

## مقاله پژوهشی

## اثر لینالول بر هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی حاد القاشده توسط کتامین- گزیلازین در موش‌های صحرایی: نقش گیرنده‌های آلفا-دو آدرنژیک

رسل عبدالحمید کاظم<sup>۱</sup>، امیر عرفان‌پرست<sup>۱\*</sup>، اسماعیل تمدن‌فرد<sup>۱</sup>، داود امیر کاشانی<sup>۲</sup>، مهدی ایمانی<sup>۳</sup>

۱. بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۲. گروه غدد درون ریز و متابولیسم کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. بخش بیوشیمی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

پذیرش: ۱۴ بهمن ۱۴۰۳

دریافت: ۲۴ دی ۱۴۰۳

## چکیده

**زمینه و هدف:** وقتی هومئوستاز گلوکز مختل شود، هیپرگلیسمی حاد و مزمن ممکن است رخ دهد. لینالول یک ترکیب فعال زیستی است که در چند گونه گیاهی وجود دارد. در مطالعه حاضر، ما اثر لینالول را بر روی هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی حاد ایجاد شده توسط تجویز کتامین-گزیلازین بررسی کردیم. برای مشخص شدن مکانیسم از یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک) استفاده شد.

**روش‌ها:** تزریق داخل صفاقی لینالول (۲/۵، ۱۰ و ۴۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۰/۵ و ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به ترتیب در ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از القای هیپرگلیسمی حاد انجام شدند. هیپرگلیسمی حاد با تجویز داخل صفاقی مخلوط کتامین (۱۰۰ میلی گرم به ازای وزن بدن) و گزیلازین (۱۰ میلی گرم به ازای وزن بدن) ایجاد شد. سطوح گلوکز خون از دم اندازه‌گیری شد. بعد از اندازه‌گیری آخرین سطح گلوکز خون، جهت سنجش انسولین سرم از حیوانات خونگیری به عمل آمد. برای تعیین اثر داروها بر روی تغییرات گلوکز خون و انسولین سرم در حیوانات هوشیار، مقادیر بالای لینالول (۴۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) بدون تجویز کتامین-گزیلازین تزریق شدند. سطوح زیر منحنی و درصد تغییرات گلوکز در دوره ۱۲۰-۳۰ دقیقه پس از تزریق کتامین-گزیلازین و نیز درصد تغییرات انسولین سرم محاسبه شد.

**یافته‌ها:** سطوح گلوکز خون به طور معنی‌داری ( $p < 0/05$ ) در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق کتامین-گزیلازین افزایش یافت. همچنین، سطح انسولین سرم در حیوانات دریافت‌کننده کتامین-گزیلازین کاهش یافت. لینالول (۱۰ و ۴۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی حاد را مهار کردند. علاوه، تزریق توام مقادیر غیر موثر لینالول (۲/۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۰/۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی‌داری از هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی جلوگیری کرد. در حیوانات هوشیار، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده حامل و مقادیر بالای لینالول و یوهمبین مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که لینالول می‌تواند در مدل هیپرگلیسمی حاد سطح گلوکز خون را کاهش و سطح انسولین سرم را افزایش دهد. سیستم آلفا-۲ آدرنژیک ممکن است در این عملکرد لینالول دخالت داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** انسولین، گزیلازین، لینالول، هیپرگلیسمی، یوهمبین

## مقدمه

هورمونی مختلف صورت می‌گیرد. هورمون‌ها و نوروپپتیدهای مختلف که عمدتاً از پانکراس، کبد، غدد فوق کلیه، روده‌ها، مغز، ماهیچه‌ها و بافت چربی آزاد می‌شوند، در این تنظیم نقش دارند [۱].

اختلال در متابولیسم گلوکز می‌تواند منجر به هیپرگلیسمی (افزایش گلوکز خون) یا هیپوگلیسمی (کاهش گلوکز خون) شود که هر دو پیامدهای قابل توجهی بر سلامتی دارند. تنظیم متابولیسم گلوکز توسط شبکه پیچیده‌ای از عوامل عصبی و

کتامین بعلاوه گزیلازین تحریک شدن سیستم عصبی سمپاتیک توسط گزیلازین و به دنبال آن تحریک گلیکوژنولیز کبدی و کاهش ترشح انسولین است [۵]. به این ترتیب، به دنبال تزریق کتامین-گزیلازین، از دقیقه ۲۰ پس از تزریق افزایش در سطح گلوکز خون شروع می شود و تا سه ساعت پس از تزریق ادامه می یابد و سپس به تدریج کاهش می یابد [۵]. به این ترتیب هیپرگلیسمی ایجاد شده برگشت پذیر بوده، و در مطالعات مختلف از این روش به عنوان مدلی برای ایجاد هیپرگلیسمی حاد استفاده شده است [۷-۵].

اثر بخشی لینالول در کنترل هیپرگلیسمی در موش های صحرایی دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین نشان داده شده است و ممکن است با اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی لینالول مرتبط باشد [۸]. همچنین، گزارش شده است که تجویز مزمن لینالول سبب کاهش عوارض جانبی دیابت در موش های صحرایی مبتلا می شود و مطرح شده است که لینالول این اثر خود را از طریق کاهش فاکتورهای التهابی و کاهش شاخص های استرس اکسیداتیو انجام می دهد [۹]. با این وجود، تاکنون اثر لینالول بر هیپرگلیسمی حاد و مکانیسم احتمالی آن بررسی نشده است. با توجه به این که لینالول اثر ضد هیپرگلیسمی در دیابت ایجاد می کند، و استفاده از کتامین بعلاوه گزیلازین به صورت مدلی در بررسی مکانیسم های هیپرگلیسمی حاد معرفی شده است و در مدل هیپرگلیسمی مذکور گیرنده آلفا-۲ آدرنژیک نقش بارزی دارد، این مطالعه با هدف بررسی اثرات تزریق محیطی لینالول بر تغییرات گلوکز خون و انسولین سرم در مدل هیپرگلیسمی حاد ناشی از کتامین بعلاوه گزیلازین در موش های صحرایی انجام شد. همچنین برای بررسی مکانیسم های احتمالی از تزریق یوهمین، انتاگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک، به تنهایی و به همراه لینالول استفاده شده است.

## مواد و روش ها

### حیوانات استفاده شده

در مطالعه حاضر، از موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به وزن ۲۶۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در گروه های ۶ تایی در در قفس های پلی اتیلن در اتاق نگه داری حیوانات آزمایشگاهی بخش فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه و با دسترسی آزادانه به آب و غذا و شرایط کنترل شده

هیپرگلیسمی یک اختلال متابولیک است که می تواند به صورت حاد یا مزمن رخ دهد و عوارض متعددی داشته باشد. در هیپرگلیسمی حاد، سطح گلوکز خون بالا می رود و ممکن است منجر به عوارض قابل توجهی از جمله آسیب احتمالی به بافت های حیاتی مانند کلیه ها شود. هیپرگلیسمی حاد در بیماران بستری غالباً دیده می شود و می تواند توسط عوامل استرس زا نظیر بیماری حاد یا ترومای جراحی ایجاد شود. بیماران بدون سابقه دیابت که در هنگام بستری در بیمارستان دچار هیپرگلیسمی می شوند نسبت به بیماران با قند خون نرمال و یا حتی مبتلایان به دیابت نوع ۲ با قند خون بالا نتایج عملکردی کمتر و در نتیجه مرگ و میر بالایی دارند [۲].

