



Dynamic age-related changes of extracellular field potential of isolated AV-node of rabbit

Vahid Khor¹, Ali-mohammad Alizadeh², Mahsa Niknam¹, Hamid Reza Moheimani, Hamid Reza Yazdi¹, Monapourabouk¹, Fakhri Badaghabadi¹, Shima Changizi¹, Maryam Rajaei¹, Mohsen Nayeypour^{3*}

1. Golestan Cardiovascular Research Center, Faculty of medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

2. Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Dept. Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 Jun 2010

Accepted: 9 Mar 2011

Abstract

Introduction: Developmental changes in atrioventricular nodal conduction time and refractoriness have been shown in several studies. Prevalence of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) is clearly age-dependent. The purpose of this study was to determine developmental changes of basic and frequency-dependent electrophysiological properties of the atrioventricular node (AV-node) in neonatal and adult rabbits.

Methods: In this study, the effects of increasing age on the basic and rate-dependent properties of isolated perfused AV-node were analyzed in neonatal (2-week-old) and adult (12-week-old) New Zealand rabbits. Specific stimulation protocols of recovery, facilitation and fatigue were separately applied in each group (n=7). Unipolar extracellular field potential was recorded by a silver electrode (100 μ M).

Results: The results showed that the basic nodal properties (ERP, FRP, WBCL and AHmax) were significantly shorter in neonates compared to the adult group. The magnitude of fatigue was also decreased in the neonatal group compared to control (18.9 \pm 3.3 vs. 11.1 \pm 1.2 msec). Time constant of recovery of the adult group was significantly higher than the neonatal group (P<0.05).

Conclusion: The results of this study showed that nodal basic and frequency-dependent properties are age-related and different developmental changes of slow and fast pathways are responsible for this behavior and may reveal the greater susceptibility of AVNRT in young adults compared to infants.

Key words: Age, AV node, frequency-dependent properties, electrophysiology, recovery

* Corresponding author e-mail: vaph99@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

تغییرات دینامیک وابسته به سن سیگنالهای میدانی خارج سلولی در گره دهلیزی بطنی ایزوله خرگوش

وحید خوری^۱، علی محمد علیزاده^۲، مهسا نیکنام^۱، حمید رضا مهیمنی^۱، حمید رضا یزدی^۱، منا پورابوک^۱، فخری بداغ آبادی^۱، شیما چنگیزی^۱، مریم رجائی^۱، محسن نایب پور^{۳*}

۱. مرکز تحقیقات قلب وعروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

۲. مرکز تحقیقات کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

۳. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

پذیرش: ۱۸ اسفند ۸۹

دریافت: ۱ تیر ۸۹

چکیده

مقدمه: تغییرات تکوینی در هدایت و تحریک ناپذیری گره دهلیزی بطنی (AVNRT) در مطالعات مختلفی نشان داده شده است، شیوع آریتمی چرخشی گره دهلیزی بطنی به صورت واضحی وابسته به سن می باشد. هدف از این مطالعه تعیین تغییرات تکوینی خواص الکتروفیزیولوژیک پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی-بطنی در خرگوشهای بالغ و نوزاد می باشد.

روش ها: در این تحقیق اثرات افزایش سن بر روی خصوصیات پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی ایزوله خرگوشهای نیوزلندی نوزاد (۲ هفته) و بالغ (۱۲ هفته) تجزیه و تحلیل شده است. پروتکل های تحریکی اختصاصی ریکآوری، خستگی و تسهیل به صورت جداگانه در هر گروه اجرا شدند (N=7). ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل میدانی خارج سلولی توسط الکترودهای نقره با قطر ۱۰۰ میکرومتر انجام شد. تمامی داده ها به صورت Mean±SE گزارش شده است.

