پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هجدهم شماره ۶۸ بهمن و اسفند سال ۱۳۸۷ (۱۰-۱)

نقش رسپتورهای آدرنرژیک در اثرات الکتروفیزیولوژیک عصاره هیدروالکلی بهارنارنج (*Citrus bigaradia*) در مدل آزمایشگاهی فیبریلاسیون دهلیزی گره دهلیزی بطنی جدا شده خرگوش

محمد آزادبخت[۱] وحید خوری[۲] محسن نایب پور[۳] منا پورابوک[۴] سمیه فاضلی نژاد[۵]

چکیده

سابقه و هدف : مطالعات اولیه اثرات سودمند قلبی عصاره بهار نارنج را با مکانیسم‌های متفاوت نشان داده است. نقش محافظتی کارکردی این گیاه در مقابل آریتمی‌های فوق بطنی هنوز مشخص نشده است. مطالعه حاضرجهت بررسی نقش عصاره هیدروالکلی بهار نارنج در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی شبیه‌سازی شده در خرگوش آزمایشگاهی و تعیین نقش رسپتورهای آدرنرژیک در اثر بهار نارنج روی گره دهلیزی- بطنی طراحی شده است.

مواد و روش ها : در این مطالعه از خرگوش‌های نر نیوزلندی (۲ kg- ۱/۵) استفاده شد. پروتکل‌های تحریکی (ریکاوری، ونکباخ، فیبریلاسیون دهلیزی و ناحیه پنهان) برای بررسی خواص الکترو فیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی ایزوله خرگوش، در ۲ گروه استفاده شدند (N=۲۳). در گروه اول (N=۱۰) غلظت‌های مختلف عصاره هیدروالکلی بهارنارنج جهت تعیین خصوصیات هدایت پنهان به تیرود اضافه شدند. در گروه دوم (N=۱۳) اثرات غلظت‌های عصاره گیاه (۱۰۸،۵۴ میلی‌گرم در لیتر) در حضور آنتاگونیست رسپتور β ، (نادولول ۲ میکرومولار در لیتر) آنالیز شدند. تمام نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد گزارش شده است.

یافته ها : عصاره هیدروالکلی بهار نارنج یک الگوی وابسته به غلظت دوفازی داشت به صورتیکه در غلظت‌های کم و متوسط (۳/۲- ۰/۸ میلی‌گرم در لیتر) تحریک ناپذیری گره‌ای و ونکباخ را کوتاه کرد. کاهش غیر معنی‌دار در میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس و مقدار ضربانات پنهان در تمامی غلظت های بهارنارنج دیده شد. ناحیه پنهان توسط این گیاه کوتاه گردید. نادولول (۲ میکرومولار در لیتر) از تمامی اثرات بهارنارنج روی هدایت پنهان، تحریک ناپذیری و هدایت پنهان جلوگیری کرد.

استنتاج : تمامی این نتایج نشان دهنده پتانسیل اثرات آریتمی زای بهارنارنج در تشدید تاکی آریتمی‌های فوق بطنی است. ممکن است مکانیزم عمده این گیاه کاهش تحریک ناپذیری گره‌ای و ناحیه پنهان باشد. حداقل قسمتی از اثرات بهارنارنج از طریق رسپتور β واسطه می‌شود.

واژهای کلیدی : گره دهلیزی- بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، عصاره هیدروالکلی بهارنارنج، آریتمی

مقدمه

فیبریلاسیون دهلیزی(AF) یکی از انواع رایج‌آریتمی است، تنها در ایالت متحده‌ی آمریکا حدود ۳/۲ میلیون

مولف مسئول: دکتر وحید خوری- گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، مرکز تحقیقات قلب و عروق E-mail:vaph99@yahoo.com

۱. دکترای فارماکوگنوزی، استاد دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. دکترای فارماکولوژی، دانشیار مرکز تحقیقات قلب وعروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان
۳. دکترای فارماکولوژی، دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴. کارشناس زیست شناسی ، مرکز تحقیقات قلب وعروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان
۵. کارشناس ارشد فیزیولوژی گیاهی، گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت : ۸۷/۸/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۷/۱۱/۱۳ تاریخ تصویب : ۸۷/۱۲/۱۴

