

مطالعه حیوانی ارزیابی کاربرد روغن دانه کدو به صورت موضعی و داخل بینی بر اثربخشی بیهوشی حاصل از تزریق عضلانی کتامین - زایلازین

فاطمه لاری^{الف}، سروش محیط مافی^{الف*}، زهره عبدالملکی^{الف}

الف گروه دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

سابقه و هدف: طبق متون طب ایرانی، روغن کدو به عنوان قطره بینی برای بی‌خوابی پیشنهاد شده است، اما اثرات خواب‌آوری روغن دانه کدو با وجود توجه طب سنتی و استفاده عموم کمتر بررسی شده است. هدف از انجام این تحقیق ارزیابی بالینی تأثیر موضعی روغن دانه کدو بر بیهوشی خرگوش سفید نیوزیلندی و بررسی خواص ضد‌دردی و خواب‌آوری آن است. در این پژوهش قصد داریم در کنار داروی بیهوشی شیمیایی از دارویی استفاده کنیم که اثربخشی را بیشتر کرده و عوارض قابل توجهی نداشته باشد و نیاز به دوز بالای داروی بیهوشی را مرتفع کند.

مواد و روش‌ها: بدین منظور تعداد ۲۵ سر خرگوش سفید نیوزیلندی بالغ به‌طور تصادفی به ۵ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند و هر ۵ گروه کتامین - زایلازین دریافت کردند. گروه اول فقط با دستورالعمل بیهوشی کتامین - زایلازین بیهوش شدند. یک ساعت پیش از دریافت دستورالعمل بیهوشی، گروه دوم روغن دانه کدو را به صورت چکاندن ۲ قطره در یک بینی و گروه چهارم به صورت چکاندن ۲ قطره در هر دو سوراخ بینی دریافت کردند؛ همچنین گروه سوم ۱۰ قطره روغن دانه کدو را در قسمت پوست داخلی غضروف بلند یک گوش و گروه پنجم ۱۰ قطره روغن دانه کدو را در قسمت پوست داخلی غضروف بلند هر دو گوش به صورت کاربرد موضعی دریافت کردند.

یافته‌ها: در تحلیل آنالیز واریانس (ANOVA) اختلاف معنی‌داری بین متوسط مدت خواب در گروه‌های آزمایش و کنترل وجود داشت و بین متوسط مدت بی‌دردی در گروه کنترل با گروه آزمایش ۳ اختلاف معنی‌داری وجود داشت. در همه گروه‌ها هیچ‌یک از علائم حیاتی نگران‌کننده نبود و همه در بازه مورد تأیید حین بیهوشی خرگوش قرار داشتند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین - زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش جزء خواب‌آوری و جزء بی‌دردی بیهوشی شده است.

کلیدواژه‌ها: دانه کدو، بیهوشی، کتامین، زایلازین، خرگوش، تریپتوفان

تاریخ دریافت: بهمن ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: اردیبهشت ۱۴۰۱

مقدمه:

مدت و عمق بیهوشی مناسب و کمترین اثر منفی بر روی سیستم قلبی- تنفسی دست یافت، از اهمیت بالایی برخوردار است (۴-۲).

دانه گیاه کدو با نام علمی *Cucurbita pepo* L و نام عمومی Pumpkin (۵) دارای میزان خوبی از پروتئین، اسید چرب و مقادیر قابل توجهی از عناصر معدنی نظیر پتاسیم، منیزیم و زینک است. اسیدهای آمینه‌ای چون متیونین، ترئونین، تریپتوفان، لیزین، سرین، سیستین، آلانین، آسپارتیک اسید، گلوتامیک اسید و آرژنین به میزان خوبی در آن وجود دارند (۸-۶).

اجزای یک بیهوشی بالانس شامل خواب‌آوری، آرام‌بخشی و بی‌دردی است. بسیاری از داروهای بیهوشی واجد همه این اجزاء نیستند و لازم است از دستورالعمل‌های ترکیبی برای دستیابی به یک بیهوشی بالانس استفاده کرد (۱). تحقیقات متعددی بر روی داروهای مختلف و روش‌های تجویز متفاوت و دستورالعمل‌های ترکیبی گوناگونی از داروهای بیهوشی و خواب‌آور، ضد‌دردها و آرام‌بخش‌ها انجام شده و به‌روز می‌شود. استفاده از داروهای که بتوان با اضافه کردن به پروتکل‌های ترکیبی رایج، به بیهوشی مناسب و بالانس با طول

یافتند. با توجه به اصل 3Rs (replacement, reduction and refinement) و لزوم کاهش تعداد حیوانات آزمایشگاهی در مطالعات حیوانی از ۵ گروه پنج‌تایی خرگوش استفاده شده است.

جهت اندازه‌گیری تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و SPO₂ (درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن) از دستگاه پالس‌اکسی‌متر ساخت شرکت Smiths Medical کشور آمریکا با مدل surgivet v3404 Series ECG monitor و برای اندازه‌گیری دمای بدن از دماسنج دیجیتال آکسان مدل RGO 60 ساخت ایران و به‌منظور بررسی رفلکس پنجه جهت ارزیابی بی‌دردی از یک پنس هموستات استفاده شد؛ به این منظور پس از تزریق داروی بیهوشی (کتامین - زایلازین) و از دست‌رفتن رفلکس تصحیح، خرگوش را بر روی میز به پهلو خوابانده و پروب دستگاه پالس‌اکسی‌متر را بر روی زبان قرار دادیم و لیدها را به دست‌ها و پای چپ متصل کردیم.

در گروه اول (گروه کنترل منفی) خرگوش‌ها پس از دریافت داروی کتامین هیدروکلراید ۱۰ درصد (Bremer pharma, Germany) به میزان ۳۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۲ درصد (Kela, Belgium) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریقی و داخل عضلانی تحت بیهوشی قرار گرفتند و پس از مشاهده علائم بیهوشی و از دست‌رفتن رفلکس تصحیح به دستگاه پالس‌اکسی‌متر وصل شدند.

در گروه دوم (گروه آزمایش اول) یک ساعت قبل از تزریق داروی بیهوشی، روغن دانه کدو (باریج اسانس، ایران) به‌صورت ۲ قطره در داخل یک بینی خرگوش چکانده شد.