یافته ها: نتایج این تحقیق نشان داد که خواص پایه گره ای به صورت معنی دار (تحریک ناپذیری موثر و کارکردی، ونکباخ و هدایت گره ای حداکثر) در خرگوشهای نوزاد کوتاه تر از خرگوشهای بالغ می باشند. میزان خستگی در گروه نوزاد کاهش پیدا کرد (از ۳/۳ ± ۱۸/۹ به ۱/۲ ± ۱۱/۱ میلی ثانیه) ثابت زمانی ریکآوری در خرگوشهای بالغ به صورت معنی داری بزرگتر از گروه نوزاد بود (P<0.05).

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق خواص پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی را وابسته به سن نشان داد، تغییرات تکاملی متفاوت مسیر آهسته و سریع مسئول این رفتار گره ای می باشد و ممکن است افزایش پذیرش آریتمی های چرخشی گره ای را در افراد جوان و بالغ نسبت به نوزادان آشکار سازد.

واژه های کلیدی: سن، گره دهلیزی بطنی، خواص وابسته به سرعت، الکتروفیزیولوژی، ریکآوری

مقدمه

تا ۶۰ درصد) دارد. در حالیکه این نوع آریتمی مسئول ۱۳ تا ۱۶ درصد از تاکی آریتمی های حمله ای در کودکان می باشد. تئوری های مختلفی در ارتباط با روند تکاملی گره دهلیزی بطنی به عنوان مهمترین ساختار درگیر در آریتمی هیالی فوق عنوان شده است. وجود مسیرهای دوگانه سریع و آهسته و تغییرات تکاملی در مسیرهای فوق، تغییر فعالیت سیستم اتونوم، تغییرات ساختاری در خواص غیر فعال (آنیزوتروپی) گره

تاکی کاردی چرخشی گره ای (AVNRT) بیشترین شیوع را در بین تاکی آریتمی های حمله ای فوق بطنی در بالغین (۵۰

vaph99@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

سن و رخداد آریتمی های چرخشی گره ای، انجام تحقیقی که بتواند ارتباط بین افزایش سن از نوزادی به بلوغ و تغییر در خواص وابسته به سرعت گره را مشخص سازد می تواند ارتباط بین تغییرات وابسته به سن و نوع آریتمی های چرخشی وابسته به سن را مشخص سازد. بنابراین با توجه به اهمیت افزایش تاکی آریتمی های فوق بطنی سنین کودکی نسبت به بدو تولد و با توجه به تغییرات وابسته به سن در خواص گره دهلیزی بطنی تحقیق حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تغییرات تکوینی و خواص الکتروفیزیولوژیک پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی-بطنی در خرگوشهای نوزاد و بالغ انجام گرفت.

مواد و روش ها

در آزمایشهای انجام شده از خرگوشهای نر نژاد نیوزلندی انیستیتو پاستور در محدوده وزنی ۲۰۰۰ تا ۲۲۰۰ گرم و سن: ۱۲ هفته (بالغ) و خرگوشهای در محدوده وزنی بین ۸۰ تا ۱۲۰ گرم سن: ۲ هفته (نوزاد) حداقل ۱۴ نمونه در دو گروه هفت تایی استفاده شد. چرخه نور، ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذای پلیت (خوراک دام پارس) جهت نگهداری حیوانات رعایت شد. کلیه نمونه ها قبل از اجرای آزمایش با هپارین (۲۰۰ IU/kg) و پنتوباریتال سدیم (۳۵ mg/kg/IV) پیش درمانی شدند سپس بعد از بیهوشی و باز کردن قفسه سینه، قلب جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی گره دهلیزی-بطنی و سپتوم بین بطنی را از آن جدا کرده و به کمک سوزنهایی بر روی یک توری داخل تیرود در مدار داخلی ثابت و توسط محلول تیرود به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه آنرا تغذیه نمودیم سپس توسط الکتروود دو قطبی از نواحی گره سینوسی-دهلیزی، کریستا ترمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته و سرعت ضربانات پایه قلب را مشخص نموده و به کمک الکتروود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار داشت، قلب را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک کرده و پروتکل های تحریکی اجرا گردید. مطالعه فوق از نوع تجربی (Experimental) و بصورت مطالعه مورد و شاهدی بود که کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم

