکونیتین یک آلکالوئید کاردیوتوکسیک مشتق از گیاه Aconitium است که به طور گسترده برای ایجاد آریتمی‌های قلبی در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود(۱۴-۱۵). همچنین از لیدوکائین به‌عنوان یک داروی آنتی آریتمی کلاس یک و مسدود کننده کانال‌های سدیمی(۱۲) جهت مقایسه نتایج استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه اثرات کارواکرول و لیدوکائین بر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت انجام شد.

روش بررسی

۱- حیوانات

در این مطالعه تجربی، از هفتاد سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰۰-۳۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵٪±۵۰٪ و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پروتکل جراحی بر اساس اصول اخلاقی مراقبت و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام و توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد مورد تأیید قرار گرفت.

۲- گروه‌بندی حیوانات

هفتاد سر رت نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به هفت گروه ده‌تایی زیر تقسیم شدند:

۱- گروه ۱ (گروه کنترل)، حیوانات این گروه فقط یک دوز اکونیتین وریدی (سی میکروگرم در کیلوگرم) دریافت کردند.

۲- گروه ۲ (گروه لیدوکائین پیش‌درمان= Lido-P): حیوانات این گروه قبل از تزریق اکونیتین وریدی (سی میکروگرم در کیلوگرم) یک دوز لیدوکائین (ده میلی‌گرم در کیلوگرم) وریدی در عرض دو دقیقه دریافت کردند.

۳- گروه ۳ (گروه کارواکرول پیش‌درمان۱۰=Carv 10-P): حیوانات این گروه قبل از تزریق اکونیتین وریدی (سی میکروگرم در کیلوگرم) یک دوز کارواکرول (ده میلی‌گرم در کیلوگرم) وریدی در عرض دو دقیقه دریافت کردند.

۴- گروه ۴ (گروه کارواکرول پیش‌درمان۵۰=Carv 50-P): رت‌های این گروه قبل از تجویز اکونیتین (سی میکروگرم در کیلوگرم) یک دوز کارواکرول (پنجاه میکروگرم در کیلوگرم) وریدی در عرض دو دقیقه دریافت کردند.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

۵- گروه ۵ (لیدوکائین درمان=Lido-T): حیوانات این گروه بلافاصله بعد از قطع تزریق اکونیتین (سی میکروگرم در کیلوگرم)، ده میلی‌گرم در کیلوگرم لیدوکائین به مدت پنج دقیقه دریافت کردند.

۶- گروه ۶ (کارواکرول درمان۱۰=Carv 10-T): حیوانات این گروه بلافاصله بعد از قطع تزریق اکونیتین (سی میکروگرم در کیلوگرم)، ده میلی‌گرم در کیلوگرم کارواکرول به مدت پنج دقیقه دریافت کردند.

۷- گروه ۷ (کارواکرول درمان۵۰=Carv 50-T): رت‌های این گروه پس از قطع تزریق اکونیتین (سی میکروگرم در کیلوگرم)، پنجاه میکروگرم در کیلوگرم کارواکرول به مدت پنج دقیقه دریافت کردند.

کارواکرول در توئین ۸۰ یک درصد و لیدوکائین در نرمال سالین حل و سپس در حجم ۳ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به حیوان تزریق شدند. اکونیتین نیز در دکستروز یک درصد حل گردید. کارواکرول و اکونیتین از شرکت سیگما آمریکا و لیدوکائین از شرکت داروسازی دارویخش ایران خریداری شد.