لینالول یک الکل مونوترپن است که جز اصلی برخی از گیاهان معطر از جمله اسطوخودوس است. در عطرسازی، لینالول یک ماده معطر بسیار مورد استفاده و جزء نت های بالایی عطر است. بنابراین، لینالول، در ۹۰ درصد محصولات آرایشی (لوسیون بدن، شامپو، صابون، اسپری مو، کرم، ضد تعریق) یافت می شود. از طرف دیگر، اثرات آرام بخشی، ضد اضطراب، ضد درد، ضد تشنج، بی حس کننده موضعی، ضد التهاب، ضد ویروس، ضد باکتری، و ضد التهابی لینالول هم گزارش شده است [۳].

یکی از عملکردهای سیستم عصبی سمپاتیک و اپی نفرین آزاد شده از مرکز فوق کلیه تنظیم سطح گلوکز خون می باشد. اپی نفرین و نوراپی نفرین به ویژه با اتصال به گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک سبب مهار ترشح انسولین و افزایش میزان گلوکز خون می شوند و از ایجاد هیپرگلیسمی به ویژه در هنگام استرس جراحی یا ورزش جلوگیری می کنند [۴].

استفاده از کتامین همراه با گزیلازین (آگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک) یک روش بیهوشی رایج در حیوانات آزمایشگاهی از جمله موش صحرایی و موش سفید کوچک آزمایشگاهی است. آرام بخشی و خواص شل کنندگی عضلانی گزیلازین در کاهش عوارض جانبی کتامین مفید است. از طرف دیگر، مشخص شده است که تزریق داخل صفاقی گزیلازین همراه یا بدون کتامین موجب افزایش گلوکز خون در موش صحرایی و میمون می شود [۵، ۶]. پیش تزریق یوهمین (انتاگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک) به صورت داخل صفاقی از هیپرگلیسمی ایجاد شده توسط گزیلازین جلوگیری می کند [۷، ۵]. یکی از مکانیسم های هیپرگلیسمی ناشی از

گروه های ۳، ۴ و ۵) در این گروه ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق کتامین-گزیلازین به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی لینالول (۲/۵، ۱۰ و ۴۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و تزریق داخل صفاقی حلال یوهمبین (سالین نرمال) انجام شد. در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله کتامین-گزیلازین به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق، قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون گیری به عمل آمد.

گروه های ۶ و ۷) در این گروه ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق کتامین-گزیلازین به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی حلال لینالول (توئین ۵ درصد) و تزریق داخل صفاقی یوهمبین (۵/۰ و ۲ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن) انجام شد. در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله کتامین-گزیلازین به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق، قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون گیری به عمل آمد.

گروه ۸) در این گروه ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق کتامین-گزیلازین به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی لینالول (۲/۵ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و تزریق داخل صفاقی یوهمبین (۵/۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن) انجام شد. در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله کتامین-گزیلازین به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق، قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون گیری به عمل آمد.

گروه ۹ و ۱۰) در این گروهها ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سالین نرمال به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی لینالول (۴۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و تزریق داخل صفاقی یوهمبین (۲ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن) انجام شد (مقادیر موثر). در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله سالین نرمال به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و

دمای محیط ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی از هفت صبح) نگه داری شدند. آزمایشها مابین ساعت ۹ تا ۱۴ انجام گرفت. نگهداری از حیوانات و آزمایشهای مربوطه بر اساس اصول استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و قوانین مصوب بر اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشکده دامپزشکی انجام گردید (کد اخلاقی: IR-UU-AEC-3/81).

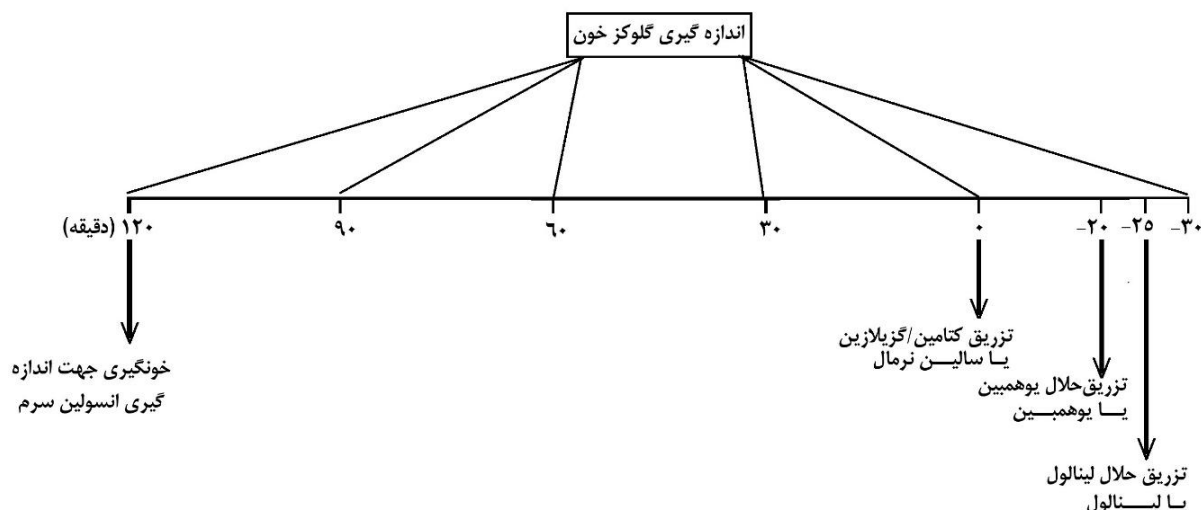
## داروهای استفاده شده

لینالول و یوهمبین از شرکت سیگماآلدريج تهیه شدند و کتامین و گزیلازین مورد استفاده ساخت شرکت آلفاسان هلند بودند. برای حل کردن لینالول از محلول توئین ۵ درصد در سالین نرمال (۰/۹ درصد کلرور سدیم) استفاده شد. برای تهیه و رقیق نمودن محلولهای دارویی دیگر نیز از سالین نرمال استریل استفاده شد. محلولهای دارویی بیست دقیقه قبل از تزریقات تهیه شدند.

## گروه بندی حیوانات

۶۰ سر موش صحرایی به ۱۰ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه ۱) در این گروه ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سالین نرمال به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی حلال لینالول (توئین ۵ درصد) و تزریق داخل صفاقی حلال یوهمبین (سالین نرمال) انجام شد. در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله سالین نرمال به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق داخل صفاقی سالین نرمال، قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون گیری به عمل آمد.

گروه ۲) در این گروه ۳۰، ۲۵ و ۲۰ دقیقه قبل از تزریق کتامین-گزیلازین به ترتیب اندازه گیری میزان گلوکز خون، تزریق داخل صفاقی حلال لینالول (توئین ۵ درصد) و تزریق داخل صفاقی حلال یوهمبین (سالین نرمال) انجام شد. در دقیقه صفر دوباره قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله کتامین-گزیلازین به روش داخل صفاقی تزریق گردید و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق، قند خون اندازه گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون گیری به عمل آمد.