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

نفر مبتلا به آریتمی هستند و سالانه بیش از ۱۶۰۰۰۰ مورد جدید به آن اضافه می‌شود. فیبریلاسیون دهلیزی خطر سکته، نارسایی قلبی احتقانی و مرگ ناشی از گرفتگی عروق قلبی را افزایش می‌دهد(۱). گره دهلیزی- بطنی با استفاده از خواص منحصر به فرد خود مانند تحریک ناپذیری و هدایت پنهان نقش محافظتی مهمی در تعیین سرعت ضربان بطن‌ها در طول فیبریلاسیون دهلیزی دارد. داروها و تکنیک‌های جراحی مانند سوزاندن بافت‌های گره، دهلیزی- بطنی می‌توانند از طریق تغییر خواص هدایتی وتحریک ناپذیری گره نقش مهمی در درمان آریتمی‌های فوق بطنی داشته باشند(۲). با وجود درمان‌های متعدد، تاکنون روش ایده‌آل دارویی در درمان طیف وسیع بیماران با تاکی آریتمی‌های ./فوق بطنی و دهلیزی پیدا نشده است. دیگوگسین نزدیک به ۱۰۰ سال است که از گیاه گل انگشتانه (Digitalis purpura) به دست می‌آید، کینیدین و آجمالین جزء مهمترین داروهای گیاهی مورد تایید FDA در درمان آریتمی‌های بطنی و دهلیزی هستند(۳). نارنج Citrus bigaradia or auriantum درختی است به ارتفاع ۴ تا ۵ متر با برگ‌های براق و معطر و طعمی تلخ، گل‌های آن معطر و سرشار از اسانس است(۴). ترکیبات شیمیایی موجود در این گیاه هیدروکربن‌ها، الکل‌ها، انواعی از استات، اسیدها و فنول‌ها می‌باشد. فلاونوئیدها دسته‌ای از پلی‌فنول‌ها است که در عصاره گرفته شده از بهار نارنج موجود می‌باشند(۵). در طب سنتی قسمت‌های مختلف گیاه نارنج در درمان سردرد، درد سینه، شادابی پوست مورد استفاده قرار می‌گیرد و همچنین به عنوان آرام بخش و تونیک کاربرد دارد(۶،۳). عصاره بهار نارنج سبب رفع طپش قلب می‌شود و همچنین اثر تونیک قلبی دارد(۵،۴). فلاونوئیدهای بهار نارنج، اثر اینوتروپ مثبت روی میوکارد دارند(۸،۷). خواص ضدسرطانی و ضدالتهابی نیز از فلاونوئیدهای گیاه بهارنارنج گزارش شده است. بسیاری از تاثیرات فلاونوئیدهای بهارنارنج به علت مهار آنزیمی است، همچنین اثرات ضد ترومبوز، ضد ایسکمی، آنتی اکسیدانی و گشادکننده عروق از فلاونوئیدهای بهارنارنج گزارش شده است. مهمترین فلاونوئیدهای بهارنارنج شامل هسپریدین، نارنجین، نئوهسپریدین است که جزء کلاس فلاوانون می باشند همچنین از دسته فلاون‌ها (flavones) دئوسپین، آپی جنین نیز وجود دارند(۹). مطالعه آقای خوآرز دیاز در سال ۲۰۰۷ نشان داده است که عصاره بهارنارنج در مدل قلب ایزوله می‌تواند سبب کاهش فشار شریانی شود(۱۰). اسانس بهارنارنج در یک مدل وابسته به غلظت وغیر وابسته، به سرعت سبب اثرات مهاری مسیر آهسته و سریع گره دهلیزی بطنی و سلول‌های کامپکت نود گردید که اثرات گیاه روی مسیر سریع بیش از مسیرآهسته بود. این رفتار نشان دهنده اثرات ضدآریتمی این گیاه میباشد که در مقایسه با وراپامیل قابل توجه بود(۱۱). تاکنون هیچ تحقیقی با موضوع نقش ضدآریتمی عصاره خشک شده بهارنارنج و مکانیزم اثرات آن انجام نشده است.مطالعه حاضرجهت بررسی نقش عصاره هیدروالکلی بهار نارنج در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی شبیه‌سازی شده در خرگوش آزمایشگاهی و تعیین نقش رسپتورهای آدرنرژیک در اثر بهار نارنج روی گره دهلیزی-بطنی طراحی شده است.

مواد و روش ها

عصاره گیری بهارنارنج:

گل‌های گیاه نارنج (بهار نارنج) با نام علمی Citrus bigaradia از درختان شهر ساری در اردیبهشت ۱۳۸۶ جمع‌آوری گردید و نمونه هرباریومی آن در هرباریوم دانشکده داروسازی ساری با شماره ۱۱- ۲۹- EI ثبت شد. گل‌ها در سایه و سپس در آون (۴۰ درجه سانتیگراد) خشک شدند. جهت استخراج از ۵۰۰ گرم پودر خشک (با مش ۱۰۰) توسط حلال اتانل- آب (۱-۴) با روش پرکولاسیون (به مدت ۷۲ساعت) استفاده شد.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir

پایان زمان استخراج با انجام تست سیانیدین جهت استخراج کامل فلاونوئیدها تعیین گردید و عصاره حاصل توسط دستگاه تقطیر در خلا دوار و سپس توسط آون با حرارت ۴۵ درجه سانتیگراد خشک و سپس پودر شد. میزان پودر حاصل ۱۱/۲ درصد بود. جهت استاندارد سازی، پودر حاصل از عصاره مذکور، با اسید کلریدریک اسیدی شده و توسط اتیل استات سه بار و هر بار با ۵۰۰ میلی لیتر دکانته شد. حاصل استخراج اتیل استاتی نیز توسط دستگاه دوار تقطیر در خلا تغلیظ شده و میزان فلاونوئیدهای تام آن با استفاده از روش اسپکتروفتومتری (فارماکوپه DAB 10 آلمان) اندازه گیری گردید. در این روش از معرف هگزا متیلن تترامین در طول موج ۴۲۲ نانومتر استفاده شد. میزان فلاونوئید تام ۰/۳۷۱ درصد بوده است.

آزمایش‌های فارماکولوژیک:

در آزمایش‌های انجام شده از خرگوش‌های نر نژاد نیوزلندی انیستیتو پاستور در محدوده وزنی ۲- ۱/۵ کیلوگرم استفاده شد که به صورت چرخه نور، ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی در قفس‌های جداگانه و دسترسی آزاد به آب و غذای پلیت(خوراک دام پارس) داشتند. در زمان اجرای آزمایش حیوانات با هپارین (۵mg/kg/IV) و پنتوباربیتال سدیم (۳۵mg/kg/IV) پیش درمانی شده و پس از بیهوش شدن با وارد آوردن ضربه‌ای به پشت‌سر کشته می‌شدند. بعد از باز کردن قفسه سینه قلب آنها جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی گره دهلیزی- بطنی و سپتوم بین بطنی جدا شده و به کمک سوزن‌هایی روی یک توری داخل تیرود در مدار داخلی ثابت می‌شد. سپس توسط محلول تیرود به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه آن را تغذیه می‌شدند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان رعایت شد. با استفاده از الکترود دو قطبی، از نواحی گره سینوسی- دهلیزی، کریستا ترمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته و سرعت ضربانات پایه قلب مشخص گردید (شکل شماره۲) و سپس به کمک الکترود تحریکی که درحاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گرفت، قلب با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک و پروتکل‌های تحریکی اجرا گردید. محلول تیرود اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی اکسید کربن(۵ درصد) با درجه حرارت ۳۷±۰/۱ درجه سانتیگراد و pH= ۷/۴ ± ۰/۱ با حجم ۶ لیتر، در یک مدار بسته توسط پمپ پریستالتیک به طور پیوسته بافت را تغذیه می‌کرد. محتوای محلول بر حسب میلی مولار در لیتر شامل مواد ذیل می‌باشد که از شرکت MERCK آلمان تهیه شده است:

NaCl (128), KCl (4.7), CaCl2 (2), MgCl2 (1), NaHCo3 (25), NaH2Po4 (0.7), Dextrose (11.1).

پروتکل های تحریکی:

مفاهیم پایه در مقالات چاپ شده گذشته به تفضیل شرح داده شده است(۱۱) که به طور کلی عبارتند از :

شاخص ونکباخ (WBCL): بنا به تعریف به بلوک درجه سوم دهلیزی- گره‌ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان ونکباخ ثبت می‌شود.

پروتکل ریکاوری(Recovery): درطی این پروتکل بعد از ۱۰تحریک پایه، یک تحریک نارس به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابرA1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌شود.

زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP) : مطابق با مطالعات گذشته عبارت از طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از رسیدن به بلوک دهلیزی- گره‌ای است.

زمان تحریک نا پذیری کارکردی (FRP) : عبارت

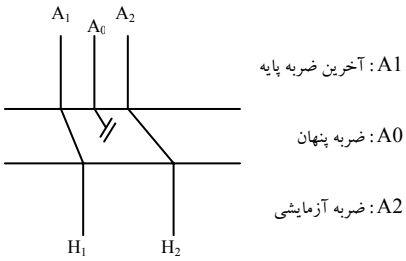
Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]
www.SID.ir

است از کوتاه ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (H1H2) که درطی یک پروتکل تحریکی به دست می‌آید.

فیبریلاسیون دهلیزی (AF): از پروتکل تحریک تصادفی با سرعت بالا جهت ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی توسط رایانه استفاده شد. حداقل و حداکثر فاصله بین تحریکات ۷۵ تا ۱۲۵ میلی‌ثانیه و کل زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی ۱۵۰۰ ضربه، حدود ۳ دقیقه می‌باشد. جهت اطمینان از صحت ایجاد آریتمی فاصله بین ضربانات و فاصله بین دو ثبت متوالی از دسته هیس در دو پروتکل جداگانه وپشت سرهم اندازه‌گیری شد که تفاوت بین دو پروتکل تحریکی اجرا شده نباید بیش از ۳ میلی‌ثانیه باشد.

هدایت پنهان (ZOC) : این پروتکل به دو طریق اندازه گیری شد: ۱) با استفاده از پروتکل ریکاوری ناحیه پنهان که به صورت تفاضل بین زمان تحریک‌ناپذیری گره‌ای و دهلیزی مشخص گردید. سپس منحنی هدایت پنهان با استفاده از ضربه پنهان به صورت ذیل تعریف شد.

فاصله بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی (AA) و تحریک ناپذیری گره‌ای(AH)



سپس منحنی پنهان از طریق رسم هدایت ضربه بعد از بیت پنهان درمقابل ریکاوری ضربه قبل از ضربه پنهان رسم شد.

۲) استفاده ازسرعت‌های مختلف درپروتکل هدایت پنهان: اثرات ضربانات شرطی روی ناحیه پنهان در پروتکل جداگانه به این ترتیب بررسی شد که پروتکل ریکاوری با چند سرعت پایه متفاوت انجام شد و در هر بار، ناحیه پنهان از طریق تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و زمان تحریک ناپذیری گره‌ای مشخص گردید.

قبل از شروع آزمایش‌های مورد نظر حداقل به مدت ۶۰ دقیقه از نظر جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهلیزی- گره‌ای و شاخص ونکباخ پایدار شده بودند. طراحی آزمایش در دو گروه به صورت کنترل و مورد بود. گروه ۱ : انجام پروتکل‌های تحریکی در حضور تیرود (کنترل)، اضافه کردن عصاره هیدروالکلی بهارنارنج به مدار داخلی وسپری شدن ۴۵ الی ۹۰ دقیقه وتکرار پروتکل های تحریکی (مورد). گروه ۲ : اضافه کردن نادولول ۲ میکرومولار (۱۲) و گذشت ۱۰ دقیقه و اجرای پروتکل های تحریکی (کنترل) و اضافه کردن غلظت‌های مختلف عصاره به مدار داخلی و سپری شدن ۴۵ الی ۹۰ دقیقه وتکرار پروتکل‌های تحریکی (مورد). تعداد کل نمونه های مورد بررسی و آنالیز ۲۳ نمونه بود. نرمال بودن داده‌ها توسط تست KS (کروموگروف- اسپیرونوف) بررسی شد وسپس مقایسه بین چندگروه با تست آنالیز واریانس یکطرفه و تست تکمیلی t زوج مورد بررسی قرار گرفت. کلیه داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد گزارش شد. $P<0.05$ به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار SPSS جهت بررسی‌های آماری استفاده شده.