دهلیزی-بطنی، چگونگی قرار گرفتن مسیر آهسته و سریع در مجاورت یکدیگر و بزرگ شدن قلب و گسترش مسیرهای آهسته و سریع در یک روند تکوینی در مطالعات قبلی به عنوان مهمترین تئوری های توجیه کننده رفتار وابسته به سن آریتمی های چرخشی عنوان شده است [۱۰، ۸، ۱]. علت این تغییرات وابسته به سن را وجود مسیرهای دوگانه در گره دهلیزی بطنی و تغییرات تکوینی آن می دانند [۴]. مطالعات فراوانی در ارتباط با تغییرات تکوینی در مسیرهای دوگانه انجام شده است. در مطالعه کوهن و همکاران مسیرهای دوگانه در کودکان بیشتر از بالغین است [۴] در صورتیکه مطالعه آقای بلافاکس وجود مسیرهای دوگانه را بدون ارتباط به سن می داند [۱]. خواص هدایتی و تحریک ناپذیری گره دهلیزی بطنی روند تکاملی وابسته به سن را نشان می دهد. تحریک ناپذیری موثر گره ای در جوانان طولانی تر از کودکان است و با افزایش سن زمان تحریک ناپذیری مسیر آهسته طولانی تر شده و هدایت امواج در این مسیر آهسته تر می شود که خود می تواند دلیلی بر کاهش ضربانات قلبی همزمان با افزایش سن باشد [۱].

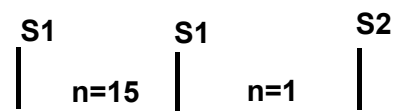
بنابراین تغییرات تکوینی در خواص الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته و سریع می تواند علت تغییر شیوع تاکی کاردی های چرخشی گره ای در کودکان و نوزادان باشد [۱]. به غیر از تغییرات الکتروفیزیولوژیک مطالعات قبلی بیانگر تغییرات مورفولوژیک در مسیرهای گره ای بوده اند. همزمان با افزایش سن طول مسیر آهسته افزایش پیدا کرده و محتوای بافتی آن تغییر می کند. همچنین فاصله بین مسیر آهسته و سریع در زمان نوزادی نزدیک بوده و هرچه سن افزایش می یابد این دو مسیر بیشتر از یکدیگر فاصله می گیرند [۱۰].

این تغییرات مورفولوژیک نیز می تواند در ارتباط بین سن و پیامدهای الکتروفیزیولوژیک آن را در رخداد آریتمی های چرخشی گره ای توضیح دهد. با وجود کلیه مطالعات انجام شده در ارتباط با تعیین رابطه بین افزایش سن با رخداد آریتمی های چرخشی گره ای مکانیسم دقیق علت افزایش وقوع آریتمی گره ای در سنین کودکی همچنان نا شناخته باقی مانده است. با توجه به آنکه مطالعات مختلف ارتباط بین مسیرهای گره ای و خواص وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی را نشان داده اند و همچنین با توجه به تناقضات دیده شده در تعامل بین مسیر آهسته و سریع گره ای و تغییرات الکتروفیزیولوژیک وابسته به

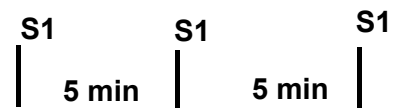
پزشکی گلستان انجام گرفت. محلول تیروید اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵٪) و دی اکسید کربن (۵٪) با درجه حرارت 37 ± 0.1 درجه سانتیگراد و $pH = 7.4 \pm 0.1$ با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پرستالتیک بطور پیوسته بافت را تغذیه می کرد. ترکیبات سازنده تیروید شامل نمک طعام، پتاسیم کلراید، کلسیم کلراید بدون آب، منیزیم کلراید، سدیم بیکربنات، سدیم هیدروژن فسفات و دکستروز بدون آب بود که از شرکت Sigma تهیه شدند. جهت بدست آوردن و آنالیز داده ها از کامپیوتر و نرم افزار استفاده می شود و سوگرایی محقق (Bias) در جمع آوری داده ها وجود ندارد.