**نمودار ۱-** خط زمانی مطالعه حاضر. گلوکز خون در ۳۰ دقیقه قبل و دقیقه صفر (بلافاصله قبل) و در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق داخل صفاقی سالیسین نرمال و کتامین-گزیزلازین اندازه‌گیری شدند. تزریقات داخل صفاقی لینالول و یوهمبین به ترتیب در دقایق ۲۵ و ۳۰ قبل از تزریق داخل صفاقی سالیسین نرمال یا کتامین-گزیزلازین انجام شدند. بلافاصله پس از اندازه‌گیری آخر گلوکز خون (دقیقه ۱۲۰) خون گیری انجام شد و از آن سرم برای اندازه‌گیری انسولین تهیه گردید.

### سنجش انسولین سرم

بعد از اندازه‌گیری آخرین سطح گلوکز خون، با استفاده از یک سرسوزن شماره ۲۵ در محدوده بین دنده‌ای هفتم و هشتم مقدار ۰/۴ میلی‌لیتر خون اخذ و در میکروتیوب‌های ۰/۵ میلی‌لیتری استریل بدون هپارین جمع‌آوری شد و سپس در دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۵۰۰ سانتریفیوژ شد. سپس سرم را جدا کرده و به میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری جهت سنجش انسولین منتقل شد. میزان انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا اندازه‌گیری انسولین موش صحرایی ساخت شرکت مرکودیای سوئد اندازه‌گیری و بر اساس میکروگرم در لیتر بیان شد.

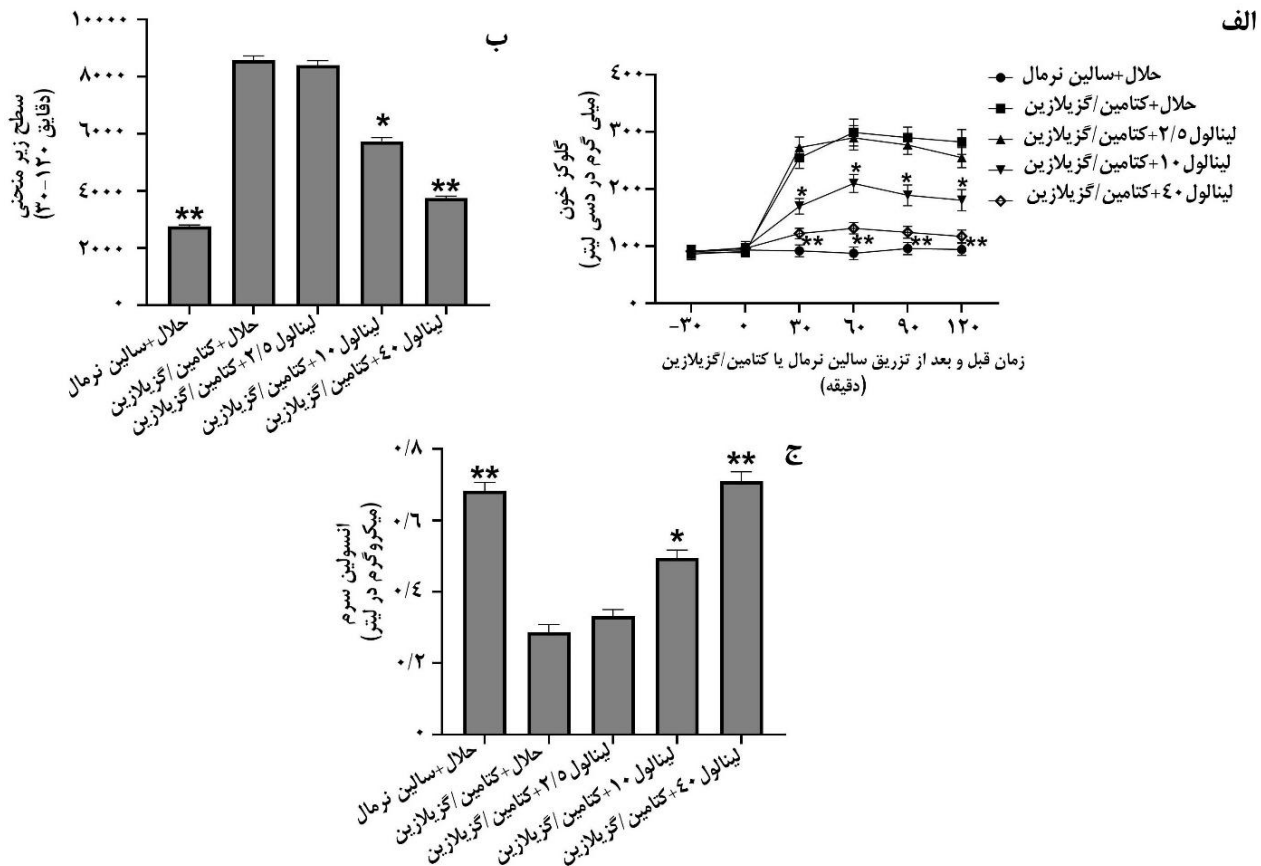
### تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۸ انجام شد. داده‌های به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری گلوکز در زمان‌های قبل و بعد از بیهوشی، با آنالیز واریانس (ANOVA) دوطرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی انجام شد. داده‌های به‌دست‌آمده از سطح زیر نمودار و درصد تغییرات گلوکز خون و غلظت و درصد انسولین سرم با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) یک‌طرفه و به دنبال آن از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در نمودارها، داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین آورده شده‌اند. سطح معنی‌دار،  $p$  کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

۱۲۰ پس از تزریق، قند خون اندازه‌گیری شد و بلافاصله پس از آخرین اندازه‌گیری قند خون، برای تعیین میزان انسولین سرم از قلب خون‌گیری به عمل آمد. هدف این دو گروه بررسی تاثیر مقادیر موثر لینالول و یوهمبین در موش‌های بدون تجویز کتامین-گزیزلازین بود. خط زمانی مطالعه حاضر که زمان‌های تزریق لینالول و یوهمبین و اندازه‌گیری گلوکز خون و انسولین سرم در ارتباط با زمان تجویز کتامین-گزیزلازین را نشان می‌دهد به‌طور ترسیمی در نمودار ۱ نشان داده شده است.

### روش القای هیپرگلیسمی

هیپرگلیسمی حاد با روشی که قبلاً توسط توسط ساها و همکاران [۵] و صفایی و همکاران [۷] توصیف شده است و با تزریق مخلوط کتامین و گزیزلازین (به‌ترتیب در در مقادیر ۱۰۰ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت داخل صفاقی ایجاد شد. سی دقیقه قبل از تزریق، و در دقایق ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ پس از تزریق کتامین-گزیزلازین، گلوکز خون با دستگاه گلوکزسنج (فری سنس، فری‌رطب، ایران) اندازه‌گیری شد. برای خونگیری با سرسوزن شماره ۳۰ یک ضربه به نوک دم حیوان زده شد و دوبار نمونه خون روی نوار دستگاه قرار داده شد و میانگین عدد به دست آمده یادداشت گردید. دقت گلوکومتر با استفاده از کیت تعیین کمی گلوکز استاندارد (پارس آزمون، ایران) ارزیابی شد.