یافته ها

آزمایشات اولیه جهت تعیین غلظت موثر بهارنارنج :

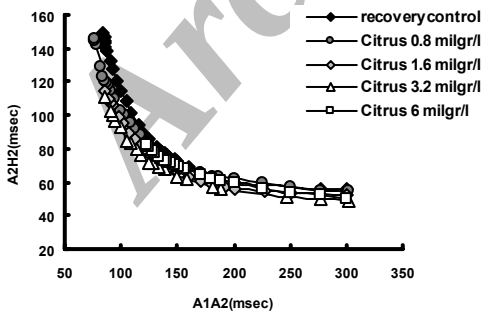
ابتدا دریک‌سری آزمایشات اولیه که روی ۱۰ نمونه انجام شد، غلظت های ۰/۴ ، ۰/۸ ، ۱/۶ ، ۳/۲، ۶ و ۹ میلی‌گرم در لیتر عصاره هیدروالکلی بهارنارنج مورد آزمایش قرار گرفت. عصاره هیدروالکلی بهارنارنج توانست در یک مدل وابسته به غلظت، سبب کاهش پارامترهای پایه به خصوص زمان تحریک ناپذیری گره

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir

گردد که این اثرات در غلظت‌های ۰/۸ ، ۱/۶ ، ۳/۲ و ۶ میلی‌گرم در لیتر بیشتر از سایرغلظت‌ها بود.اثرات عصاره گیاه در دو فاز بررسی شد به این ترتیب که، در غلظت‌های ۰/۸، ۱/۶، ۳/۲ میلی‌گرم در لیتر اثرات تحریکی مشاهده شد و در غلظت ۶ میلی‌گرم در لیتر اثرات مهاری عصاره گیاه دیده شد. زمان تحریک ناپذیری کارکردی از ۱/۵ ± ۱۵۱ در حالت کنترل به ۳/۱ ± ۱۴۳/۱ میلی‌ثانیه در غلظت ۳/۲ میلی‌گرم در لیتر رسید($P<0/05$). ولی درغلظت ۶میلی گرم در لیتر میزان زمان تحریک‌ناپذیری کارکردی و موثر به ترتیب ۵ و ۱۱ میلی‌ثانیه اضافه شد. عصاره بهارنارنج همچنین سبب کاهش معنی دار زمان ونکباخ از ۲/۱ ± ۱۳۸/۸ میلی‌ثانیه در حالت کنترل به ۳/۳ ± ۱۳۱/۶ میلی ثانیه در غلظت ۳/۲ میلی‌گرم در لیتر عصاره بهارنارنج شد ($P<0/05$). در صورتی‌که در غلظت ۶ میلی‌گرم در لیتر میزان ونکباخ به صورت غیر معنی‌داری افزایش یافت (از ۲/۱± ۱۳۸/۸ به ۳/۳±۱۴۱/۷ رسید). اثرات عصاره هیدروالکلی بهارنارنج اگر چه سبب کاهش پارامترهای زمان هدایت میـنمم، زمان هدایت ماکزیمم و زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP) گردید ولی این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود (شکل شماره ۱). در نهایت با توجه به نتایج آزمایشات اولیه، چهار غلظت مختلف ۰/۸، ۱/۶، ۳/۲ و ۶ میلی‌گرم در لیتر جهت آزمایشات بعدی روی پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی شبیه‌سازی شده و هدایت پنهان انتخاب شد. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که منحنی خروجی‌های گره براساس ثبت‌های متوالی از دو دسته هیس، بیانگر یک الگوی دو قله‌ای مطابق منحنی شماره ۲ است که این الگوی دو قله‌ای تحت تاثیر غلظت‌های مختلف بهارنارنج از بین نرفت. بهارنارنج در غلظت‌های انتخابی، سبب کاهش تعداد حذف گره‌ای و همچنین میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (تعداد ضربانات بطن‌ها) و در نهایت شیفت به سمت چپ منحنی فیبریلاسیون دهلیزی شد که این روند در غلظت ۶ میلی‌گرم در لیتر از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$) (شکل شماره ۲). عصاره هیدروالکلی بهارنارنج سبب کاهش هدایت پنهان و ناحیه پنهان با استفاده از هر دو پروتکل به کار رفته شد به صورتی‌که در غلظت‌های ۳/۲ و ۶ میلی‌گرم در لیتر بیشترین کاهش در ناحیه پنهان مشاهده شد (جدول شماره ۱). نادولول با غلظت ۲ میکرومولار توانست اثرات کاهنده بهارنارنج را روی هدایت پنهان از بین ببرد و سبب افزایش غیر معنی‌دار هدایت پنهان گردد به طوری‌که اختلاف ناحیه ریکاوری در سرعت های بالا و پایین از ۱۱/۲ ± ۲۱/۳ میلی‌ثانیه در حضور نادولول به ۹/۷ ± ۲۶/۲ میلی‌ثانیه درحضور بهار نارنج با غلظت ۶ میلی‌گرم در لیتر افزایش غیر معنی‌دار یافت. نادولول همچنین توانست کاهش زمان هدایت گره‌ای دیده شده از غلظت‌های مختلف بهارنارنج را آنتاگونیزه کند، در صورتیکه هیچ تاثیری روی پارامترهای تحریک ناپذیری گره‌ای (FRP و WBCL) نداشت (جدول شماره ۲).