در گروه سوم (گروه آزمایش دوم) یک ساعت قبل از تزریق داروی بیهوشی، روغن دانه کدو به‌صورت ۱۰ قطره در داخل یک اسکافای گوش خرگوش چکانده و مالیده شد تا تمامی قسمت پوست داخلی گوش آغشته و روغن جذب شود. در گروه چهارم (گروه آزمایش سوم) یک ساعت قبل از تزریق داروی بیهوشی، روغن دانه کدو به‌صورت ۲ قطره در داخل هر دو بینی خرگوش چکانده شد.

بررسی‌های متعددی چه در داخل و چه در خارج کشور بر روی جنبه‌های مختلف مصرف درمانی روغن دانه کدو بخصوص اثرات ضد‌دیابت، آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان، ضدالتهاب و موارد دیگر آن صورت گرفته و همچنین به اثرات مثبت آن بر روی مغز و اعصاب و درمان پروستات اشاره شده است (۸-۱۰). اما اثرات خواب‌آوری روغن دانه کدو علی‌رغم توجه طب سنتی و استفاده عموم کمتر مورد بررسی جامع آزمایشگاهی قرار گرفته است. شرکت داروسازی باریج اسانس که تولیدکننده داروهای گیاهی است، روغن دانه کدو را روغنی با اثرات خواب‌آوری، برطرف‌کننده گرفتگی عضلانی و مرطوب‌کننده و نرم‌کننده موضعی معرفی و تولید کرده است. طبق متون طب ایرانی، روغن کدو به‌عنوان قطره بینی برای بی‌خوابی پیشنهاد شده است (۱۱، ۱۲).

در تحقیقات فوروژ و همکاران در سال ۲۰۱۵، برخی از اسیدهای آمینه اثرات آرام‌بخشی و خواب‌آوری نشان می‌دهند (۱۳) که اسیدهای آمینه موجود در روغن دانه کدو از جمله آنها هستند.

با توجه به محبوبیت تجویز داخل بینی داروها با هدف تأثیر مستقیم بر مغز به‌منظور دستیابی به یک اثر درمانی خوب در سیستم اعصاب مرکزی با کاهش عوارض سیستمیک (۱۴) و ساختار پر عروق گوش خارجی خرگوش و تجویز آسان دارو در داخل گوش این حیوان و حتی مالش دارو بر قسمت غضروف اسکافای پر عروق خرگوش که ممکن است در جذب این دارو مؤثر باشد، لذا بر آن شدیم تا اثر خواب‌آوری و ضد‌دردی روغن دانه کدو را در خرگوش سفید نیوزیلندی بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها:

تعداد ۲۵ سر خرگوش سفید نیوزیلندی بالغ با محدوده وزنی ۱/۵ تا ۲/۵ کیلوگرم تهیه و از نظر بالینی معاینه و سلامتی بالینی آنها براساس شاخص‌های تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، دمای بدن تأیید شد و سپس به‌منظور تطابق حیوانات با محیط جدید، به مدت سه هفته قبل از مطالعه به محل نگهداری جدید (بیمارستان دام‌های کوچک دانشگاه آزاد کرج) انتقال

و عوارض جانبی روغن که شامل اختلال ضربان قلب، تنفس، دما و اشباع اکسیژن بود، در نظر گرفته شدند. سپس کلیه اطلاعات جمع‌آوری شده به کمک آزمون‌های آماری نظیر آنالیز واریانس یک‌طرفه، تی دو نمونه‌ای مستقل و وابسته توسط نرم‌افزار SPSS و به صورت طرح کاملاً تصادفی بررسی شدند.

یافته‌ها:

در ارتباط با بررسی تغییرات در شروع پروسه بیهوشی در استفاده موضعی از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین با توجه به سطح معنی‌داری $p=0/113$ در تحلیل آنالیز واریانس (ANOVA) اختلاف معنی‌داری در سطح معنی‌داری ۵ درصد بین متوسط شروع بیهوشی در گروه‌های آزمایش و کنترل وجود نداشت ($p>0/05$).

در بررسی امکان افزایش جزء خواب‌آوری بیهوشی در استفاده موضعی از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین در خرگوش با توجه به سطح معنی‌داری $p=0/001$ در تحلیل آنالیز واریانس (ANOVA) اختلاف معنی‌داری در سطح خطای ۵ درصد بین متوسط جزء خواب‌آوری بیهوشی در گروه‌های آزمایش و کنترل وجود داشت ($p<0/05$). به عبارتی دیگر استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین به طور معنی‌داری باعث افزایش جزء خواب‌آوری بیهوشی در خرگوش در تمامی گروه‌های آزمایشی شده است (نمودار ۱).

برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها و مقایسه دویه‌دوی مدت بیهوشی بین گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل از آزمون تی دو نمونه‌ای مستقل و آزمون تعقیبی دانکن در ANOVA استفاده شده است (جدول ۱ و ۲). همچنین نتایج آزمون تعقیبی دانکن (post hoc) نشان داد که مدت بیهوشی در سه گروه آزمایش ۱، ۲ و ۴ به طور معنی‌داری برابر بودند ($p=0/072$) (جدول ۲).

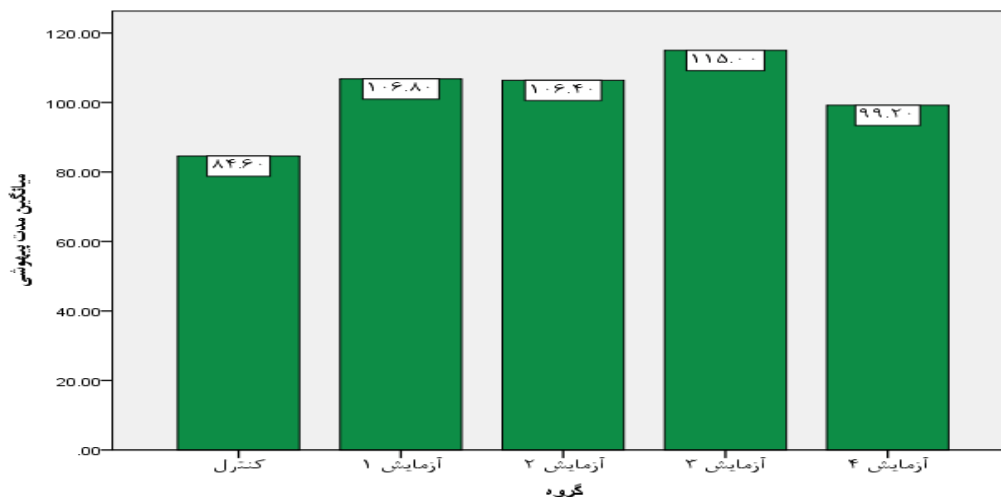
در گروه پنجم (گروه آزمایش چهارم) یک ساعت قبل از تزریق داروی بیهوشی، روغن دانه کدو به صورت ۱۰ قطره در داخل هر دو اسکافای گوش خرگوش چکانده و مالیده شد تا تمامی قسمت پوست داخلی گوش آغشته و روغن جذب شود.