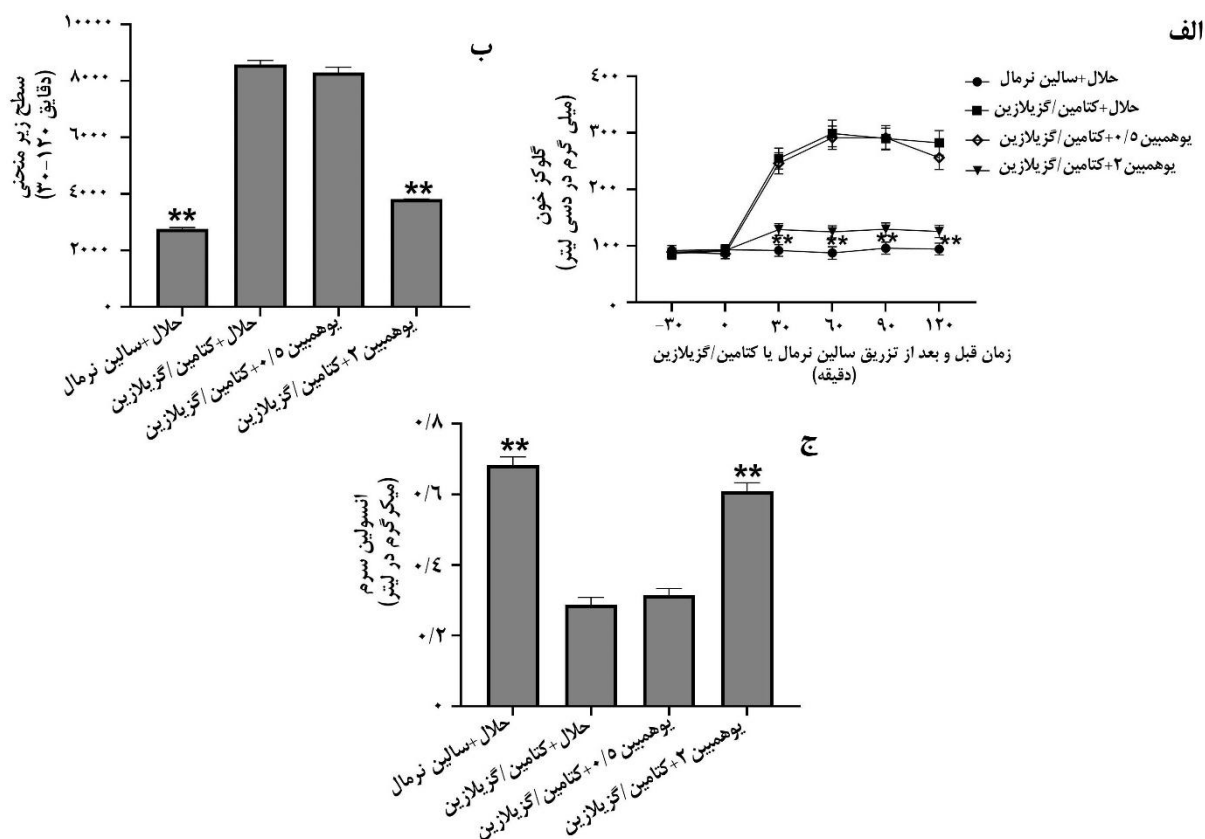
**نمودار ۲-** بررسی اثر تزریق حلال یا لینالول بر تغییرات سطح گلوکز خون (الف)، سطح زیر منحنی آن‌ها (ب) و سطح انسولین سرم (ج) در موش‌های صحرائی دریافت‌کننده سالیین نرمال یا کتامین/گزیزلایزین. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند. تعداد حیوان در هر گروه: شش سر موش صحرائی. مقادیر داروها به صورت میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن است. \* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ( $p < 0.05$ ) با گروه حلال + کتامین/گزیزلایزین می‌باشد. \*\*: نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ( $p < 0.01$ ) با گروه حلال + کتامین/گزیزلایزین است (در شکل الف مقایسه در دقایق متناظر صورت گرفته است).

## یافته‌ها

صفاقی سالیین نرمال و کتامین-گزیزلایزین پس از دریافت حلال تفاوت معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) بین آن‌ها را تایید کردند (نمودار ۲ب، ۳ب و ۴ب). از طرف دیگر، همانطور که در نمودارهای ۲ج، ۳ج و ۴ج نشان داده شده است، سطح انسولین سرم به دنبال تزریق مخلوط کتامین-گزیزلایزین در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالیین نرمال به‌طور معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) کاهش یافت.

تزریق داخل صفاقی لینالول در مقدار ۲/۵ میلی‌گرم ازای کیلوگرم وزن بدن اثر معنی‌داری بر هیپیرگلیسمی ایجادشده توسط کتامین/گزیزلایزین در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ نداشت. لینالول در مقادیر ۱۰ و ۴۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن هیپیرگلیسمی ایجادشده توسط کتامین-گزیزلایزین را به‌طور

همانطور که در نمودارهای ۲الف، ۳الف و ۴الف نشان داده شده است، سطح گلوکز خون در دقیقه ۳۰ قبل از تزریق سالیین نرمال یا کتامین-گزیزلایزین در گروه‌های مورد مطالعه تفاوتی نداشت. سطح گلوکز خون در ۳۰ دقیقه قبل از تزریق در همه گروه‌های مورد مطالعه در حدود  $90/25 \pm 3/21$  میلی‌گرم در دسی لیتر بود. در گروه دریافت‌کننده حامل قبل و بعد از تزریق داخل صفاقی سالیین نرمال در زمان‌های اندازه‌گیری شده تغییرات معنی‌داری مشاهده نگردید ( $p > 0.05$ ). در گروه دریافت‌کننده کتامین-گزیزلایزین سطح گلوکز خون در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ پس از تزریق به‌طور معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) افزایش یافت. سطوح زیر منحنی مربوط به اثرات تزریق داخل