شکل شماره۱: اثرات غلظت‌های مختلف عصاره هیدروالکلی بهارنارنج روی منحنی ریکاوری گره دهلیزی بطنی.
A1A2 : مدت زمان بین دو تحریک متوالی
A2H2: مدت زمان هدایت گره ای.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir

جدول شماره ۱ : اثرات غلظت های انتخابی عصاره هیدروالکلی بهارنارنج روی هدایت پنهان با سرعت‌های مختلف (N=۱۰)

	Zone of recovery(msec) CL Long (280-300)	Zone of recovery (msec) CL Intermediate (180-200)	Zone of recovery(msec) CL Short (150-160)	Δ Zone of recovery(msec) CL Long (280-300) – (150-160)
کنترل	۱۶/۴ ± ۷/۷	۲۴/۵ ± ۱۱/۳	۳۹/۱ ±۱۱/۶	۲۲/۶ ± ۸/۶
بهارنارنج ۰/۸ میلیگرم در لیتر	۱۱/۵ ± ۷/۳	۱۵/۳ ± ۱۰/۲	۲۶ ± ۱۰	۱۴/۵ ± ۶/۵*
بهارنارنج ۱/۶ میلیگرم در لیتر	۹/۱ ± ۶	۹/۷ ± ۶/۲	۱۴/۸ ± ۶	۵/۷ ± ۱/۲**
بهارنارنج ۳/۲ میلیگرم در لیتر	۱۳/۳ ± ۸/۴	۱۴ ± ۸/۸	۲۱/۸ ± ۱۱	۸/۵ ± ۱/۲**

در مقایسه با کنترل *P<0.05 **P<0.001

Zone of recovery: اندازه فاصله بلاک ثبت از دسته دهلیز ها (AA) وبلاک زمان هدایت گره ای (AH)

CL Long : Cycle Length

Δ: اختلاف Zone of recovery در سرعت های (۳۰۰-۲۸۰) و (۱۶۰-۱۵۰). CL Long Zone of recovery

تمامی اعداد بر حسب Mean ±SE بیان شده است.

تست آماری مورد استفاده : Paired t-test two-tail p value

جدول شماره ۲ : اثرات غلظت‌های مختلف بهارنارنج در حضور نادولول روی پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه گره دهلیزی- بطنی(N=۱۳).

	AHmin (msec)	AHmax (msec)	ERP (msec)	FRP (msec)	WBCL (msec)
نادولول ۲ میکرومولار	۵۴/۲ ± ۶/۹	۱۴۳/۲ ± ۲۹/۳	۹۶/۷ ± ۱۲/۸	۱۵۸ ± ۳/۷	۱۴۶ ± ۵
بهارنارنج ۱/۶ میلیگرم درلیتر	۵۷/۷ ± ۵/۲	۱۶۲/۷ ± ۳۵/۶	۹۶ ± ۱۰/۸	۱۶۶ ± ۲/۸*	۱۵۱/۲ ± ۳/۳*
بهارنارنج ۳/۲ میلیگرم درلیتر	۵۶ ± ۷/۶	۱۵۲/۵ ± ۲۸/۹	۱۱۰ ± ۱۳	۱۷۱/۷ ± ۳/۳*	۱۵۹/۵ ± ۳/۱*
بهارنارنج ۶ میلیگرم در لیتر	۵۸/۲ ± ۸/۷	۱۳۸/۵ ± ۶/۵	۱۱۲/۲ ± ۳/۴	۱۷۷/۷ ± ۳/۲*	۱۶۴/۷ ± ۳/۳*

در مقایسه با کنترل *P<0.05

AHmin : زمان هدایت حداقل، AHmax : زمان هدایت حداکثر

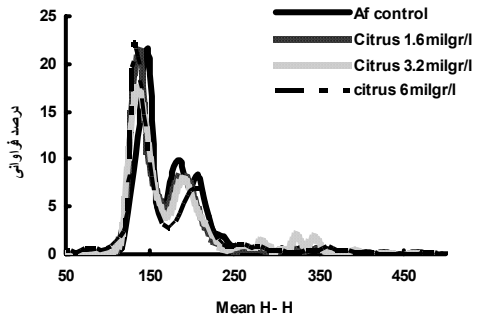
WBCL : زمان شروع بلوک ۲:۱ دهلیزی- بطنی در طول اجرای پروتکل

ERP : زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)

FRP : زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)

تمامی اعداد بر حسب Mean ± SE بیان شده است.

تست آماری مورد استفاده : Paired t-test two-tail p value



شکل شماره۲ : درحالت کنترل سیگنال‌ها به طور عمده در دوناحیه بیشترین هدایت را از خود نشان دادند (منحنی دو قله‌ای) که قله با هدایت ۱۵۰ میلی‌ثانیه بیانگرهدایت درمسیرخلفی‌گره دهلیزی بطنی (مسیر آهسته) است وقله با هدایت ۲۰۰ میلی ثانیه بیانگر هدایت در مسیر قدامی گره دهلیزی- بطنی (مسیر سریع) می‌باشد که بعد از اضافه نمودن غلظت‌های مختلف بهارنارنج سیگنال‌ها در هر دو قله اندکی به سمت راست شیفت کردند که این اثرات کاهنده بهارنارنج، در غلظت زیاد معنی دار بود.

میانگین فاصله H-H: میانگین فاصله دوثبت متوالی از دسته هیس

بحث

بطورکلی نتایج این تحقیق نشان دهنده یک الگوی الکتروفیزیولوژیک وابسته به غلظت دو فازی عصاره هیدروالکلی بهارنارنج می‌باشد. بدین ترتیب که عصاره هیدروالکلی بهارنارنج قادر است در غلظت های پایین با یک اثر شبه سمپاتیکی، خواص محافظتی گره دهلیزی- بطنی را از طریق تغییر در خواص تحریک ناپذیری گره و تاثیر روی زمان هدایت و ناحیه پنهان بدون تاثیر روی هدایت گره ای تغییر دهد. این اثرات توسط آنتاگونیست رسپتورهای β 1 و β 2 (نادولول) از بین رفت؛ این امر بیانگر آن است که حداقل قسمتی از اثرات عصاره هیدروالکلی بهارنارنج، از طریق سیستم سمپاتیک روی گره دهلیزی- بطنی اعمال می‌شود.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir

درصورتیکه در غلظت‌های بالا سبب مهار خواص گره و افزایش زمان تحریک ناپذیری می‌شود.