بلافاصله بعد از تزریق داروی بیهوشی وضعیت علائم حیاتی نظیر درجه حرارت مقعدی (RT)، تعداد ضربان قلب (HR)، تعداد تنفس (RR) و درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن (SPO2) و همچنین رفلکس‌های پنجه و پلک در دقیقه‌های ۰، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۵، ۶۰ مشاهده، اندازه‌گیری و ثبت شدند. از زمان القای بیهوشی پارامترهای خصوصیات بیهوشی نظیر فاصله بین تزریق تا شروع بیهوشی، طول مدت بیهوشی، طول مدت بیهوشی عمیق، طول مدت بی‌دردی نیز مشاهده، اندازه‌گیری و تغییرات آن ثبت شد.

شروع بیهوشی (Anesthesia Induction) فاصله زمانی تزریق تا از بین رفتن رفلکس تصحیح، طول مدت بیهوشی (Anesthesia Duration) فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس تصحیح تا برگشت آن، طول مدت بی‌دردی (Analgesia Duration) فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس پنجه تا برگشت آن و طول مدت بیهوشی عمیق (Deep Anesthesia Duration) فاصله زمانی از بین رفتن رفلکس پلک تا برگشت آن در نظر گرفته می‌شود.

رفلکس تصحیح (Righting Reflex) تمایلی خودکار است که جهت‌گیری بدن را هنگامی که از وضعیت طبیعی و تعادل خود خارج شده یا در وضعیت خوابیده قرار گرفته، اصلاح می‌کند. در این پژوهش، برگشت رفلکس تصحیح زمانی در نظر گرفته می‌شود که خرگوش سر خود را بلند کند.

در نهایت به منظور بررسی آماری، داده‌ها به صورت پنج فرضیه با تمرکز بر تأثیر روغن بر شروع پروسه بیهوشی، طول مدت بیهوشی، طول مدت بی‌دردی، مدت زمان بیهوشی عمیق



نمودار ۱. متوسط مدت بیهوشی (Righting Reflex) در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش

جدول ۱. آزمون تی دو نمونه‌ای مستقل برای مقایسه دوبره‌دوی مدت بیهوشی بین گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل

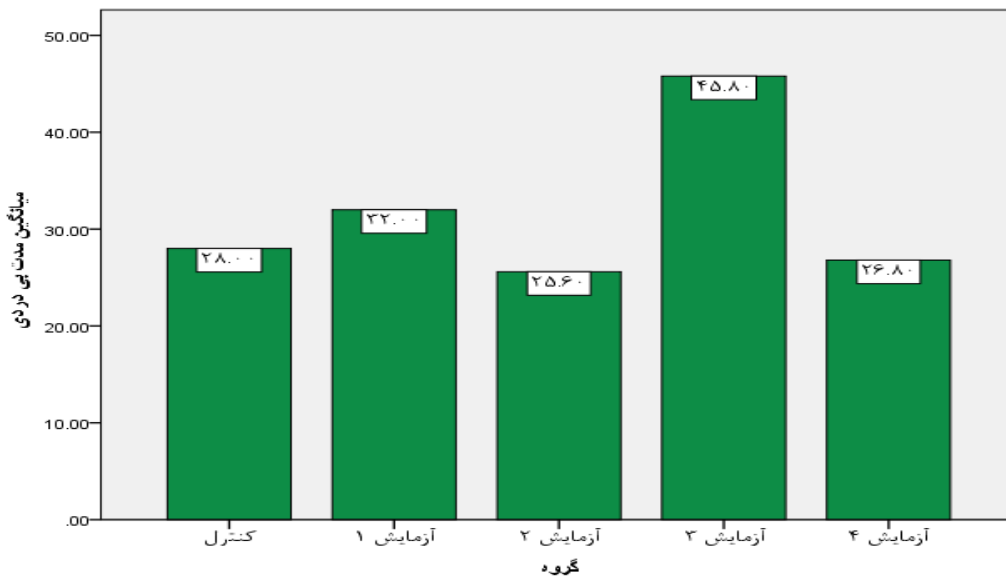
گروه	اختلاف میانگین	آماره آزمون	درجه آزادی	سطح معنی‌داری
کنترل - آزمایش ۱	۲۲/۲	-۴/۳۸۸	۸	۰/۰۰۲
کنترل - آزمایش ۲	۲۱/۸	-۵/۷۲۱	۸	۰/۰۰۰۱
کنترل - آزمایش ۳	۳۰/۴	-۷/۳۸۲	۸	۰/۰۰۰۱
کنترل - آزمایش ۴	۱۴/۶	-۴/۴۰۲	۸	۰/۰۰۲

جدول ۲. آزمون تعقیبی دانکن برای مقایسه میانگین مدت بیهوشی در گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل

گروه	زیرگروه ۱	زیرگروه ۲	زیرگروه ۳
کنترل	۸۴/۶		
آزمایش ۱		۱۰۶/۸	
آزمایش ۲		۱۰۶/۴	
آزمایش ۳			۱۱۵
آزمایش ۴		۹۹/۲	
سطح معنی‌داری	۱	۰/۰۷۲	۱

بی‌دردی بیهوشی در خرگوش در گروه آزمایش ۳ شده است. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها و مقایسه دوبره‌دوی مدت بی‌دردی بیهوشی بین گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل از آزمون تی دو نمونه‌ای مستقل و آزمون تعقیبی دانکن در ANOVA استفاده شده است (جدول ۳ و ۴). همچنین نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داد که مدت بی‌دردی بیهوشی در گروه‌های آزمایش ۱، ۲ و ۴ و گروه کنترل به‌طور معنی‌داری برابر بودند ($p=0/052$) (جدول ۴).