ابزار مورد استفاده:
 آمپلی فایر ۶ کاناله WPI، دستگاه آب مقطر دوبار تقطیر (water safe)، ایزولاتور و واحد ثابت نگهدارنده ولتاژ (WPI)، پمپ پرستالتیک (Gambro)، برد A/D هشت کاناله با فرکانس نمونه برداری 5KHz، الکتروود از جنس نقره با پوشش تفلون با ضخامت ۰/۲۵ میلی متر، ترموستات برای تنظیم درجه حرارت مدار داخلی با دقت ± 0.5 درجه سانتیگراد (Rayan teb)، ترازوی دیجیتالی با دقت ± 0.1 میلی گرم (Shimadzo)، ترازو با دقت ± 0.01 میلیگرم (Sartorius)، کامپیوتر پنتیوم 4 IBM Compatible

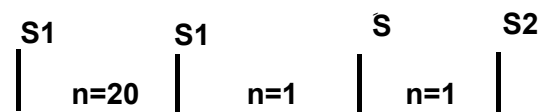
RECOVER



FATIGUE



FACILITATION



شکل ۱- پروتکل های تحریکی وابسته به سرعت که به صورت شماتیک نشان داده شده است.

پروتکل های تحریکی:

مفاهیم پایه در مقالات چاپ شده گذشته به تفصیل شرح داده شده [۷] که به طور کلی عبارتند از:
 BCL (Basic cycle length): بنا به تعریف عبارت است از طولانی ترین فاصله دو تحریک متوالی که در طول پروتکل تحریکی به گستره بافتی اعمال شده و به عبارت دیگر، تحریکی است که سبب حداقل زمان هدایت (AVCT) درنمونه می شود.

Premature cycle (Delayed beat or test beat): بنا به تعریف عبارت است از ضرباناتی که وضعیت گره در هر موقعیت نسبت به آن سنجیده می شود و می تواند از فواصل تحریکی (S1S2) خیلی زیاد (BCL) تا خیلی کم (AVERP) در نوسان باشد.

پروتکل تحریکی کمپلکس WBCL: بنا به تعریف به بلوک درجه سوم دهلیزی - گره ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان ونکباخ ثبت می شود.

پروتکل تحریکی منفرد Recovery: در طی این پروتکل بعد از ۱۵ تحریک پایه (BCL)، یک تحریک تاخیری (Premature) به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تاخیری به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر A1A2 (زمان ریکاوری) رسم می شود.

مطابق تعریف زیر پارامترهای زمان تحریک ناپذیری موثر و زمان تحریک ناپذیری کارکردی از پروتکل فوق قابل استخراج می باشد:

AVERP (زمان تحریک ناپذیری موثر): طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از آنکه بلوک دهلیزی - گره ای رخ دهد.

AVFRP (زمان تحریک ناپذیری کارکردی): کوتاهتری فاصله دو ثبت متوالی از هیس (H1H2) که در طی یک پروتکل ریکاوری بدست می آید.

Facilitation (تسهیل): عبارتست از کاهش در زمان هدایت توسط اعمال یک تحریک سریع قبل از تحریک تست. جهت تعیین رابطه وابسته به سرعت این پروتکل تحریکی در حداقل سه سرعت مختلف تکرار و کاهش زمان تحریک ناپذیری کارکردی به عنوان شاخص تسهیل اندازه گیری شد.

جدول ۲ محاسبه شده است ثابت زمانی منحنی ریکاوری در خرگوشهای نوزاد به صورت معنی داری کمتر از خرگوش بالغ می باشد. همچنین ضریب ثابت بتا به عنوان شاخص ریکاوری گره ای در تحریک های خیلی سریع (بینهایت) در گروه نوزاد بیشتر از گروه بالغ می باشد. اجرای پروتکل های وابسته به سرعت خستگی و تسهیل بیانگر یک رابطه وابسته به سرعت در دو ویژگی گره می باشد.