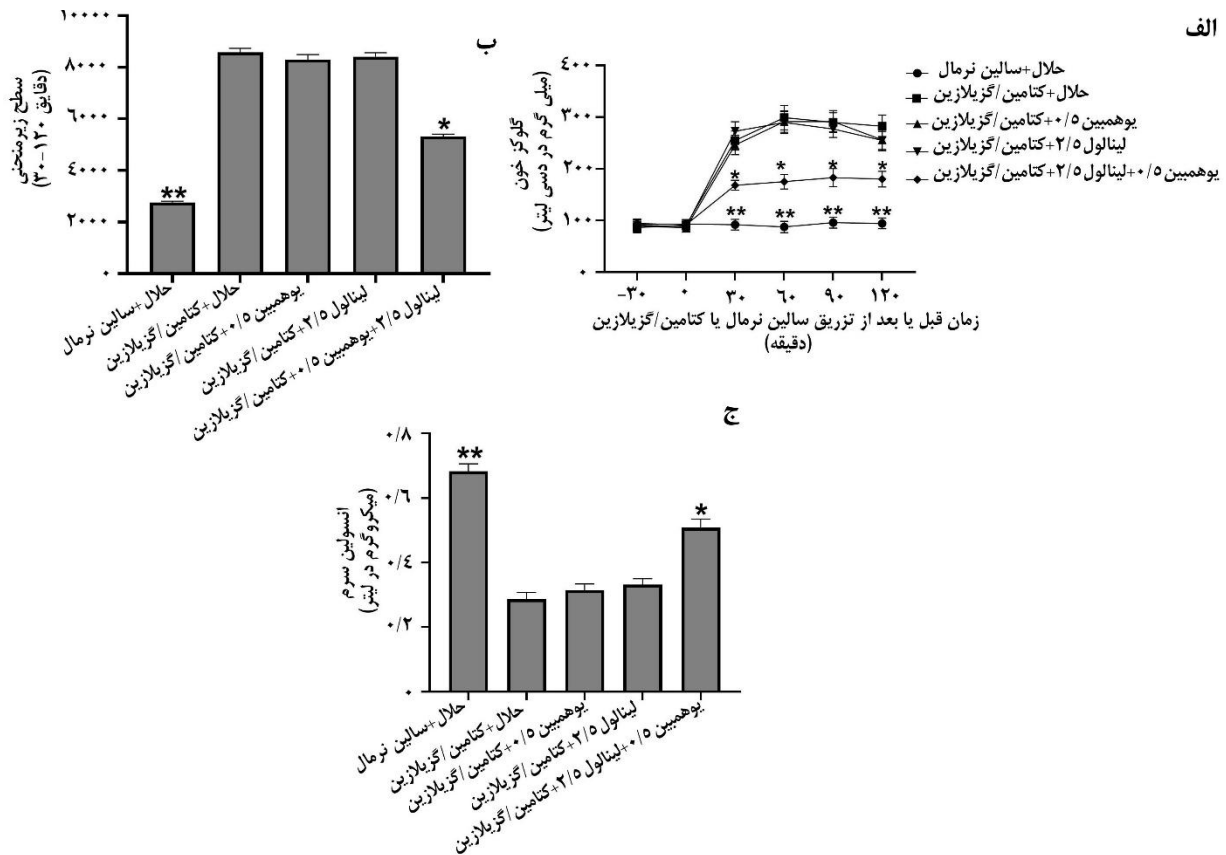
**نمودار ۳-** بررسی اثر تزریق حلال یا یوهمبین بر تغییرات سطح گلوکز خون (الف)، سطح زیر منحنی آن‌ها (ب) و سطح انسولین سرم (ج) در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده سالین نرمال یا کتامین/گزیزلازین. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند. تعداد حیوان در هر گروه: شش سر موش صحرایی. مقادیر دارو به صورت میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن است. \*\*: نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ( $p < 0.01$ ) با گروه حلال + کتامین/گزیزلازین است (در شکل الف مقایسه در دقایق متناظر صورت گرفته است).

شده توسط یوهمبین در مقدار ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن بود (نمودار ۳ب). همچنین تزریق داخل صفاقی یوهمبین در مقدار ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن توانست کاهش سطح انسولین سرم ایجاد شده توسط کتامین-گزیزلازین را به طور معنی داری ( $p < 0.01$ ) مهار کند (نمودار ۳ج).

نمودار شماره ۴ اثرات تزریق داخل صفاقی توام لینالول (۲/۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۰/۵ میلی گرم ازای کیلوگرم وزن بدن) بر سطح گلوکز خون (الف)، سطح زیر منحنی تغییرات گلوکز خون (ب) و انسولین سرم (ج) پس از ایجاد بیهوشی با کتامین-گزیزلازین را نشان می‌دهد. تزریق توام مقادیر غیر موثر لینالول و یوهمبین توانست به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) هیپیرگلیسمی ایجاد شده توسط کتامین-گزیزلازین را در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ مهار کند (نمودار ۴الف). سطح زیر منحنی‌ها نیز تاییدکننده کاهش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) هیپیرگلیسمی ایجاد شده توسط تزریق

معنی‌دار (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ ) در دقایق ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ کاهش داد (نمودار ۴الف). سطح زیر منحنی‌ها نیز تاییدکننده کاهش معنی‌دار (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ ) هیپیرگلیسمی ایجاد شده با کتامین-گزیزلازین، توسط لینالول در مقادیر ۱۰ و ۴۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن بود (نمودار ۴ب). از طرف دیگر لینالول در مقادیر ۱۰ و ۴۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن توانست کاهش سطح انسولین سرم ایجاد شده توسط کتامین-گزیزلازین را به طور معنی‌داری (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ ) مهار کند (نمودار ۴ج).

تزریق داخل صفاقی یوهمبین در مقدار ۲، و نه ۰/۵ میلی گرم ازای کیلوگرم وزن بدن معنی‌داری ( $p < 0.01$ ) هیپیرگلیسمی ایجاد شده توسط کتامین-گزیزلازین در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ مهار کرد (نمودار ۴الف). سطح زیر منحنی‌ها نیز تاییدکننده کاهش معنی‌دار ( $p < 0.01$ ) هیپیرگلیسمی ایجاد

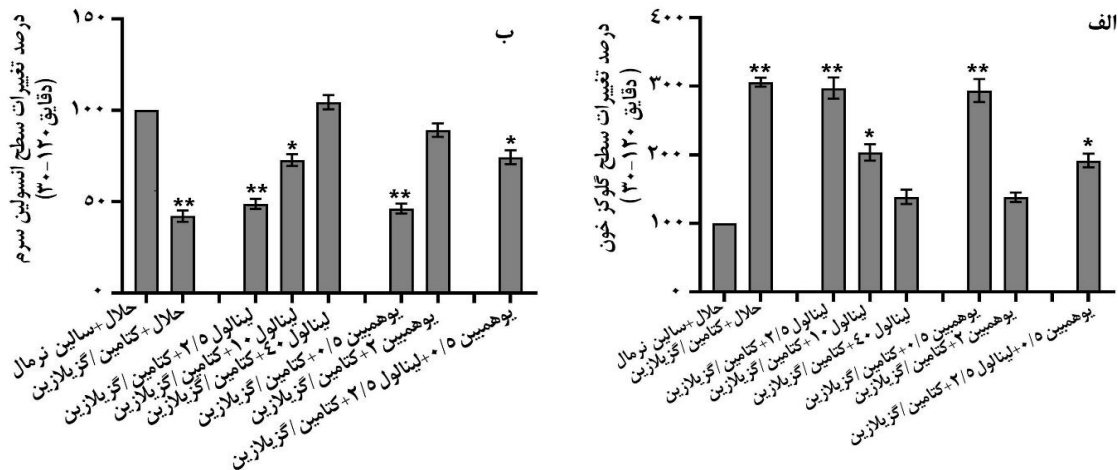


**نمودار ۴-** بررسی اثر تزریق حلال یا لینالول بر تغییرات سطح گلوکز خون (الف)، سطح زیر منحنی آن‌ها (ب) و سطح انسولین سرم (ج) در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده سالیین نرمال یا کتامین/گزیلازین. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند. تعداد حیوان در هر گروه: شش سر موش صحرایی. مقادیر داروها به صورت میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن است. \* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح  $(p < 0/05)$  با گروه حلال + کتامین/گزیلازین می‌باشد. \*\*: نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح  $(p < 0/01)$  با گروه حلال + کتامین/گزیلازین است (در شکل الف مقایسه در دقایق متناظر صورت گرفته است).