در بررسی امکان افزایش جزء بی‌دردی بیهوشی، نتایج نشان داد که در سطح خطای ۵ درصد، اختلاف معنی‌داری بین مدت بی‌دردی بیهوشی گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ۱، ۲ و ۴ وجود نداشته است ($p>0/05$) و بین متوسط مدت بی‌دردی بیهوشی در گروه کنترل با گروه آزمایش ۳ اختلاف معنی‌داری وجود داشته است ($p<0/05$) (نمودار ۲). به‌عبارتی دیگر استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش جزء



نمودار ۲. متوسط مدت بی دردی بیهوشی (Pedal Reflex) در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش

جدول ۳. آزمون تی دو نمونه‌ای مستقل برای مقایسه دویه‌دوی مدت بی دردی بیهوشی بین گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل

گروه	اختلاف میانگین	آماره آزمون	درجه آزادی	سطح معنی داری
کنترل- آزمایش ۱	۴	-۱/۳۱۹	۸	۰/۲۲۴
کنترل- آزمایش ۲	۲/۴	۰/۹۵۲	۸	۰/۳۶۹
کنترل- آزمایش ۳	۱۷/۸	-۵/۵۹۰	۸	۰/۰۰۱
کنترل- آزمایش ۴	۱/۲	۰/۳۸۹	۸	۰/۷۰۸

جدول ۴. آزمون تعقیبی دانکن برای مقایسه میانگین مدت بی دردی بیهوشی در گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل

گروه	زیرگروه ۱	زیرگروه ۲
کنترل	۲۸	
آزمایش ۱	۳۲	
آزمایش ۲	۲۵/۶	
آزمایش ۳		۴۵/۸
آزمایش ۴		۲۶/۸
سطح معنی داری	۰/۰۵۲	۱

خطای ۵ درصد، اختلاف معنی داری بین مدت زمان بیهوشی عمیق در گروه کنترل با تمام گروه‌های آزمایش وجود نداشته است ($p > 0.05$). به عبارتی دیگر استفاده از روغن دانه کدو در

به نظر می‌رسد استفاده موضعی از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین باعث افزایش بیهوشی عمیق در خرگوش نشده است. نتایج نشان داد که در سطح

(SPO2) در زمان‌های ۰، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق در گروه‌های مختلف به کمک آزمون‌های آنالیز واریانس (تغییرات بین‌گروهی) و تی دو نمونه‌ای وابسته (تغییرات درون‌گروهی) بررسی شده است. آزمون‌ها نشان دادند که علائم حیاتی موردبررسی ما تغییراتی داشته، اما همگی در بازه نرمال بوده‌اند و استفاده از روغن دانه کدو تأثیری بر علائم حیاتی و عوارض جانبی نداشته است.

دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش مدت زمان بیهوشی عمیق در خرگوش‌ها در هیچ‌کدام از گروه‌های آزمایش نشده است. به‌نظر می‌رسد استفاده موضعی از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین تأثیر معنی‌داری بر علائم حیاتی نداشته است. در این مطالعه به‌منظور بررسی علائم حیاتی، دمای مقعدی (Temp.)، ضربان قلب (HR)، تعداد تنفس (RR) و درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن

جدول ۱. نتایج مطالعه (تغییرات در هر گروه در مقایسه با گروه یک (شاهد) بیان شده است)

گروه پنج ۱۰ قطره روغن در هر دو گوش	گروه چهار دو قطره روغن در هر دو بینی	گروه سه ۱۰ قطره روغن (در یک گوش)	گروه دو ۲ قطره روغن (در یک بینی)	گروه/ پارامتر
-	-	-	-	تغییرات معنی‌دار در شروع پروسه بیهوشی
✓	✓	✓	✓	افزایش معنی‌دار جزء خواب‌آوری بیهوشی
-	✓	-	-	افزایش معنی‌دار جزء بی‌دردی بیهوشی
-	-	-	-	افزایش معنی‌دار مدت زمان بیهوشی عمیق
-	-	-	-	عوارض جانبی

براساس نتایج به‌دست‌آمده در سطح خطای ۵ درصد، بین متوسط مدت بیهوشی گروه کنترل با متوسط مدت بیهوشی تمامی گروه‌های آزمایش، اختلاف معنی‌داری وجود داشته است ($p < 0.05$). به‌عبارتی دیگر استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش جزء خواب‌آوری بیهوشی در خرگوش در تمامی گروه‌های آزمایشی شده است. همچنین نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان داده است که مدت بیهوشی در سه گروه آزمایش ۱، ۲ و ۴ به‌طور معنی‌داری برابر بوده‌اند که نشان داده است استفاده از روغن دانه کدو چه ۱۰ قطره و چه ۲۰ قطره در اسکافای گوش به یک میزان باعث افزایش جزء خواب‌آوری شده و این میزان با استعمال ۲ قطره روغن در بینی برابری کرده است و بیشترین میزان افزایش خواب‌آوری

در بررسی منابع به‌نظر می‌رسد که تأثیر خواب‌آوری روغن دانه کدو را براساس مقدار اسیدآمین‌تریپتوفان و اثر بی‌دردی روغن را براساس مقدار عنصر منیزیم می‌دانند. از آنجایی که گواهی‌نامه آنالیز روغن (COA) تهیه‌شده از شرکت باریج اسانس فاقد میزان تریپتوفان و منیزیم بود، نگارندگان تصمیم گرفتند که این اندازه‌گیری را انجام دهند که براساس نتیجه آزمایش آنالیز HPLC میزان تریپتوفان این روغن ۰/۲۳ ppm و میزان عنصر منیزیم ۱۲ ppm بوده است.

بحث:

هدف از انجام این تحقیق ارزیابی بالینی تأثیر موضعی روغن دانه کدو بر بیهوشی خرگوش سفید نیوزیلندی و بررسی خواص خواب‌آوری و ضددردی آن بوده است.