با افزایش سرعت تحریکات حداکثر میزان خستگی و تسهیل گره ای افزایش می یابد این رفتار در نمونه های گره دهلیزی بطنی خرگوشهای نوزاد نیز دیده شد. میزان خستگی نوزادان کمتر از بالغین است ولی میزان تسهیل روند معکوسی را نشان می دهد (جدول ۱ و شکل ۳). میزان ضربانات نابجا در خرگوشهای بالغ کمتر از نوزادان بوده و همچنین وجود فاصله در منحنی ریکاوری نیز در خرگوشهای بالغ بیشتر از نمونه ای خرگوشهای نوزاد می باشد (جدول ۲).

جدول ۱- مقایسه پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه گره دهلیزی- بطنی در خرگوش های نوزاد و بالغ. در مقایسه با کنترل $p < 0.001$ ** و $p < 0.05$ *، (N=7)

msec	خرگوش بالغ (کنترل)	خرگوش نوزاد (کنترل)
AH max	164.9 ± 18.7	111.7 ± 6.1*
AH min	52 ± 2.5	49 ± 1.8
ERP	93.1 ± 7	86.6 ± 7.1*
FRP	156.4 ± 2.8	140.4 ± 3.6 *
WBCL	146.9 ± 2.6	129.7 ± 5 **
Facilitation	9.3 ± 1.6	8.5 ± 1.4
Fatigue	18.9 ± 3.3	11.1 ± 1.2
Gap(%number)	82 %	40 %
ECO	36.3 %	41.6 %

AH min: زمان هدایت مینیمم، AH max: زمان هدایت ماکزیمم، WBCL: زمان شروع بلوک ۲:۱ دهلیزی- بطنی در طول اجرای پروتکل، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، Echo: به سیگنال نابجایی اطلاق می شود که به صورت رو به جلو و یا رو به عقب در نزدیک زمان تحریک ناپذیری گره ظاهر شده و خود بخود از بین می رود. Gap: به فاصله بین زمان هدایت مسیر آهسته و سریع در منحنی ریکاوری اطلاق می شود. تست آماری مورد استفاده: unpaired t-test two-tail p value

Fatigue (خستگی): طولانی شدن وابسته به زمان هدایت طی تاکی کاردی های پیوسته با سرعت تحریک ثابت. جهت تعیین رابطه وابسته به سرعت این پروتکل تحریکی در حداقل سه سرعت مختلف تکرار و افزایش زمان هدایت به عنوان شاخص خستگی اندازه گیری شد.

آنالیز ریاضی منحنی ریکاوری (رسم زمان هدایت گره ای در مقابل زمان ریکاوری گره ای) با استفاده از منحنی تک توانی رگراسیون غیرخطی مطابق با معادله زیر انجام شد:

$$AH_t = AH_{\infty} + \beta \cdot \text{EXP}(-AA/\tau)$$

که در این فرمول τ و β ضرایب ثابت منحنی تک توانی بوده، منحنی تک توانی هدایت گره ای در فاصله زمانی τ می باشد (۵).

قبل از شروع آزمایش گستره های بافتی مورد نظر باید حداقل به مدت ۶۰ دقیقه از نظر جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهلیزی- گره ای و شاخص ونکیاخ پایدار شده باشد.

تجزیه و تحلیل آماری: مقایسه بین میانگین دو گروه با تست تی زوج Paired t-test two-tail p value انجام شد. $P < 0.05$ به عنوان حد معنی دار و کلیه آزمون ها به صورت دو طرفه ارزیابی گردید. نرم افزار استفاده شده جهت تستهای آماری Statgraph prism5 بود. کلیه داده ها به صورت Mean±SE گزارش شد.