۳- روش جراحی

رت‌ها با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۷۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس موهای ناحیه گردن تراشیده شد و حیوان روی تخته جراحی ثابت و دمای بدنش (رکتالی) با استفاده از پد تنظیم کننده حرارتی روی ۰/۵±۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ گردید. با استفاده از برشی در ناحیه گردن شریان کاروتید چپ جهت اندازه‌گیری فشار خون کانوله گردید. لید II قلبی با اتصال الکترودهای منفی و مثبت به دست راست و پای چپ به‌طور مداوم مانیتور گردید و با استفاده از دستگاه پاورلب (شرکت ADI استرالیا) روی کامپیوتر (نرم‌افزار پاورلب پرو۷) ذخیره گردید. همچنین ورید دمی با استفاده از آنژیوکت زرد (شماره ۲۳) جهت تزریق مواد مورد آزمایش کانوله گردید. کارواکرول، لیدوکائین و اکونیتین با استفاده از پمپ انفوزیون به صورت داخل وریدی در حجم سه میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد، به این صورت که دوزهای انتخاب شده (ده و پنجاه میکروگرم در کیلوگرم) در ۳ میلی لیتر (توئین ۸۰ یک درصد برای کارواکرول، نرمال سالین برای لیدوکائین و دکستروز ۵٪ برای اکونیتین) حل و سپس به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق گردید. در نهایت پس از تزریق اکونیتین آریتمی‌های بطنی با استفاده از لید II قلبی (الکترود منفی به دست راست و الکترود مثبت به پای چپ) به مدت سی دقیقه مانیتور شدند.

در پایان داده‌ها از نرم‌افزار پاورلب استخراج شدند که پارامترهای همودینامیکی شامل: فشار متوسط شریانی، ضربان قلب قبل از تزریق داروها و پارامترهای آریتمی شامل: زمان شروع آریتمی بطنی، طول زمان انواع آریتمی‌ها بطنی، درصد بروز تاکی کاردی، فیبریلاسیون بطنی و مرگ و میر (در صورتی که فیبریلاسیون بطنی بیشتر از صد و بیست ثانیه طول می‌کشید) و همچنین تغییرات زمان کمپلکس QRS بود.

۴- آنالیز آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری Graphpad Prism ویرایش ۵ و آزمونهای آماری ANOVA و تعقیب Tukey (برای آنالیز میانگین پارامترهای همودینامیک و آریتمی) و Fisher Exact Test (برای آنالیز درصدها) در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

میانگین ضربان قلب (۱A) و فشار متوسط شریانی (۱B) در تمام گروههای موردمطالعه قبل از تزریق کارواکرول، لیدوکائین و آکونیتین در شکل یک نشان داده شده است. نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری بین میانگین ضربان قلب و فشار متوسط شریانی در گروههای مورد مطالعه وجود ندارد($p>۰/۰۵$).

زمان شروع آریتمی‌ها در جدول یک نشان داده شده است. شروع اکثر آریتمی‌ها با ضربه زودرس بطنی (VEB) بود. زمان شروع آریتمی در گروههای درمان و پیش‌درمان با لیدوکائین به طور معناداری افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$). تفاوت معنی‌داری بین گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول ده میکروگرم نسبت به گروه کنترل وجود نداشت، اما زمان شروع آریتمی در گروه‌های درمان و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه میکروگرم افزایش یافت که تنها در گروه درمان با پنجاه میکروگرم کارواکرول معنادار بود ($p<۰/۰۵$). زمان شروع تاکی کاردی و فیبریلاسیون بطنی نیز مشابه زمان شروع VEBها در تمام گروهها بود یعنی در گروههای درمان و پیش‌درمان با لیدوکائین و درمان با کارواکرول پنجاه میکروگرم به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. نکته قابل تأکید این

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

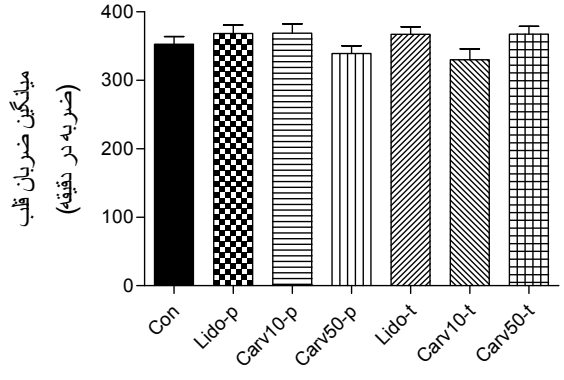
است که در جدول یک به نظر می‌آید که زمان فیبریلاسیون بطنی در گروه درمان با لیدوکائین بیشتر افزایش یافته است اما چون فقط در یکی از حیوانات فیبریلاسیون بطنی ایجاد شده است از این‌رو از لحاظ آماری معنی‌دار نیست و نیاز است که در مطالعات بعدی از تعداد حیوان بیشتری در گروه‌ها استفاده شود.