مهم‌ترین امتیاز تحقیق حاضر آن است که علاوه بر اجرای پروتکل‌های هدایت پنهان، ضربه پنهان و خواص پایه گره، اثرات عصاره هیدروالکلی بهارنارنج را روی منحنی فیبریلاسیون دهلیزی نیز مطالعه نمود. جواب بالینی بطن‌ها درAF به طور مشخص به صورت فواصل نامنظم بطنی ظاهر می‌شود. اگرچه دلیل اصلی این آشوب مشخص نیست ولی دو مکانیسم در ایجاد آن موثر است: ۱- پدیده هدایت پنهان درگره دهلیزی- بطنی ۲- زمان تحریک ناپذیری گره ای.

بر اساس تئوری هدایت پنهان، گره دهلیزی بطنی به مانند محل گذری است که بسته به خاصیت تحریک ناپذیری و تحریک پذیری به صورت تصادفی اجازه عبور امواج را به بطن‌ها می‌دهد. طولانی شدن فاصله دو انقباض بطنی با سوزاندن اختصاصی مسیر آهسته در انسان، بیانگر نقش مسیر آهسته در جواب بطن‌ها در طول فیبریلاسیون دهلیزی است. مطالعات مختلف در انسان نشان داده است که مسیر آهسته، مسیر غالب در کنترل ضربانات بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی است. درصورتیکه سوزاندن مسیر سریع در انسان بندرت منجر به کنترل ضربانات بطن‌ها می‌شود(۱۳). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی بهارنارنج نقشی در افزایش سرعت ضربانات بطن‌ها در طول فیبریلاسیون دهلیزی ندارد ولی سبب کاهش معنی‌دار ناحیه پنهان درگره دهلیزی بطنی می‌شود. مکانیسم ایجاد ناحیه پنهان را در ارتباط با نقش مسیر آهسته می‌دانند زیرا سوزاندن مسیر آهسته سبب افزایش معنی‌دار ناحیه پنهان درگره می‌شود. بنابراین می‌توان این چنین نتیجه‌گیری کرد که به دلیل تاثیر مشخص بهارنارنج در کاهش FRP و WBCL احتمالا این گیاه از طریق تاثیر روی مسیر آهسته اثرات خود را اعمال نموده است. اثرات عصاره هیدروالکلی بهارنارنج در غلظت‌های بالا (۶ میلی‌گرم در لیتر) به صورت مهار خواص پایه گره (افزایش ERP، FRP و WBCL) ظاهر شد که این اثرات سبب شدکه در منحنی ریکاوری (شکل شماره۱) هدایت در مسیر آهسته کاهش یافته و ناحیه با شیب تند منحنی ریکاوری که بیانگر هدایت در مسیر آهسته گره دهلیزی- بطنی می‌باشد، از بین برود و در واقع بیانگر آن است که در غلظت‌های بالا بهارنارنج می‌تواند مانند داروهای کلسیم بلاکر و جراحی سوزاندن مسیر آهسته عمل‌کند و نقش محافظتی و کاهنده تعداد ضربانات بطنی داشته باشد.

اجرای پروتکل‌فیبریلاسیون دهلیزی بیانگر الگوهای توزیع هدایتی دسته هیس در نمونه‌های مختلف بود (مطابق شکل شماره ۲) که با نتایج تحقیق مشابه هم خوانی دارد(۲). الگوهای دوقله‌ای به دست آمده از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که توزیع هدایتی متفاوتی در نمونه‌های مختلف به کار رفته وجود دارد. در تفسیر الگوی مشاهده شده در توزیع هدایتی منحنی فیبریلاسیون دهلیزی، توجیه‌های متفاوتی به‌کار رفته است. این الگوهای متفاوت را نشان دهنده هدایت در مسیرآهسته و سریع می‌دانند، به صورتی‌که در سرعت‌های آهسته ضربانات دهلیزی، مسیر سریع و در سرعت‌های سریع، مسیر آهسته عهده دار هدایت امواج می‌باشد. بنابراین قله‌های دیده شده در هدایت‌های سریع در منحنی توزیع هدایتی بیانگر هدایت در مسیر آهسته و هدایت طولانی بیانگر مسیر سریع می‌باشد(۱۴). عصاره هیدروالکلی بهارنارنج در غلظت‌های متفاوت تنها سبب انتقال منحنی دو قله‌ای به نواحی با هدایت سریع شد و تغییری در الگوی هدایتی گره ایجاد نکرد. این نتایج گویای آن است که اثرات این عصاره به صورت یکنواخت و در یک الگوی شبه آدرنرژیک برگره اعمال می‌گردد. همچنین مقایسه اثرات قسمت‌های مختلف گیاه روی منحنی هدایت گره‌ای (ریکاوری) تایید‌کننده این مطلب می‌باشد، در صورتیکه غلظت‌های بالا عصاره بهارنارنج توانست هدایت را در مسیر آهسته تضعیف کرده و آن را به سمت هدایت در مسیر سریع منتقل کند و به همین علت زمان تحریک ناپذیری