جزء خواب‌آوری

حق جو و همکاران در سال ۲۰۱۹ در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی اثر روغن کدوتنبل در ۷۴ بیمار مبتلا به بی‌خوابی مزمن، تأثیر مثبت و قابل توجه این روغن بر کمیت و کیفیت خواب بیماران مبتلا به بی‌خوابی مزمن را نشان داد. دو گروه دریافت‌کننده روغن کدو و پارافین (دارونما) در ابتدای آزمایش و دو هفته بعد از مصرف دارو و پلاسبو به سؤالات (Insomnia Severity Index (ISI questionnaire) جواب دادند و مابین آنها تفاوت معنی‌داری مشاهده شد که تغییرات در گروه دریافت‌کننده روغن کدو بسیار بیشتر بود (۱۸). این مطالعه از نظر جزء خواب‌آوری با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

براساس مطالعات انجام‌شده توسط برادران رحیمی و همکاران در سال ۲۰۱۸ عصاره کدو افزایش مدت خواب در دوز بالا (۲۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) را نشان داد. در این آزمایش به گروه کنترل منفی سالین، به گروه کنترل مثبت ۳ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن دیاپام و بقیه گروه‌ها ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره کدو داده شد. عصاره کدو اثر آرام‌بخشی پنتوباریتال و همچنین دیاپام را تقویت می‌کند که می‌تواند ناشی از تقویت سیستم GABA باشد. نشان داده شده است که عمل بازدارندگی GABA از طریق بازشدن کانال‌های کلرید و بیش از حد قطبی شدن غشا است که به دپرس CNS، فعالیت آرام‌بخشی و خواب‌آوری منجر می‌شود (۱۹). این مطالعه از نظر جزء خواب‌آوری با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

Hajak و همکاران در سال ۱۹۹۱ در یک چالش داخل وریدی ۳ و ۵ گرم تریپتوفان نشان دادند که افزایش وابسته به دوز در درصد خواب مشاهده‌شده در طی مراحل یک و دو (خواب سبک) در طول روز در مقایسه با دارونما در مردان سالم (کسانی که مشکل بی‌خوابی ندارند) وجود دارد. در طول خواب شبانه، مدت زمان خواب در مراحل یک و دو و کارایی خواب به‌دنبال ۱، ۳ و ۵ گرم تریپتوفان در مقایسه با دارونما بهبود یافته است. جالب توجه است، در طول شب، ملاتونین پلاسما پس از ۱، ۳ و ۵ گرم تریپتوفان نسبت به روز افزایش

را با استعمال ۴ قطره روغن در بینی مشاهده کرده‌ایم. میزان خواب‌آوری در گروه ۳ به نسبت گروه ۱ بیشتر بوده و افزایش وابسته به دوز مشاهده شده است و در بررسی منابع به‌نظر می‌رسد که می‌توان تأثیر خواب‌آوری روغن دانه کدو را براساس مقدار اسید آمینه تریپتوفان دانست، اما براساس نتیجه آزمایش HPLC میزان تریپتوفان این روغن ۰/۲۳ ppm است که بسیار کمتر از مقداری است که در مقالات اشاره شده است. در بررسی Glew و همکاران دانه کدو ۱۵/۳ میلی‌گرم بر گرم اسید آمینه تریپتوفان دارد. قابل توجه است که در بررسی Glew و همکاران در جمهوری نیجر دانه کدو از جنس Cucurbita با نام عمومی pumpkin است و در بررسی ما هم از pumpkin استفاده شده است (۱۵). اما Cucurbita pepo شاید متغیرترین گونه برای ویژگی‌های متنوع در فرمانرو گیاهان باشد (۱۶).

نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه Aliu و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد که تفاوت‌های قابل توجهی در پارامترهای کیفی (پروتئین‌ها و لیپیدها) در بین ۱۲ نوع کدوتنبل مورد مطالعه وجود داشته است (۱۷). علاوه بر تفاوت‌ها حتی در بین یک گونه، به‌نظر می‌رسد این که کدو محصول کدام کشور و منطقه است هم بر کیفیت دانه و ترکیبات آن تأثیر می‌گذارد (۷، ۸). گونه‌های مختلف کدو (*Cucurbita spp*) تفاوت‌ها و شباهت‌هایی با هم دارند، اما به‌نظر می‌رسد در مقدار اسید آمینه تریپتوفان کدوی مورد استفاده ما، که محصول شرکت باریج اسانس است، با کدوتنبل مورد استفاده توسط Glew و همکاران شباهتی وجود ندارد و با نظر به اینکه بررسی‌های دقیق دیگری در مورد مقدار اسید آمینه تریپتوفان کدوتنبل موجود نیست، امکان مقایسه دقیق نخواهد بود؛ بنابراین با توجه به اینکه در بررسی ما اثر ضد‌دردی روغن مشهود است، به‌نظر می‌رسد که علاوه بر تریپتوفان مواد دیگر موجود در این روغن هم ممکن است خاصیت بی‌دردی داشته باشند.

طبق متون طب ایرانی، روغن کدو به‌عنوان قطره بینی برای بی‌خوابی پیشنهاد شده است (۱۱، ۱۲) که از نظر جزء خواب‌آوری با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

قابل توجه بیشتری داشت، به این مفهوم که در روز ممکن است بر سنتز ملاتونین تأثیر بگذارد (۲۰).

Saidi و همکاران در سال ۲۰۲۰ در یک کارآزمایی بالینی تأثیر اسید آمینه تریپتوفان/ اسیدهای آمینه بزرگ خنثی (LNAAs) بر خواب و ریتم شبانه‌روزی را ارزیابی کردند. در این کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده دوسوکور، دو نمونه از نوجوانان پسر مستعد اختلالات خواب در پژوهش شرکت کردند: بازیکنان راگبی نخبه (۲۴ نفر) و جوانان چاق (۲۴ نفر). در نهایت دریافتند که تریپتوفان بلعیده‌شده در تنظیم چرخه خواب/ بیداری و بهبود کیفیت خواب نقش دارد (۲۱).