زمان شروع فیبریلاسیون دهلیزی به طور غیرمعنادار تنها در گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه میکروگرم به‌طور چشمگیر افزایش یافت. لیدوکائین تأثیر معناداری بر زمان شروع و بروز فیبریلاسیون دهلیزی نداشت.(جدول۱)

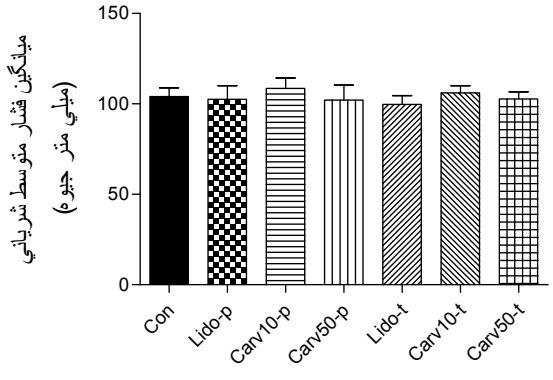
درصد بروز تاکی کاردی بطنی در گروه کنترل ۱۰۰ بود، یعنی در تمام حیوانات این گروه تاکی‌کاردی بطنی روی داد. درصد بروز تاکی‌کاردی بطنی در گروههای درمان و پیش‌درمان با لیدوکائین به طور معناداری کاهش یافت ($p<۰/۰۱$) ولی در تمام حیوانات گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول ده و پنجاه میکروگرم روی داد. همچنین درصد بروز فیبریلاسیون بطنی در گروه کنترل و گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول ده میکروگرم ۱۰۰ بود و در گروههای درمان و پیش‌درمان با لیدوکائین و پنجاه میکروگرم کارواکرول به‌طور معناداری کاهش داشت و گروههای دریافت‌کننده لیدوکائین نسبت به گروههای دریافت‌کننده کارواکرول پنجاه کاهش بیشتری داشتند ($p<۰/۰۵$).

درصد بروز فیبریلاسیون دهلیزی تنها در گروه‌های درمان و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه میکروگرم به‌طور معناداری کاهش یافت ($p<۰/۰۱$) و اختلاف معناداری بین دیگر گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول ده و لیدوکائین نسبت به گروه کنترل وجود نداشت. جدول یک میزان درصد مرگ و میر را به دلایل فیبریلاسیون بطنی غیرقابل برگشت یا برادی کاردی شدید نشان می‌دهد. در صورتی که VF بیشتر از صد و بیست ثانیه طول می‌کشید به عنوان VF غیرقابل برگشت و مرگ در نظر گرفته می‌شد، حتی با وجود این‌که در بیشتر حیوانات بعد از دو دقیقه احتمال برگشت ضربان قلب وجود داشت. درصد مرگ و میر از ۱۰۰ در گروه کنترل به حدود ۵۰، ۴۰ و ۷۰ به ترتیب در گروههای پیش‌درمان و درمان با لیدوکائین و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه کاهش یافت ($p<۰/۰۱$). (جدول ۱)

شکل دو تغییرات زمان QRS را در گروههای مختلف نشان می‌دهد. پس از تجویز اکونیتین به رت‌های گروه کنترل، زمان QRS به شدت افزایش یافت به طوری که تقریباً تمام حیوانات گروه کنترل در زمان ۱۵ دقیقه پس از تزریق اکونیتین مردند. زمان QRS در گروه‌های درمان و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه و لیدوکائین به‌طور چشمگیری کاهش یافت، اما در گروههای درمان و پیش درمان با کارواکرول ده میکروگرم تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.



شکل ۱A



شکل ۱B

شکل۱: میانگین ضربان قلب (A) و فشار متوسط شریانی (B) قبل از تزریق اکونیتین در گروههای درمان و پیش درمان با لیدوکائین و کارواکرول

(داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف‌معیار نمایش داده شده‌اند). Con به معنای گروه کنترل، Lido-p، Carv10-p و Carv50-p ترتیب به معنای گروههای پیش‌درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰ و Lido-t، Carv10-t و Carv50-t به ترتیب به معنای گروههای درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰رت است.

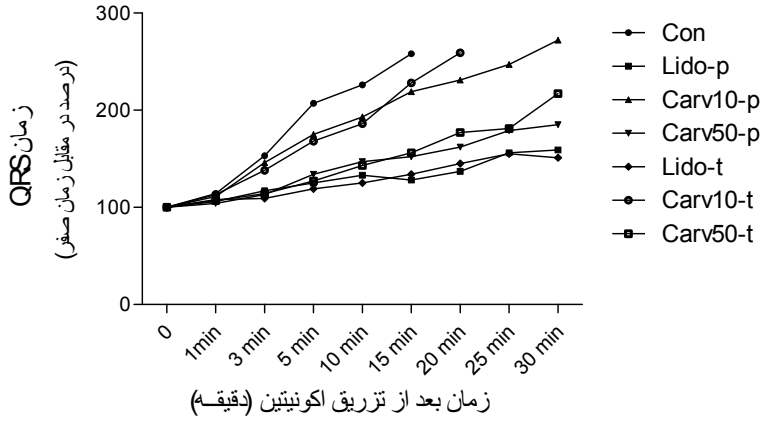
[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

جدول۱: تأثیر پیش‌درمان و درمان با لیدوکائین و کارواکرول ده و پنجاه میکروگرم بر میزان آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت

گروهها / پارامترهای آریتمی	Con	Lido-p	Carv10-p	Carv50-p	Lido-t	Carv10-t	Carv50-t
زمان شروع آریتمی‌ها (ثانیه)	۸۳ ± ۸	۱۶۶ ± ۱۵^{c}	۸۵ ± ۷	۱۲۱ ± ۱۳	۱۶۷ ± ۱۳^{c}	۷۸ ± ۷	۱۳۴ ± ۱۲^{a}
زمان شروع تاکی کاردی بطنی (ثانیه)	۱۰۱ ± ۹	۱۸۹ ± ۱۵^{c}	۹۷ ± ۶	۱۴۷ ± ۱۴	۱۶۴ ± ۱۱^{a}	۹۳ ± ۸	۱۵۶± ۱۲^{a}
زمان شروع فیبریلاسیون بطنی (ثانیه)	۱۳۴ ±۱۹	۴۴۶ ± ۴۸^{c}	۱۲۸ ± ۱۰	۲۵۸ ± ۲۳	۵۶۹	۱۴۳ ± ۱۱	۲۹۳ ± ۳۶^{a}
زمان شروع فیبریلاسیون دهلیزی (ثانیه)	۹۰ ± ۱۵	۹۹ ± ۲۳	۹۴/۳ ± ۱۶	۱۵۸ ± ۳۳^{a}	۱۱۳ ± ۱۰	۸۳ ± ۱۷	۱۴۷ ± ۱۹^{a}
درصد بروز تای کاردی بطنی	۱۰۰	۷۰^{b}	۱۰۰	۱۰۰	۶۰^{b}	۱۰۰	۱۰۰
درصد بروز فیبریلاسیون بطنی	۱۰۰	۲۰^{c}	۱۰۰	۷۰^{a}	۱۰^{c}	۱۰۰	۵۰^{b}
درصد بروز فیبریلاسیون دهلیزی	۶۰	۵۰	۷۰	۳۰^{b}	۶۰	۶۰	۲۰^{b}
درصد مرگ و میر	۱۰۰	۵۰^{b}	۹۰	۷۰^{b}	۴۰^{b}	۱۰۰	۸۰

(داده‌ها به صورت میانگین± انحراف‌معیار و درصد بروز نمایش داده شده‌اند). Con به معنای گروه کنترل، Lido-p، Carv10-p و Carv50-p به ترتیب به معنای گروههای پیش‌درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰ و Lido-t، Carv10-t و Carv50-t به ترتیب به معنای گروههای درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰رت است.

a به معنای $p<۰/۰۵$، b به معنای $p<۰/۰۱$ و c به معنای $p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل است.



شکل۲: میانگین زمان QRS پس از تزریق اکونیتین

Con به معنای گروه کنترل، Lido-p، Carv10-p و Carv50-p به ترتیب به معنای گروههای پیش‌درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰ و Lido-t، Carv10-t و Carv50-t به ترتیب به معنای گروههای درمان با لیدوکائین (۱۰mg/kg) و کارواکرول ۱۰µg/kg و ۵۰ رت است.