با گروه دریافت‌کننده سالیین نرمال به دنبال حلال نشان می‌دهد. تزریق کتامین-گزیلازین به‌طور معنی‌داری  $(p < 0/01)$  توانست سبب افزایش گلوکز خون به حدود  $306/07 \pm 6/6$  درصد و کاهش انسولین سرم پلاسما به حدود  $42 \pm 3/1$  درصد در مقایسه با گروه دریافت‌کننده حلال و سپس سالیین نرمال شود. در گروه‌های دریافت‌کننده لینالول (۴۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۲ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) درصد تغییرات مذکور در مقایسه با گروه سالیین نرمال معنی‌دار نبود. تغییرات مذکور در گروه‌های دریافت‌کننده لینالول (۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) قبل از کتامین-گزیلازین در مقایسه با گروه سالیین نرمال معنی‌داری نشان داد (به ترتیب  $p < 0/05$  و  $p < 0/01$ ). تزریق یوهمبین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و تزریق توام مقادیر

لینالول (۲/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) همراه با یوهمبین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) بود (نمودار ۴ب). همچنین تزریق داخلی صفاقی لینالول (۲/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) همراه با یوهمبین (۰/۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) توانست کاهش سطح انسولین سرم ایجاد شده توسط کتامین-گزیلازین را به‌طور معنی‌داری  $(p < 0/05)$  مهار کند (نمودار ۴ج).

نمودار شماره ۵ اثرات تزریق داخلی صفاقی لینالول (۲/۵، ۱۰ و ۴۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و یوهمبین (۰/۵ و ۲ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و تزریق توام مقادیر غیر موثر آن‌ها بر درصد تغییرات گلوکز خون (الف) و درصد تغییرات انسولین سرم (ب) در بازه زمانی ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه پس از ایجاد بیپوشی با کتامین-گزیلازین را در مقایسه



**نمودار ۵-** بررسی اثر تزریق‌های انجام‌شده در مطالعه حاضر بر درصد تغییرات سطح گلوکز خون (الف) و درصد تغییرات سطح انسولین سرم (ب) در موش‌های صحرائی دریافت‌کننده سالین نرمال یا کتامین/گزیلازین. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین بیان شده‌اند. تعداد حیوان در هر گروه: شش سر موش صحرائی. مقادیر داروها به صورت میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن است. \* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ( $p < 0.05$ ) با گروه حلال + سالین نرمال می‌باشد. \*\* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ( $p < 0.01$ ) با گروه حلال + سالین نرمال می‌باشد.

۱۲۰ پس از تزریق داخل صفاقی کتامین-گزیلازین در مقایسه با پیش از تزریق مخلوط کتامین-گزیلازین و گروه دریافت‌کننده سالین نرمال به طور معنی‌داری افزایش و سطح انسولین سرم به طور معنی‌داری کاهش یافت. کتامین آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA گلوتامات و به عنوان یک داروی بی‌هوشی سریع‌الاثرو و یک ماده ضد درد شناخته شده است [۷، ۱۰]. گزیلازین، آگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک، به علت اثرات آرام‌بخشی و شل‌کنندگی عضلانی همراه داروهای بی‌هوشی نظیر کتامین و ایزوفلوران در حیوانات آزمایشگاهی مورد مصرف قرار می‌گیرد [۷، ۱۰]. گزارش شده است که استفاده از گزیلازین به‌تنهایی یا در ترکیب با کتامین باعث افزایش غلظت گلوکز پلاسما، و کاهش سطح انسولین در سگ، میمون و موش صحرائی می‌شود [۷-۵]. گزارش شده است که پانکراس به‌طور گسترده‌ای توسط سیستم سمپاتیک عصب‌دهی می‌شود و تحریک الکتریکی این اعصاب به‌طور قابل‌توجهی سبب مهار آزادسازی انسولین می‌شود [۱۱]. در این زمینه مطرح شده است که گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک دارای سه زیر نوع A، B و C بوده که گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک در سلول‌های بتای پانکراس به‌صورت پس‌سیناپسی بوده، فعال شدن آن‌ها سبب کاهش میزان آزادشدن انسولین و در نتیجه موجب افزایش میزان قند خون می‌شوند [۱۲، ۱۱، ۴]. به‌رحال نتایج حاصل از این مطالعه، با نتایج حاصل از مطالعه محققان دیگر که در آن گزیلازین توانسته است سطح گلوکز

غیرموثر لینالول و یوهیمین نیز تغییر معنی‌داری (به ترتیب  $p < 0.01$  و  $p < 0.05$ ) در درصد گلوکز خون و درصد تغییرات انسولین سرم نسبت به گروه دریافت‌کننده حلال و سپس سالین نرمال ایجاد کرد. در حیوانات بدون تزریق کتامین گزیلازین، در گروه‌های دریافت‌کننده لینالول (۴۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و یوهیمین (۲ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن) میانگین گلوکز خون در دقایق ثبت شده ۳۰-۱۲۰ به ترتیب  $4/40 \pm 91/66$  و  $4/22 \pm 93/87$  بدست آمد که تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده حلال و سالین نرمال ( $4/99 \pm 92/37$ ) نشان نداد. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دقایق مربوط به قبل و بعد از تزریق داروهای مذکور به دست نیامد. از طرف دیگر، میانگین انسولین در گروه‌های دریافت‌کننده لینالول (۴۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و یوهیمین (۲ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن) به ترتیب  $0/21 \pm 0/65$  و  $0/67 \pm 0/15$  بدست آمد که تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده حلال و سالین نرمال ( $0/22 \pm 0/68$ ) نشان نداد. لذا مقادیر موثر لینالول و یوهیمین در موش‌های بدون تزریق کتامین-گزیلازین از نظر تغییر سطح گلوکز خون و انسولین سرم بی‌تاثیر بود (برای این داده‌ها نموداری رسم نشده است).

## بحث

در این مطالعه، سطح گلوکز خون در دقایق ۳۰، ۶۰، ۹۰ و

خون را افزایش دهد، همخوانی دارد.

در این مطالعه، لینالول توانست هیپرگلیسمی و کاهش انسولین سرم ناشی از تزریق کتامین-گزیزلازین را در موش‌های صحرایی مهار کند. لینالول یک الکل ترپن معطر است که در روغن‌های اساسی بسیاری از گیاهان مانند برگ بو، گشنیز و اسطوخودوس یافت می‌شود [۳]. گزارش شده است که در موش‌های صحرایی مبتلا شده به دیابت، تجویز لینالول به صورت طولانی مدت (۴۵ روز) می‌تواند تغییرات نفروپاتی کلیه را از طریق کاهش گلوکز خون مهار کند [۹]. همچنین، تجویز درازمدت لینالول توانسته است سطح گلوکز خون و انسولین را در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت تجربی به ترتیب کاهش و افزایش دهد [۱۳]. با این وجود، در مطالعه‌ای دیگر، در مدل دیابت تجربی تجویز خوراکی لینالول در دراز مدت نتوانست اثرات مهاری بر هیپرگلیسمی داشته باشد [۱۴]. به هر حال یافته‌های این مطالعه برای نخستین بار در مدل هیپرگلیسمی حاد ناشی از کتامین-گزیزلازین، اثر مهاری لینالول را بر افزایش قند خون و کاهش سطح انسولین نشان می‌دهد.