Sanlier و همکارش در سال ۲۰۲۰ در یک مقاله مروری رابطه بین مواد غذایی و کیفیت خواب را ارزیابی کردند. آنها در بین پروتئین‌ها، تریپتوفان را امیدوارکننده‌ترین اسید آمینه برای غذای تقویت‌کننده خواب دانستند؛ زیرا این ماده پیش‌ماده ملاتونین و سروتونین است که در بهبود کیفیت خواب انسان نقش دارد (۲۲).

اگرچه نتایج مقالات ذکرشده در بالا در زمینه خواب‌آوری اسید آمینه تریپتوفان با نتایج این بررسی همخوانی دارد، اما با در نظر گرفتن این موضوع که در سایر مقالات، روغن دانه کدو دارای مقادیر بالای تریپتوفان اعلام شده است در بررسی ما با توجه به گواهی آنالیز کسب‌شده، روغن شرکت باریج اسانس حاوی مقدار چشمگیر اسید آمینه تریپتوفان نیست و نگارندگان براساس آزمایش HPLC میزان آن را ۰/۲۳ ppm لحاظ کرده‌اند که از مقادیر ذکرشده در مقالات دیگر کمتر است. طبق نتایج به‌دست‌آمده روغن دانه کدو شرکت باریج اسانس همچنان قابلیت افزایش جزء خواب‌آوری را دارد که به‌نظر می‌رسد علاوه بر تریپتوفان ترکیبات دیگری نیز در خواب‌آوری این محصول مؤثر است که این موضوع نیازمند بررسی‌های بیشتر در آینده است.

جزء بی‌دردی

نتایج نشان می‌دهد که در سطح خطای ۵ درصد، اختلاف معنی‌داری بین مدت بی‌دردی بیهوشی گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ۱، ۲ و ۴ وجود ندارد ($p > 0/05$) و بین متوسط مدت بی‌دردی بیهوشی در گروه کنترل با گروه آزمایش ۳ اختلاف

معنی‌داری وجود دارد ($p < 0/05$). به‌عبارتی دیگر استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین- زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش جزء بی‌دردی بیهوشی در خرگوش در گروه آزمایش ۳ شده است. همچنین نتایج آزمون تعقیبی دانکن نشان می‌دهد که مدت بی‌دردی بیهوشی در گروه‌های آزمایش ۱، ۲ و ۴ و گروه کنترل به‌طور معنی‌داری برابر هستند ($p = 0/052$) که نشان می‌دهد با استفاده از روغن دانه کدو چه ۱۰ قطره و چه ۲۰ قطره در اسکافای گوش تغییری در مدت بیهوشی وجود ندارد و با استعمال ۲ قطره روغن در بینی افزایشی جزئی در مدت بیهوشی خواهیم داشت که معنی‌دار نیست، اما با استعمال ۴ قطره روغن در بینی این افزایش معنی‌دار خواهد شد؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد استفاده از روغن کدو فقط به‌صورت قطره در داخل بینی خاصیت بی‌دردی دارد. همچنین افزایش جزء بی‌دردی وابسته به دوز مشاهده شده است. در بررسی منابع به‌نظر می‌رسد که تأثیر بی‌دردی روغن دانه کدو را براساس مقدار عنصر منیزیم می‌دانند و براساس نتیجه آزمایش میزان منیزیم این روغن ۱۲ ppm است که مقداری قابل‌توجه است همان‌طور که در بررسی ما هم اثر ضد‌دردی روغن به اثبات رسیده است. احتمال دارد که مواد دیگری علاوه بر منیزیم موجود در این روغن هم خاصیت بی‌دردی داشته باشند که نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

Yahya در سال ۲۰۲۰ تأثیر روغن دانه کدو بر درد القاشده توسط صفحات داغ را در موش مورد آزمایش قرار داد. در این مطالعه گروه ۱ گروه کنترل، گروه‌های ۲، ۳ و ۴ به ترتیب با دوزهای ۲۵، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روغن دانه کدو به‌صورت خوراکی تحت آزمایش قرار گرفتند، در حالی که در گروه پنج، ۱/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم دیکلوفناک از راه خوراکی ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش تجویز شد. بعد از ۳۰ دقیقه، ۰/۲ میلی‌لیتر اسید استیک ۳ درصد به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد و مقدار حرکات wiggling به مدت ۳۰ دقیقه محاسبه شد. بی‌دردی به‌دلیل کاهش مقدار انقباضات شکمی بین حیوانات شاهد و موش‌هایی که با روغن دانه کدو تیمار شدند و قابل‌مقایسه با داروی استاندارد دیکلوفناک، مشاهده شد.

پس از کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی بررسی کردند و کاهش درد در اوایل بعد از عمل و نیاز به بیهوشی را بعد از جراحی گزارش کردند (۲۶). این مطالعه از نظر اثر بی‌دردی عنصر منیزیم که طبق آنالیزی که انجام شد در روغن دانه کدو به میزان ۱۲ ppm وجود دارد، با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

پس از تجزیه و تحلیل ۱۱ RCT، پنگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ استفاده سیستمیک بعد از عمل سولفات منیزیم را در کاهش مقدار مسکن و تجارب ناخوشایند، از جمله حالت تهوع، استفراغ و لرز توصیف کردند (۲۷). این مطالعه از نظر اثر بی‌دردی عنصر منیزیم که طبق آنالیزی که انجام شد در روغن دانه کدو به میزان ۱۲ ppm وجود دارد، با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

تغییرات علائم حیاتی

۱) ضربان قلب: در همه گروه‌های آزمایش و کنترل به‌طور کلی سیر نزولی را طی کرده است. در بررسی بین‌گروهی، اختلاف معنی‌داری در سطح خطای ۵ درصد بین متوسط ضربان قلب (HR) در زمان‌های ۰، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق در گروه‌های آزمایش و کنترل وجود دارد و در همه این زمان‌ها در گروه آزمایش ۱ کمی ضربان کمتر از گروه کنترل بوده که این کاهش در گروه آزمایش ۳ به بیشترین حد رسیده و اختلاف قابل‌توجهی نسبت به گروه کنترل دارد. در گروه‌های آزمایش ۲ و ۴ ضربان نسبت به گروه کنترل افزایش داشته و تقریباً با هم برابر هستند. در همه زمان‌ها و گروه‌ها ضربان قلب نگران‌کننده نبوده و در بازه موردانتظار حین بیهوشی بوده است؛ در نتیجه تغییرات ضربان قلب به‌عنوان عارضه جانبی برای روغن دانه کدو مطرح نیست.