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]
www.SID.ir

کارکردی افزایش و زمان هدایت حداکثر کاهش یافت(شکل شماره ۱). همچنین اندازه‌گیری ناحیه پنهان در مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر به دست آمده در مورد این ناحیه در خرگوش با مطالعه بوچون در سال ۲۰۰۶ مطابقت دارد(۱۵). ناحیه پنهان با استفاده از یک پروتکل اختصاصی مشخص شد، در این پروتکل اختصاصی ناحیه پنهان از طریق اعمال سرعت‌های مختلف و اندازه‌گیری اختلاف زمان تحریک ناپذیری بین دهلیزها و گره دهلیزی- بطنی مشخص شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که همزمان با افزایش سرعت تحریک، میزان ناحیه پنهان بصورت معناداری افزایش می‌یابد. وابسته بودن میزان ناحیه پنهان به سرعت تحریکات پایه درمطالعه آقای تالاجیک و نایب پور در سال ۱۹۸۹ نیز نشان داده شده است(۱۶). عصاره هیدروالکلی بهارنارنج سبب کاهش معنی‌دار ناحیه پنهان شد. با مراجعه به منحنی اثرات این گیاه روی تعداد ضربانات بطنی (میانگین فاصله H-H) کاهش در ناحیه پنهان تحت تاثیر عصاره گیاه ثابت می‌شود زیرا میانگین فاصله H-H به عنوان شاخص میزان ناحیه پنهان در گره می‌باشد و این کاهش می‌تواند سبب تندتر شدن ضربانات بطن‌ها در هنگام فیبریلاسیون دهلیزی شود. بنابراین از این نظر عصاره گیاه اثرات محافظتی چندانی در برابر حفاظت بطن‌ها ندارد، از طرف دیگر یکی از شاخص‌های اصلی در مکانیسم محافظتی گره دهلیزی- بطنی خواص تحریک ناپذیری گره دهلیزی- بطنی است که در این تحقیق عصاره گیاه توانست FRP و WBCL را کوتاه کند و بنابراین از نظر عملی کمتر شدن هر دو فاکتور، به معنی کاهش نقش گره در هنگام آریتمی دهلیزی است که می تواند تعداد ضربانات بطن‌ها را در هنگام آریتمی کاهش دهد.

در مطالعات مختلف اثرات اینوتروپ مثبت و شبه سمپاتیک عصاره بهارنارنج، به طور عمده روی بطن‌ها گزارش شده است(۲۲-۱۷). این اثرات را بیشتر به دلیل وجود فلاونوئیدها و گلیکوزیدهای موجود در بهارنارنج می‌دانند(۱۹،۸،۷)، مکانیسم اثرات اینوتروپ مثبت بهارنارنج را در ارتباط با افزایش تولید ATP در میتوکندری سلول‌های قلبی، مهار پمپ سدیم- پتاسیم وابسته به انرژی(۷،۱۹،۱۷)، باز شدن کانال کلسیم و افزایش کلسیم داخل سلولی و مهار پمپ کلسیم وابسته به انرژی می‌دانند(۱۸،۱۷). در تمامی این مطالعات به اثرات اینوتروپ مثبت و شبه سمپاتیک عصاره بهارنارنج اشاره شده است. نتایج تحقیق حاضر در تائید مطالعات یاد شده بیانگر اثرات شبه سمپاتیک عصاره هیدروالکلی بهارنارنج می باشد. مطالعات مختلفی در ارتباط با اثرات دو فازی یا سه فازی عصاره بهارنارنج گزارش شده است. عصاره بهارنارنج درغلظت gr/ml $^{-1}$۱×۱۰ - $^{-3}$۴×۱۰ باعث باز شدن کانال‌های کلسیم L.type سلول‌های قلب خوکچه و درغلظتgr/ml $^{-1}$۴×۱۰ - $^{-1}$۲×۱۰ سبب بسته‌شدن کانال‌های L.type کلسیم بطن قلب خوکچه شد(۸). همچنین در بهارنارنج ماده‌ای به نام Murrayaquinane A وجود دارد که می‌تواند سبب اثر اینوتروپ سه فازی شود(۲۳). این نتایج با نتایج تحقیق حاضر مطابقت دارد زیرا در تحقیق حاضر نشان داده شد که یک نقش دو فازی وابسته به غلظت، در عصاره هیدروالکلی بهارنارنج دیده می‌شود بنابراین با توجه به غلظت بالای فلاونوئید به کار رفته در بهارنارنج در تحقیق حاضر، احتمالاً می‌توان اثرات دیده شده روی خواص محافظتی گره دهلیزی- بطنی را به‌علت جزء فلاونوئیدی عصاره دانست. با توجه به مطالعات جدید در مورد اثرات ضد آریتمی و آریتمی زای فلاونوئیدهای موجود در مرکبات (نارنجین) و تاثیر بالای آنها در انسداد کانال‌های یونی HERG در قلب و ایجاد آریتمی سندرم QT طولانی(۲۴)، نتایج این تحقیق در ایجاد اثرات شبه سمپاتیک عصاره بهارنارنج می‌تواند دلیل دیگری بر عدم تاثیر محافظتی این گیاه در آریتمی‌های قلبی باشد.

عصاره بهارنارنج می‌تواند در یک مدل وابسته به غلظت عمل کند به طوری‌که این عصاره در غلظت کم

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir

نقش شبه سمپاتیک روی خواص حفاظتی گره در هنگام آریتمی‌های فوق بطنی اعمال می‌کند. این اثرات به صورت کاهش در سرعت ضربانات بطن‌ها، کاهش در ناحیه پنهان و کاهش در تحریک ناپذیری گره‌ای ظاهر می‌شود. رسپتورهای 1 β و 2 β در مکانیزم اثرات عصاره بهارنارنج دخالت دارند. اثرات تحریکی روی خواص الکتروفیزیولوژی گره می‌تواند سبب افزایش احتمال آریتمی‌های بطنی و افزایش ضربانات بطن‌ها در هنگام تاکی آریتمی‌های دهلیزی شود. در غلظت بالا نقش این عصاره به صورت مهاری و به صورت افزایش تعداد ضربانات بطن‌ها در هنگام تاکی آریتمی‌های فوق بطنی ظهور پیدا کرد. مکانیسم این اثرات مهاری مشخص نشده و نیاز به تحقیقات بیشتری جهت تعیین مکانیسم اثرات آن و تعیین اثرات سلولی عصاره بهارنارنج لازم می‌باشد.