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که کارواکرول داخل وریدی در دوز بالا (پنجاه میکروگرم در کیلوگرم)، هم به صورت درمانی و هم به صورت پیش‌درمانی، اثرات آنتی آریتمی در برابر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت داشته است. اگر چه اثرات آنتی آریتمی کارواکرول از اثرات لیدوکائین به عنوان یک داروی استاندارد آنتی آریتمی ضعیفتر بود، اما مزیت اضافه آن این است که در مقابل آریتمی‌های فوق بطنی نیز مؤثر می‌باشد که با کاهش زمان شروع و درصد بروز فیبریلاسیون دهلیزی مشهود بود. به نظر می‌آید کارواکرول با بهبود اختلال هدایت ایمپالس ناشی از اکونیتین باعث اثر آنتی آریتمی گردیده است.

آریتمی‌های قلبی به‌ویژه تاکی کاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی از علل اصلی مرگ ناگهانی قلب هستند.(۱۶-۱۸)، امروزه داروهای آنتی آریتمی متعددی برای درمان آریتمی‌های قلبی و پیشگیری از بروز آنها وجود دارد، اما یکی از عوارض اصلی این

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

داروها اثر آریتمی‌زایی بعدی آنها (پروآریتمی) است.(۱۹-۲۰)، از این رو محققان بر آن شده‌اند تا به دنبال داروهای آنتی آریتمی سالمتر باشند. همچنین بسیاری از داروهای غیرقلبی- عروقی موجود در بازار اثرات پروآریتمیک دارند(۲۰) که باز هم تأکید بر کشف داروهای آنتی آریتمی سالمتر است.

گیاهان منبع غنی از ترکیبات مؤثر بر سیستم‌های مختلف بدن هستند. از این‌رو شناسایی و جداسازی این ترکیبات و تأثیر آنها بر پارامترهای مختلف سلولی اهمیت بسزایی خواهد داشت. امروزه داروهای زیادی با منشأ گیاهی در بازار موجود است. یکی از ترکیبات گیاهی که امروز توجه زیادی از تحقیقها را به خود اختصاص داده است کارواکرول است. کارواکرول حدود ۶۵٪ یک‌سری روغنهای فرار به ویژه Oregano را به خود اختصاص می‌دهد.(۵)، کارواکرول به عنوان یک ترکیب سالم برای مصرف انسانی قلمداد گردیده است و توسط انجمن اروپا در لیست طعم‌دهنده‌های شیمیایی قلمداد شده و مقادیر ۲ppm در نوشیدنیها و ۲۵ppm در شکلاتها مجاز شمرده شده است.(۴)، تزریق یک دوز داخل صفاقی کارواکرول (۷۳ میلی‌گرم در کیلوگرم) از آسیب کبدی ناشی از ایسکمی-ری‌پرفیوژن جلوگیری می‌کند که با کاهش سطح پلاسمایی آنزیم‌های عملکرد کبدی، افزایش آنتی اکسیدان سوپراکساید دسموتاز و کاتالاز و کاهش واکوئلیزاسیون هپاتوسیت‌ها مشهود بوده است.(۷)، از دیگر اثرات کارواکرول می‌توان به اثرات تعدیل کنندگی سیستم عصبی(۱۰)، آنتی اکسیدانتی(۶)، ضدچاقی و آنتی هیپرکلسترولمی(۴)، محافظت‌کنندگی معدی(۲) و آنتی میکروبیال(۲۱،۸) آن اشاره کرد.

با توجه به اینکه مطالعات قبلی اثبات کرده‌اند که تغییرات نفوذپذیری کانالها به ویژه کانالهای سدیمی، پتاسیمی و کلسیمی نقش مهمی در بروز انواع مختلف آریتمی بازی می‌کنند و کارواکرول نیز روی نفوذپذیری کانالهای کلسیم و هومئوستاز کلسیم تأثیر داشته است(۳،۱۱)، در این مطالعه در نظر بود که بدانیم آیا کارواکرول بر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین نیز مؤثر است یا خیر؟ اکونیتین با فعال کردن کانالهای سدیمی زمان بازبودن آنها را افزایش و زمان غیرفعال بودن آنها را کاهش می‌دهد.(۱۵،۲۲)، همچنین از لیدوکائین به‌عنوان کنترل مثبت (داروی آنتی آریتمی کلاس یک، غیرفعال‌کننده کانالهای سدیمی سریع) استفاده شده است.(۱۲،۲۳)