۲) تعداد تنفس: تنها در زمان ۶۰ دقیقه بعد از تزریق، اختلاف معنی‌داری در سطح خطای ۵ درصد بین متوسط تعداد تنفس (RR) در گروه‌های آزمایش و کنترل وجود دارد که در این زمان در گروه آزمایش ۱ کمترین و در گروه آزمایش ۴ بیشترین متوسط تعداد تنفس را داشته‌ایم درحالی‌که در گروه‌های آزمایش ۲ و ۳ تعداد تنفس با گروه کنترل تقریباً برابری می‌کند.

میزان بی‌دردی با افزایش دوز روغن بیشتر شده در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیشترین بی‌دردی را ایجاد کرده که تقریباً با دیکلوفناک برابری می‌کند (۲۳). این مطالعه از نظر ایجاد بی‌دردی با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای دیگر توسط Soni و همکاران در سال ۲۰۱۹ اثرات ضدزخم، ضدالتهاب و ضد درد عصاره دانه کدو بر روی شش گروه موش بررسی شد. در این آزمایش به گروه کنترل نرمال سالین ۰/۹ درصد، گروه دو ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین، گروه سه، چهار و پنج به ترتیب ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره کدو داده شد و در مدل آزمون Tail flick (مدت زمان واکنش به حرارت و حرکت دم) بررسی شد. عصاره دانه کدو فعالیت ضد درد قابل‌توجهی از خود نشان داد و زمان واکنش با داروی استاندارد مورفین با عصاره دانه کدو با غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم قابل‌مقایسه است و با افزایش دوز روغن، اثر ضدردی آن بیشتر شده است (۲۴). این مطالعه از نظر ایجاد بی‌دردی با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

یک بررسی سیستماتیک اخیر که داده‌های ۲۷ آزمایش کنترل‌شده تصادفی (RCTs) ۱۵۰۴ بیمار (۱۹۶۶ تا سپتامبر ۲۰۱۴) را تجزیه و تحلیل کرده است، حاکی از آن است که تجویز سیستمیک منیزیم در طی بیهوشی عمومی، شدت درد بعد از عمل را بدون افزایش خطر عوارض جانبی کاهش می‌دهد. علاوه بر این، نشان داده شد که مصرف منیزیم به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش استفاده از مسکن در بیمارانی می‌شود که تحت جراحی‌های دستگاه ادراری، ارتوپدی و قلب و عروق قرار گرفته‌اند. بهبود همودینامیک حین عمل و کاهش زمان بیرون‌آمدن در بیماران تحت جراحی قلب و عروق مشاهده شد (۲۵). این مطالعه از نظر اثر بی‌دردی عنصر منیزیم که طبق آنالیزی که انجام شد در روغن دانه کدو به میزان ۱۲ ppm وجود دارد، با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر همخوانی دارد.

چن و همکاران در سال ۲۰۱۸ از طریق متاآنالیز با چهار RCT از ۲۶۳ بیمار، اثر سولفات منیزیم بر روی بی‌دردی را

در همه زمان‌ها و گروه‌ها تعداد تنفس نگران‌کننده نبوده و در بازه موردانتظار حین بیهوشی بوده است؛ در نتیجه تغییرات تعداد تنفس به‌عنوان عارضه جانبی برای روغن دانه کدو مطرح نیست. (۳) درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن: هیچ اختلاف معنی‌داری در سطح خطای ۵ درصد بین متوسط درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن (SPO2) در هیچ‌کدام از زمان‌ها وجود ندارد و در همه زمان‌ها و گروه‌ها تقریباً ثابت بوده است. در همه زمان‌ها و گروه‌ها درصد اشباع هموگلوبین از اکسیژن نگران‌کننده نبوده و در بازه موردانتظار حین بیهوشی بوده است؛ در نتیجه تغییرات SPO2 به‌عنوان عارضه جانبی برای روغن دانه کدو مطرح نیست.

(۴) دمای مقعدی: در زمان‌های ۲۰، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه، اختلاف معنی‌داری در سطح خطای ۵ درصد بین متوسط دمای مقعدی (RT) وجود دارد ($p < 0.05$) که در گروه کنترل کمترین متوسط دمای مقعدی و در گروه آزمایش ۴ بیشترین متوسط دمای مقعدی را داریم. همچنین در گروه آزمایش ۱ بیشتر از گروه کنترل، گروه آزمایش ۲ بیشتر از آزمایش ۱ و گروه آزمایش ۳ بیشتر از آزمایش ۲ است. در نتیجه استفاده از روغن دانه کدو باعث افزایش جزئی دمای بدن وابسته به دوز شده است. اگرچه در همه زمان‌ها و گروه‌ها دمای مقعدی نگران‌کننده نبوده و در بازه موردانتظار حین بیهوشی بوده است؛ در نتیجه تغییرات دمای مقعدی به‌عنوان عارضه جانبی برای روغن دانه کدو مطرح نیست.

نتیجه‌گیری:

در این تحقیق تأثیر استفاده موضعی (جلدی) و داخلی بینی روغن دانه کدو بر بیهوشی خرگوش سفید نیوزیلندی به‌صورت

بالینی ارزیابی شد و به‌منظور بررسی خواص ضددردی و خواب‌آوری فاکتورهایی نظیر شروع پروسه بیهوشی، طول مدت بیهوشی، طول مدت بی‌دردی، مدت زمان بیهوشی عمیق و عوارض جانبی روغن بررسی شد. از محدودیت این پژوهش می‌توان به عدم امکان استفاده از دستگاه الکترومیوگرافی اشاره کرد که در نتیجه، ارزیابی شل‌کنندگی عضلات، که از اجزای بیهوشی است، انجام نشد.