در مطالعه ما، یوهمبین توانست هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی ایجاد شده توسط کتامین-گزیزلازین را در موش‌های صحرایی مهار کند. یوهمبین یک آلکالوئید طبیعی است که عمدتاً از پوست درخت *Pausinystalia yohimbe*، که بومی غرب آفریقا است، به دست می‌آید. یوهمبین طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی را نشان می‌دهد و اثر فارماکولوژیک اصلی آن به‌عنوان یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده  $\alpha_2$ -آدرنرژیک است [۱۵]. در مطالعات مختلف گزارش شده است که تزریق محیطی یوهمبین می‌تواند هیپرگلیسمی ناشی از گزیزلازین را مهار کند [۱۶، ۷، ۵]. همچنین گزارش شده است که تزریق داخل بطنی مغزی یوهمبین هم می‌تواند هیپرگلیسمی ناشی از گزیزلازین را مهار کند [۷]. همچنین در این زمینه گزارش شده است که در سگ هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمی ناشی از تزریق داخل وریدی دکزمدتومیدین<sup>۱</sup>، یک آگونیست گیرنده آلفا-۲-آدرنرژیک، توسط یک آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲-آدرنرژیک، MK-467، مهار می‌شود [۱۷]. به این ترتیب، این یافته‌ها نقش گیرنده‌های آلفا-۲-آدرنرژیک را در مکانیسم‌های هومئوستاتیک گلوکز خون تایید می‌کنند.

در این تحقیق تجویز توام لینالول و یوهمبین در مقادیر کم نسبت به تجویز جداگانه آن‌ها در همان مقادیر کم از هیپرگلیسمی القا شده با کتامین-گزیزلازین جلوگیری کرد. به عبارت دیگر یک اثر هم‌افزایی بین لینالول و یوهمبین مشاهده شد. در یک تحقیق تداخل اثر لینالول و سیستم آلفا-۲-آدرنرژیک در اثرات ضد افسردگی و آزمون‌های اجباری با استفاده از یوهمبین گزارش شده است [۱۸]. همچنین در تجویز توأم کورکومین (ماده فعال زردچوبه) و یوهمبین، اثرات مشابه هم‌افزایی را در کاهش قند خون و افزایش انسولین ناشی از کتامین-گزیزلازین نشان داده شده و احتمال نقش گیرنده‌های آلفا-۲-آدرنرژیک در این اثر را مطرح کرده‌اند [۱۹]. در مطالعه‌ای دیگر، نشان داد که یک اثر هم‌افزایی بین سینامالدهید و یوهمبین در کاهش دادن قند خون و افزایش انسولین سرم ناشی از کتامین-گزیزلازین وجود داشت [۷]. داده‌های به دست آمده در مطالعه حاضر نیز می‌تواند دلیلی بر ارتباط لینالول با سیستم آلفا-۲-آدرنرژیک در هومئوستاز گلوکز باشد.

برخی مطالعات نشان‌دهنده تاثیر مفید لینالول بر هیپرگلیسمی مزمن ناشی از دیابت تجربی هستند. در مطالعه حاضر نیز اثربخشی آن بر کنترل هیپرگلیسمی حاد گزارش شده است. هیپرگلیسمی چه به صورت حاد چه به صورت مزمن با فعال‌سازی مسیرهای استرس اکسیداتیو، التهابی و آپتوزی می‌تواند بر بافت‌هایی نظیر مغز، کبد و پانکراس اثرات مخرب بگذارد [۲۳، ۲]. تاکنون درباره تاثیر هیپرگلیسمی حاد ناشی از کتامین-گزیزلازین بر بافت‌های مذکور (به ویژه پانکراس) مطالعاتی انجام نشده است. اگرچه در این مطالعه هدف بررسی درگیری گیرنده آلفا-۲-آدرنرژیک و انسولین در عملکرد کاهش‌دهنده لینالول در هیپرگلیسمی حاد القا شده با کتامین-گزیزلازین بود، نشانه‌های زیستی استرس اکسیداتیو و سیستم ضد اکسیداتیو داخلی اندازه‌گیری نشدند و با توجه به اثر آنتی‌اکسیدانتی لینالول، کاهش سطح گلوکز خون توسط لینالول در مطالعه حاضر را می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی آن هم نسبت داد. چون مشخص شده است که در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ پس از تزریق مخلوطی از کتامین و گزیزلازین سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید<sup>۴</sup> تغییری نمی‌کند در حالیکه سطح پلاسمایی گلوٹاتیون<sup>۵</sup> (یک آنتی‌اکسیدانت داخلی) در موش‌های

<sup>1</sup> Laurel

<sup>2</sup> Coriander

<sup>3</sup> Dexmedetomidine

<sup>4</sup> Malondialdehyde

<sup>5</sup> Glutathione

## سپاسگزاری

این مطالعه بخشی از پایان نامه رُسل عبدالحمید کاظم با شماره ثبت ۲۸۳۹۵ می باشد.

## ملاحظات مالی

این پژوهش در دانشگاه ارومیه و با حمایت مالی نویسنده اول انجام شد.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ر.ع.ک.: انجام مطالعه و جمع آوری داده‌ها؛ ا.ع.: ایده و طراحی مطالعه، انجام مطالعه، آنالیز داده‌ها و نگارش مقاله؛ ا.ت.: ایده و طراحی مطالعه، نظارت بر انجام مطالعه، و اصلاح مقاله؛ د.ا.ک.: مشاوره در انجام مطالعه و اصلاح مقاله؛ م. ا.: مشاوره در انجام مطالعه و اصلاح مقاله.

صحرائی کاهش می یابد [۲۴، ۲۵]. به هر حال مطالعات بیشتر در این زمینه مورد نیاز است.

## نتیجه گیری

در سال‌های اخیر استفاده از عصاره گیاهان دارویی یا ماده موثره آن‌ها در انواع مختلفی از مدل‌های تجربی دیابت و عوارض جانبی ناشی از آن و نیز هیپیرگلیسمی حاد مورد توجه قرار گرفته است [۲۱-۱۹، ۷]. در این زمینه اثر کاهندگی قند خون عصاره *Lavandula stoechas* L. که حاوی لینالول است، در دیابت تجربی در موش‌های صحرائی گزارش شده است [۲۱]. اثر لینالول بر هیپیرگلیسمی ناشی از دیابت تجربی در مطالعات مختلف به صورت کاهندگی و یا بدون اثر گزارش شده است [۱۳، ۱۲]. ولی درباره اثر لینالول بر مدل هیپیرگلیسمی حاد گزارشی وجود ندارد و مطالعه حاضر برای اولین بار اثر کاهندگی قند خون لینالول را در مدل هیپیرگلیسمی حاد ناشی از کنامین گزیلازین مطرح می‌کند. براساس یافته‌های این مطالعه، احتمال دارد گیرنده آلفا-۲ آدرنرژیک در این اثر نقش داشته باشند.