نتایج مطالعه حاضر نشان داد شدت آریتمی‌های بطنی اما نه آریتمی‌های دهلیزی در گروههای دریافت‌کننده لیدوکائین چه به صورت درمان و چه به صورت پیش‌درمان به طور چشمگیری کاهش داشت. شدت آریتمی‌ها در گروههای درمان و پیش‌درمان با کارواکرول پنجاه میکروگرم نیز به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داشت، اما به اندازه لیدوکائین نبود. دوز پنجاه میکروگرم کارواکرول در این مطالعه حداکثر دوزی از کارواکرول بوده است که تغییرات معنی‌داری در فشار متوسط شریانی ایجاد نکرده است. دوزهای بالاتر باعث افت معنادار فشار خون شد(داده‌ها نشان داده نشده‌اند). Aydin و همکاران گزارش کردند که تجویز داخل صفاقی کارواکرول پنجاه میکروگرم و بیشتر باعث اثرات هایپوتانسیون در رت‌های نرمال و رت‌های هایپرتانسیو با مهارکننده نیتریک اکساید (L-NAME) گردیده، اما تأثیری بر انقباضات آئورتی ناشی از KCl، فنیل افرین و $CaCl_2$ نداشته است.(۳)، در مطالعه دیگری اثرات مهاری کارواکرول با استفاده از روش پچ کلمپ روی کانال‌های کلسیمی L در کاردیومیوسیت‌های ایزوله سگ و انسان نشان داده شده است.(۱۱)، از این‌رو به نظر می‌آید که به دلیل متفاوت بودن نوع کانال‌های کلسیمی L در قلب و سلول‌های عضلانی آئورت، این اثر اختصاصی بافتی کارواکرول روی کانال کلسیم مشاهده شده است.

از طرفی مطالعه‌ای نشان داده است که مهار کانال‌های کلسیمی با وراپامیل تأثیری بر بروز آریتمی‌های ناشی از اکونیتین نداشته است و احتمالاً اورلوود کلسیمی ناشی از آزاد شدن کلسیم از منابع داخل سیتوپلاسمی باشد.(۱۳)، اگر چنین برداشتی درست باشد احتمالاً کارواکرول از طریق اثر بر مکانیسم‌های داخل سلولی از بروز آریتمی‌های ناشی از اکونیتین جلوگیری کرده است، زیرا که کارواکرول به دلیل ماهیت لیپوفیلیک خود به راحتی از غشاهای سلولی عبور می‌کند.(۱۰)، همچنین ممکن است کارواکرول با غیرفعال کردن کانال‌های سدیمی توانسته از شدت بروز آریتمی‌های ناشی از اکونیتین در رت بکاهد. زیرا که گزارش شده است کارواکرول اثر ضد دردی دارد(۲)، اما مکانیسم سلولی آن مشخص نشده است. از این‌رو نیاز به مطالعات

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

گسترده‌تری در خصوص اثر کارواکرول بر کانال‌های سدیمی، پتاسیمی و کلسیمی در قلب می‌باشد.

یک نگرانی اصلی در خصوص استفاده از کارواکرول یا به طور کلی هر ترکیب دیگری مسمومیت بافتی در دیگر بافت است که نیاز به تحقیقهای گسترده‌تری در این زمینه دارد، به عنوان مثال اگر چه در این مطالعه اثرات آنتی آریتمی کارواکرول نشان داده شده است اما یکسری مطالعات با استفاده از سلول‌های اپی‌تلیال ایزوله شده خوک(Porcine) اثرات توکسیک کارواکرول را در دوزهای غیرکشنده(Sublethal) آن نشان داده‌اند.(۲۱)، در مقابل گزارش شده است که مصرف ۷۱۰-۹۲۰ میلی‌گرم کارواکرول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (با میانه هشتصد و ده میلی گرم) به مدت دو هفته در رت کشنده بوده است.(۲۴)، این یافته نشان می‌دهد که دوز کشنده کارواکرول بسیار بالاست. ناگفته نماند که مدل‌های ایزوله مدل مناسبی برای بررسی اثرات توکسیک نیستند، چون دارو در شرایط in vivo متحمل تغییر شکل در بافت‌های متعدد به‌ویژه کبد می‌گردد.(۲۱)