استفاده از روغن دانه کدو در دستورالعمل بیهوشی کتامین-زایلازین به‌طور معنی‌داری باعث افزایش جزء خواب‌آوری بیهوشی در همه گروه‌ها و جزء بی‌دردی بیهوشی در گروه آزمایش ۳ (۲ قطره در دو بینی) شده است، اما تأثیر معنی‌داری بر روی متوسط شروع بیهوشی و مدت زمان بیهوشی عمیق نگذاشته است. در همه گروه‌ها هیچ‌یک از علائم حیاتی نگران‌کننده نبوده و همه در بازه موردتأیید حین بیهوشی خرگوش بودند؛ در نتیجه هیچ عارضه جانبی برای روغن دانه کدو مشاهده نشد. به‌نظر می‌رسد یکی از دلایل خاصیت بی‌دردی روغن دانه کدو وجود عنصر منیزیم است؛ در عین حال به‌دلیل میزان کم اسید آمینه تریپتوفان روغن شرکت باریج اسانس، ممکن است مواد دیگری غیر از تریپتوفان خاصیت خواب‌آوری داشته باشد که باید تحقیقات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

تضاد منافع:

در این مقاله تضاد منافی برای گزارش وجود ندارد.

حمایت مالی:

این مقاله بدون حمایت مالی و با هزینه شخصی انجام شده است.

References:

1. Meredith A, Lord B. BSAVA manual of rabbit medicine. British Small Animal Veterinary Association; 2014.
2. Nasiroleslami M, Mohitmafi S. Effects of premedication with Melatonin and L-Theanine on Ketamine induced anesthesia in New Zealand White Rabbits. Archives of Advances in Biosciences. 2015 Feb 10;6(1).
3. Sehat Kashani S, Mohitmafi S. Evaluation of oral Clonidine effects on anesthesia induced by intramuscular injection of Ketamine Hydrochloride in New Zealand White Rabbits. Journal of Comparative Pathobiology. 2017 Jun 22;14(2):2179-88.
4. Wenger S. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. Journal of Exotic Pet Medicine. 2012 Jan 1;21(1):7-16.
5. Wiersema JH, León B. World economic plants: A standard reference. CRC press; 1999 Feb 26.
6. Syed QA, Akram M, Shukat R. Nutritional and therapeutic importance of the pumpkin seeds. Seed. 2019;21(2):15798-803.
7. Younis YM, Ghirmay S, Al-Shihry SS. African *Cucurbita pepo* L.: Properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. Phytochemistry. 2000 May 1;54(1):71-5.
8. Adnan M, Gul S, Batool S, Fatima B, Rehman A, Yaqoob S, *et al.* A review on the ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and nutritional composition of *Cucurbita pepo* L. The Journal of Phytopharmacology. 2017;6(2):133-9.
9. Valizadeh E, Hosseini SA, Ranjbar R, Azghani V. Oils from the perspective of traditional medicine. Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine. 2014 Mar 10;4(4):389-97.
10. Ratnam N, Naijibullah M, Ibrahim MD. A review on *Cucurbita pepo*. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research. 2017;9:1190-4.
11. Haghjoo E, Shojaii A, Parvizi MM. Efficacy of topical herbal remedies for insomnia in Iranian traditional medicine. Pharmacognosy Research. 2019;11(2).
12. Hodo DW. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, eighth edition. The American Journal of Psychiatry. 2006;163(8):1458.
13. Furuse M. Screening of central functions of amino acids and their metabolites for sedative and hypnotic effects using chick models. European Journal of Pharmacology. 2015 Sep 5;762:382-93.
14. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal drug delivery: How, why and what for?. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2009 Oct 12;12(3):288-311.
15. Glew RH, Glew RS, Chuang LT, Huang YS, Millson M, Constans D, *et al.* Amino acid, mineral and fatty acid content of pumpkin seeds (*Cucurbita spp*) and *Cyperus esculentus* nuts in the Republic of Niger. Plant Foods for Human Nutrition. 2006 Jun;61(2):49-54.
16. Meru G, Leyva D, Michael V, Mainviel R, Dorval M, Fu Y. Genetic variation among *Cucurbita pepo* accessions varying in seed nutrition and seed size. American Journal of Plant Sciences. 2019 Sep 17;10(09):1536.
17. Aliu S, Rusinovci I, Fetahu S, Salihu S, Zogaj R. Nutritive and mineral composition in a collection of *Cucurbita pepo* L. grown in Kosova. Food and Nutrition Sciences. 2012 May 1;3(5):634.
18. Haghjoo E, Haghghi KS, Dabaghian FH, Shojaii A, Mohammadi H. Efficacy of pumpkin oil (A Persian medicine product) in the treatment of chronic insomnia: A randomized double-blind clinical trial. Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research. 2019;7(6):471-81.
19. Baradaran Rahimi V, Askari VR, Tajani AS, Hosseini A, Rakhshandeh H. Evaluation of the sleep-prolonging effect of *Lagenaria vulgaris* and *Cucurbita pepo* extracts on pentobarbital-induced sleep and possible mechanisms of action. Medicina. 2018 Sep;54(4):55.
20. Hajak G, Huether G, Blanke J, Blömer M, Freyer C, Poeggeler B, *et al.* The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. Pharmacopsychiatry. 1991 Jan;24(01):17-20.

21. Saidi O, Rochette E, Doré É, Maso F, Raoux J, Andrieux F, *et al.* Randomized double-blind controlled trial on the effect of proteins with different tryptophan/large neutral amino acid ratios on sleep in adolescents: The protmorphheus study. *Nutrients*. 2020 Jun;12(6):1885.
22. Sanlier N, Sabuncular G. Relationship between nutrition and sleep quality, focusing on the melatonin biosynthesis. *Sleep and Biological Rhythms*. 2020 Apr;18(2):89-99.
23. Yahya NZ. Effect of different doses of pumpkin seed oil as an anti-inflammatory and analgesic on mice. *The Iraqi Journal of Agricultural Science*. 2020;51(2):705-11.
24. Soni RR, Bali M. Evaluation of antiulcer, anti-inflammatory & analgesic potential of *cucurbita pepo*. var. *fastigata* seed extracts. *IJRAR-International Journal of Research and Analytical Reviews (IJRAR)*. 2019 Jun;6(2):847-59.
25. Stomatology FM, Yan Q. Effects of systemic magnesium on post-operative analgesia: Is the current evidence strong enough. *Pain Physician*. 2015 Sep;18:405-17.
26. Chen C, Tao R. The impact of magnesium sulfate on pain control after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2018 Dec 1;28(6):349-53.
27. Peng YN, Sung FC, Huang ML, Lin CL, Kao CH. The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018 Dec;97(50).