سپاسگزاری

ازمعاونت‌های محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و گلستان جهت تصویب و در اختیارگذاشتن اعتبار مالی جهت انجام طرح تشکر و قدر دانی می‌شود.

References

1. Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, et al. Transient complete atrioventricular block during radiofrequency ablation of slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Am J Cardiol 1996; 77: 1367-1370.
2. Zhang Y, Mazgalev TN. Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: past, present, and future. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27(3): 382-393.
3. Dhein S, Tudyka T. Therapeutic potential of antiarrhythmic peptides. Cellular coupling as a new antiarrhythmic target. Drugs 1995; 49(6): 851-855.
4. Zargari A. Medicinal plant, seventh edition. Tehran: Tehran publication university; 1997. P 485-478.
5. Fleming T. PDR for herbal medicines. Citrus aurantium. Section edition. 2001. P 86-87.
6. Joshi S.G. Medicinal plant, First edition. New Dehli: Oxford & IBN publishing co. 2003. P 342-343.
7. Umarova F.T, Khushbactova Z.A, Batirov E.H, Mekler V.M. Inhibition of Na^+, K^+-ATPase by flavonoids and their inotropic effect. Investigation of the structure-activity relationship. Membr Cell Biol 1998; 12(1): 27-40.
8. Takeya K, Itoigawa M, Furukawa H. Structure-activity relationship of cardiotonic flavonoids in guinea-pig papillary muscle. J Ethnopharmacol 1999; 65(3): 267-272.
9. Benavente-García O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. J Agric Food Chem 2008; 56(15): 6185-6205.
10. Díaz-Juárez JA, Tenorio-López FA, Zarco-Olvera G, Valle-Mondragón LD, Torres-Narváez JC, Pastelín-Hernández G. Effect of Citrus paradisi extract and juice on arterial pressure both in vitroand in vivo. Phytother Res 2009; [Epub ahead of print].
11. Khori V, Nayebpour M, Rakhshan E, Mirabbasi A. The effect of essence of Citrus aurantium on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-node J Gorgan Univ Med Sci 2006; 8(2): 1-7.
12. D'Alonzo AJ, Zhu JL, Darbenzio RB. Effects of class III antiarrhythmic agents in an in vitro rabbit model of spontaneous torsades de

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]
www.SID.ir

pointe. Eur J Pharmacol 1999; 369(1): 57-64.

13. Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhtar M, et al. Characterization of atrioventricular nodal behavior and ventricular response during atrial fibrillation before and after a selective slow-pathway ablation. Circulation 1995; 91(4): 1086-1094.
14. Garrigue S.X, Mazgalev T.N. Role of the AV Nodal inputs for Modulation of the ventricular Rate during atrial fibrillation. In: Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A view from the M: llennium. Mazgalev T.N, Tchou. P.J. Futur a publishing company Armonk. NY 2000; 269-273.
15. Xu B, Billette J, Lavallée M. Concealed conduction in nodal dual pathways: depressed conduction, prolonged refractoriness, or reset excitability cycle? Heart Rhythm 2006; 3(2): 212-221.
16. Talajic M, Nayebpour M, Jing W, Nattel S. Frequency-dependent effects of diltiazem on the atrioventricular node during experimental atrial fibrillation. Circulation 1989; 80(2): 380-389.
17. Bruni A, Carpenedo F, Santi R. Inhibition by quercetin of magnesium-, sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase. Br J Pharmacol 1968; 34(3): 673P-674P.
18. Shoshan V, Campbell KP, MacLennan DH, Frodis W, Britt BA. Quercetin inhibits Ca2+ uptake but not Ca2+ release by sarcoplasmic reticulum in skinned muscle fibers. Proc Natl Acad Sci U S A 1980; 77(8): 4435-4438.
19. Hirano T, Oka K, Akiba M. Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on Na+, K+-ATPase: aspects of the structure-activity relationship and action mechanism. Life Sci 1989; 45(12): 1111-1117.
20. Wu J. Yu XJ. Li XG. Liu D. Electrophysiologic effects of total flavones of Hippophae rhamoides L on guinea pig papillary muscle and cultured rat myocardial cells. Zhongguo Yao Li Xue Bao 1994; 15(4): 341-343.
21. Chen X, Liu LY, Deng HW, Fang YX, Ye YW. [The effects of Citrus aurantium and its active ingredient N-methyltyramine on the cardiovascular receptors (author's transl)] Yao Xue Xue Bao 1981; 16(4): 253-259.
22. Itolgawa M.Takeyak furukawa H. Cardiotonic flavonoids from citrusplants (Rutaceae) Biol pharm Bull 1994; 17(11): 1519-1521.
23. Takeya K, Itoigawa M, Furukawa H. Triphasic inotropic response of guinea-pig papillary muscle to murrayaquinone-A isolated from Rutaceae. Eur J Pharmacol 1989; 169(1): 137-145.
24. Zitron E, Scholz E, Owen R.W, Luck S, Kiesecker C, Thomas D, et al. QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. Circu 2005; 111(7): 835-838.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

www.SID.ir