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که کارواکرول وریدی در دوز پنجاه میکروگرم در کیلوگرم اثرات آنتی آریتمی در برابر آریتمی‌های ناشی از اکونیتین دارد که نیاز است در آریتمی‌های ایسکمی و ری‌پرفیوژن نیز مورد بررسی قرار گیرد.

REFERENCES

1- Lima Mda S, Quintans-Júnior LJ, de Santana WA, Martins Kaneto C, Pereira Soares MB, Villarreal CF. Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. Eur J Pharmacol 2013;699(1-3):112-7.

2- Oliveira IS, da Silva FV ,Viana AF, dos Santos MR, Quintans-Junior LJ, Martins Mdo C, et al. Gastroprotective activity of carvacrol on experimentally induced gastric lesions in rodents. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2012;385(9):899-908.

3- Aydin Y, Kutlay O, Ari S, Duman S, Uzuner K, Aydin S. Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. Planta Med. 2007;73(13):1365-71.

4- Cho S, Choi Y, Park S, Park T. Carvacrol prevents diet-induced obesity by modulating gene expressions involved in adipogenesis and inflammation in mice fed with high-fat diet. J Nutr Biochem 2012;23(2):192-201.

5- Santos MRV, Moreira FV, Fraga BP, de Souza DP, Bonjardim LR, Quintans-Junior LJ. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2011; 21(4):764-71.

6- Yanishlieva NV, Marinova EM, Gordon MH, Raneva VG. Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. Food Chemistry 1999;64(1):59-66.

7- Canbek M, Uyanoglu M, Bayramoglu G, Senturk H, Erkasap N, Koken T, et al. Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. Phytomedicine. 2008;15(6-7):447-52.

8- Liang WZ, Lu CH. Carvacrol-induced [Ca2+]i rise and apoptosis in human glioblastoma cells. Life Sci. 2012;90(17-18):703-11.

9- Anderson JA, Coats JR. Acetylcholinesterase inhibition by nootkatone and carvacrol in arthropods. Pestic Biochem Physiol. 2012;102(2):124-8.

10- Zotti M, Colaianna M, Morgese MG, Tucci P, Schiavone S, Avato P, et al. Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. Molecules. 2013;18(6):6161-72.

11- Magyar J, Szentandrassy N, Banyasz T, Fulop L, Varro A, Nanasi PP. Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. Eur J Pharmacol 2004;487(1-3):29-36.

12- Bartosova L, Novak F, Bebarova M, Frydrych M, Brunclik V, Opatrilova R, et al. Antiarrhythmic effect of newly synthesized compound 44Bu on model of aconitine-induced arrhythmia: compared to lidocaine. Eur J Pharmacol. 2007;575(1-3):127-33.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

13- Fu M, Wu M, Wang JF, Qiao YJ, Wang Z. Disruption of the intracellular Ca2+ homeostasis in the cardiac excitation-contraction coupling is a crucial mechanism of arrhythmic toxicity in aconitine-induced cardiomyocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 354(4):929-36.

14- Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK. A single exposure to particulate or gaseous air pollution increases the risk of aconitine-induced cardiac arrhythmia in hypertensive rats. Toxicol Sci. 2009;112(2):532-42.

15- Shu H, Yi-Ming W, Xu LP, Miao CY, Su DF. Increased susceptibility of ventricular arrhythmias to aconitine in anaesthetized rats is attributed to the inhibition of baroreflex. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004;31(4):249-53.

16- Benza RL, Tallaj JA, Felker GM, Zabel KM, Kao W, Bourge RC, et al. The impact of arrhythmias in acute heart failure. J Card Fail. 2004;10(4):279-84.

17- Drolet B, Simard C, Gailis L, Daleau P. Ischemic, genetic and pharmacological origins of cardiac arrhythmias: the contribution of the Quebec Heart Institute. Can J Cardiol. 2007;23(Suppl B):15B-22B.