## فهرست منابع

- Nirmalan N, Nirmalan M, Hormonal control of metabolism: regulation of plasma glucose. *Anaesth Intensive Care Med* 24 (2023) 618-623.
- Behrends M, Martinez-Palli G, Niemann CU, Cohen S, Ramachandran R, Hirose ., Acute hyperglycemia worsens hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg* 14 (2010) 528-535.
- Aprotosoae AC, Hăncianu M, Costache II, Miron ., Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour frag J* 29 (2014) 193-219.
- Fagerholm V, Haaparanta M, Scheinin M,  $\alpha$ 2-Adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 108 (2011) 365-370.
- Saha JK, Xia J, Grondin JM, Engle SK, Jakubowski JA, Acute hyperglycemia induced by ketamine/xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. *Exp Biol Med (Maywood)* 230 (2005) 777-84.
- Xiao YF, Wang B, Wang X, Du F, Benzinou M, Wang YXJ, Xylazine-induced reduction of tissue sensitivity to insulin leads to acute hyperglycemia in diabetic and normoglycemic monkeys. *BMC anesthesiol* 13 (2013) 1-9.
- Safaei F, Tamaddonfard E, Nafisi S, Imani M, Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injection of cinnamaldehyde and yohimbine on blood glucose and serum insulin concentrations in ketamine-xylazine induced acute hyperglycemia. *Vet Res Forum* 12 (2021) 149-156.
- Ghasemi-Gojani E, Kovalchuk I, Kovalchuk O, Cannabinoids and terpenes for diabetes mellitus and its complications: From mechanisms to new therapies. *Trends Endocrinol Metabol* 33 (2022) 828-849.
- Deepa B, Anuradha, CV, Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. *Diabetol Croat* 40 (2011) 121-138.
- Oh SS, Narver HL, Mouse and rat anesthesia and analgesia. *Curr Protoc* 4 (2024) e995.
- Wess J, More is not always better:  $\alpha$ 2A-adrenoceptor expression in type 2 diabetes. *Cell Metab* 11 (2010) 3-5.
- Rosengren AH, Jokubka R, Tojjar D, Granhall C, Hansson O, Li DQ, Nagaraj V, Reinbothe TM, Tuncel J, Eliasson L Groop, Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science* 327 (2010) 217-220.
- Mahdavi S, Nakhjavani M, Effect of linalool on the activity of glyoxalase-I and diverse glycation products in rats with type 2 diabetes. *J Mazandaran Univ Med Sci* 30 (2020) 24-33.

14. Bar S, Kara M. Linalool exerts antioxidant activity in a rat model of diabetes by increasing catalase activity without antihyperglycemic effect, *Exp Ther Med* 28 (2024) 359.
15. Nowacka A, Śniegocka M, Śniegocki M, Ziółkowska E, Bożiłow D, Smuczyński W, Multifaced nature of yohimbine -A promising therapeutic potential or a risk?. *Int J Mol Sci* 25 (2024) 12856.
16. Erfanparast A, Tamaddonfard E, Mohammadi E, Nemati S, Mohammadi R, The effect of vitamin B<sub>12</sub> on acute model of hyperglycemia induced by ketamine-xylazine in rats. *Studies Med Sci* 28 (2017) 28-38.
17. Raekallio M, Vainionpää M, Kuusela E, Vainio O, Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: a peripheral  $\alpha$ -2 adrenoceptor antagonist. *Vet J* 193 (2012) 481-485.
18. Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, Reyes-Chilpa, R, Linalool and  $\beta$ -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sci* 128 (2015) 24-29.
19. Tamaddonfard E, Erfanparast A, Tamaddonfard S, Nagshbandi N, Naderi S, Effect of curcumin, an active substance of turmeric, on acute hyperglycemia induced by ketamine-xylazine: role of  $\alpha$ 2-adrenergic receptor. *Iran J Vet Surg* 15 (2020) 53-61.
20. Faridi S, Delirezh N, Froushani SMA, Beneficial effects of hydroalcoholic extract of saffron in alleviating experimental autoimmune diabetes in C57bl/6 mice. *Iran J Allergy, Asthma Immunol* 18 (2019) 38-47.
21. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Souli A, Gharbi N, Sakly M, Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids Health Dis* 12 (2013) 1-9.
22. Farshid AA, Tamaddonfard E, Moradi-Arzeloo M, Mirzakhani N, The effects of crocin, insulin and their co-administration on the heart function and pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. *Avicenna J Phytomed* 6 (2016) 658-670.
23. Marcovecchio ML, Complications of acute and chronic hyperglycemia. *US Endocrinol* 13 (2017) 17-21.
24. Alva N, Palomeque J, Carbonell T, Nitric oxide induced by ketamine/xylazine anesthesia maintains hepatic blood flow during hypothermia. *Nitric oxide* 15 (2006) 64-69.
25. Sheverini A, Khezrian A, Shojaeian A, The effects of ketoprofen and meloxicam on oxidative stress through the glutathione pathway after ketamine-xylazine anesthesia and ulcer induction in rats: A comparative study. *Vet Anim Sci* 25(2024) 100377.

## Research paper

## Effects of linalool on acute hyperglycemia and hypoinsulinemia induced by ketamine-xylazine in rats: the role of alpha 2 adrenergic receptors

Rusul Abdulhamid Kadhim<sup>1†</sup>, Amir Erfanparast<sup>1\*</sup>, Esmaeal Tamaddonfard<sup>1</sup>, Davoud Amirkashani<sup>2</sup>, Mehdi Imani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Group of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

<sup>2</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Aliasghar Children Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Group of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 13 January 2024

Accepted: 2 February 2025

## Abstract

**Background and Aim:** When glucose homeostasis is disrupted, acute or chronic hyperglycemia may occur. Linalool is a bioactive compound present in several plant species. In the present study, we investigated the effect of linalool on acute hyperglycemia and hypoinsulinemia caused by ketamine-xylazine administration. To clarify the involved mechanism, yohimbine (an  $\alpha_2$ -adrenergic receptor antagonist) was used.

**Methods:** Linalool (2.5, 10, and 40 mg/kg) and yohimbine (0.5 and 2 mg/kg) were injected intraperitoneally (IP) 25 and 20 min before acute hyperglycemia induction, respectively. Acute hyperglycemia was induced with IP administration of a mixture of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). The tail blood glucose levels were measured. After the last blood glucose level measurement, blood samples were taken to determine serum insulin concentration. To clarify the effects of drugs on blood glucose and serum insulin alterations in conscious animals, IP injections of the high doses of linalool (40 mg/kg) and yohimbine (2 mg/kg) were also performed without ketamine-xylazine treatment. The area under the curves (AUC) and the percentage of blood glucose changes in the period of 30-120 min after ketamine-xylazine injection and the percentage of serum insulin alterations were also calculated.

**Results:** Blood glucose levels were significantly ( $p < 0.05$ ) increased at 30, 60, 90, and 120 minutes after ketamine-xylazine injection. In addition, serum insulin concentrations were decreased by ketamine-xylazine administration. Linalool (10 and 40 mg/kg) and yohimbine (2 mg/kg) significantly ( $p < 0.05$ ) inhibited acute hyperglycemia and hypoinsulinemia. Furthermore, co-administration of ineffective doses of linalool (2.5 mg/kg) and yohimbine (0.5 mg/kg) significantly prevented hyperglycemia and hypoinsulinemia. In conscious animals, no significant differences were observed between groups receiving vehicle and high doses of linalool and yohimbine.

**Conclusion:** These results showed that linalool could decrease blood glucose levels and increase insulin concentration in the rat model of acute hyperglycemia. Alpha-2 adrenergic receptors might be involved in this effect of linalool.

**Keywords:** Insulin, Xylazine, Linalool, Hyperglycemia, Yohimbine

Please cite this article as follows:

Kadhim RA, Erfanparast A, Tamaddonfard E, Amirkashani D, Imani M, Effects of linalool on acute hyperglycemia and hypoinsulinemia induced by ketamine-xylazine in rats: the role of alpha 2 adrenergic receptors. *Iran J Physiol Pharmacol* 8 (2025) 183-194.

\*Corresponding author: a.erfanparast@urmia.ac.com, erfaparast@gmail.com (ORCID ID 0000-0003-2526-2253)

†Present address: Department of Nursing Techniques, Kut Technical Institute, Middle Technical University, Baghdad, Iraq