18- MacRae CA. Cardiac Arrhythmia: In vivo screening in the zebrafish to overcome complexity in drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2010;5(7):619-32.

19- Canyon SJ, Dobson GP. Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the in vivo rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;287(3):H1286-95.

20- Xiao YF. Cell and gene therapy for arrhythmias: Repair of cardiac conduction damage. J Geriatr Cardiol. 2011; 8(3): 147–58.

21- Inamuco J, Veenendaal AK, Burt SA, Post JA, Tjeerdsma-van Bokhoven JL, Haagsman HP, et al. Sub-lethal levels of carvacrol reduce Salmonella Typhimurium motility and invasion of porcine epithelial cells. Vet Microbiol. 2012;157(1-2):200-7.

22- Zhou SS, Yang J, Li YQ, Zhao LY, Xu M, Ding YF. Effect of Cl- channel blockers on aconitine-induced arrhythmias in rat heart. Exp Physiol. 2005;90(6):865-72.

23- Czerwinska M, Kiss AK, Naruszewicz M. A comparison of antioxidant activities of oleuropein and its dialdehydic derivative from olive oil, oleacein. Food Chemistry. 2012;131(3):940-7.

24- Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG. Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity. Food and Cosmetics Toxicology. 1964;2:327-43.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

Abstract *Original Article*

Comparison of the effects of carvacrol and lidocaine on aconitine-induced arrhythmias in rats

M. Esmailidehaj[1], H. R. Fatehi[2], M. Keshtavar[3], S. H. Hejazian[1],Sh. Bajuvand[4], J. Alihossaini[4]

Background and Aim: Previous studies have shown that carvacrol has hypotensive, bradycardic and calcium inhibitory effects. Since the opening of calcium channels have an important role in the incidence of arrhythmias, this study aimed to investigate whether carvacrol has anti-arrhythmic effects against aconitine-induced arrhythmia or not.

Materials and Methods: In this experimental study, **s**eventy male Wistar rats were divided into seven groups of ten: Group 1 as the control Group; Group 2 as the pretreatment with lidocaine (10 mg/kg); Group 3 and 4 as the pretreatment with carvacrol 10 and 50 µg/kg; Group 5 as the treatment with lidocaine (10 mg/kg); and Group 6 and 7 as the treatment with carvacrol 50 µg/kg. Lidocaine and carvacrol were infused intravenously as pretreatment and treatment respectively before and after the infusion of aconitine (as an arrhythmic substance). Ventricular arrhythmia including the onset of arrhythmia, incidence percentage of ventricular tachycardia and fibrillation, and irreversible ventricular fibrillation and atrial fibrillation were monitored following the infusion of aconitine for 30 minutes. Data were analyzed in GraphPad Prism statistical software by one-way ANOVA, Tukey's post hoc test, and Fisher's exact test.

Results: Data showed that the magnitude of ventricular arrhythmia including the onset of arrhythmia, incidence percentage of ventricular tachycardia and fibrillation, and irreversible ventricular fibrillation significantly reduced in pretreatment and treatment groups with lidocaine. It also reduced markedly in pretreatment and treatment groups with carvacrol 50 µg/kg, although not as much as in the lidocaine group. There was not any significant difference between carvacrol 10 µg/kg groups and control group both in pretreatment and treatment protocol.

Conclusion: The findings of this study indicate that the maximum dose of carvacrol which did not have any significant effect on blood pressure reduced the magnitude of aconitine-induced arrhythmia. This may use prevention and alternative of cardiac arrhythmias.

Keywords: Arrhythmia; Aconitine; Rat; Carvacrol; Lidocaine.

Modern Care, Scientific Quarterly of Birjand Nursing and Midwifery Faculty. 2014; 11 (2):136-144

Received: September 6,2013 ***Last Revised: December12,2013*** ***Accepted: January 29,2014***

Corresponding Author: Mansour Esmailidehaj, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. e.mail:med1354@ssu.ac.ir

[1] *Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.*

[2] *M.Sc. Student of Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Fars Sciences and Research Branch, Shiraz, Iran.*

[3] *M.Sc. Student of Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Arsenjan Branch, Arsenjan, Iran.*

[4] *M.Sc., Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.*

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]