یافته ها

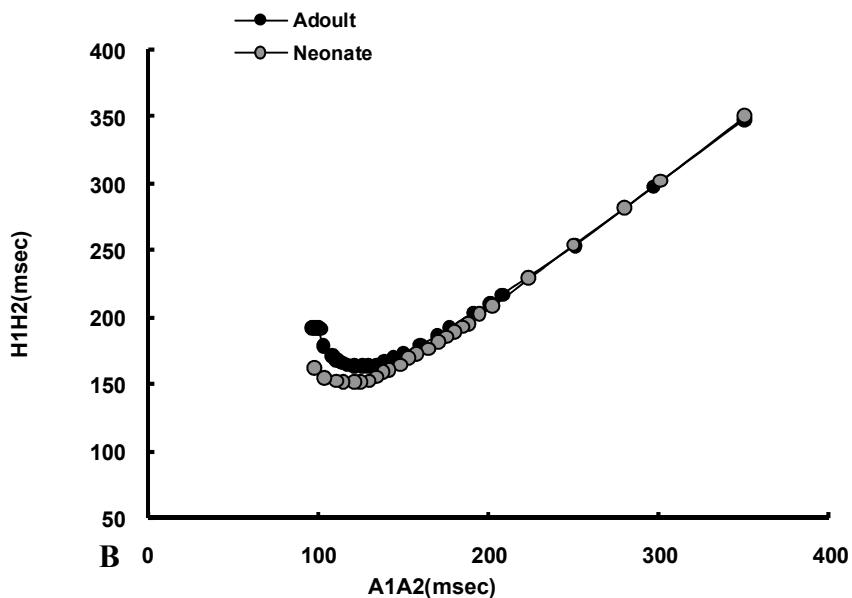
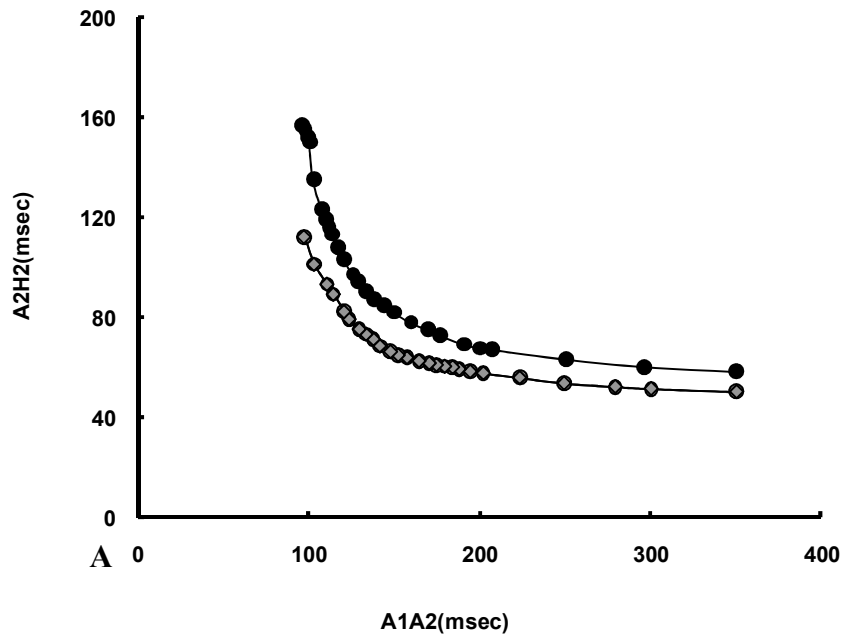
خواص پایه گره دهلیزی بطنی در جدول ۱ خلاصه شده است. مطابق جدول زیر متغیرهای الکتروفیزیولوژیک نظیر زمان تحریک ناپذیری موثر (AVERP) و کارکردی گره ای (AVFRP)، زمان هدایت حداقل (AH min) و حداکثر (AH max) و زمان ونکیاخ (WBCL) در خرگوش های نوزاد کمتر از خرگوش های بالغ است.

مقایسه منحنی ریکاوری گره ای در خرگوشهای نوزاد و بالغ در شکل ۲ نشان داده شده است همانطور که در شکل دیده می شود میزان هدایت حداقل و میزان تحریک ناپذیری گره ای در خرگوشهای نوزاد کمتر از بالغین است. آنالیز ریاضی تک توانی منحنی ریکاوری در خرگوشهای بالغ و نوزاد در

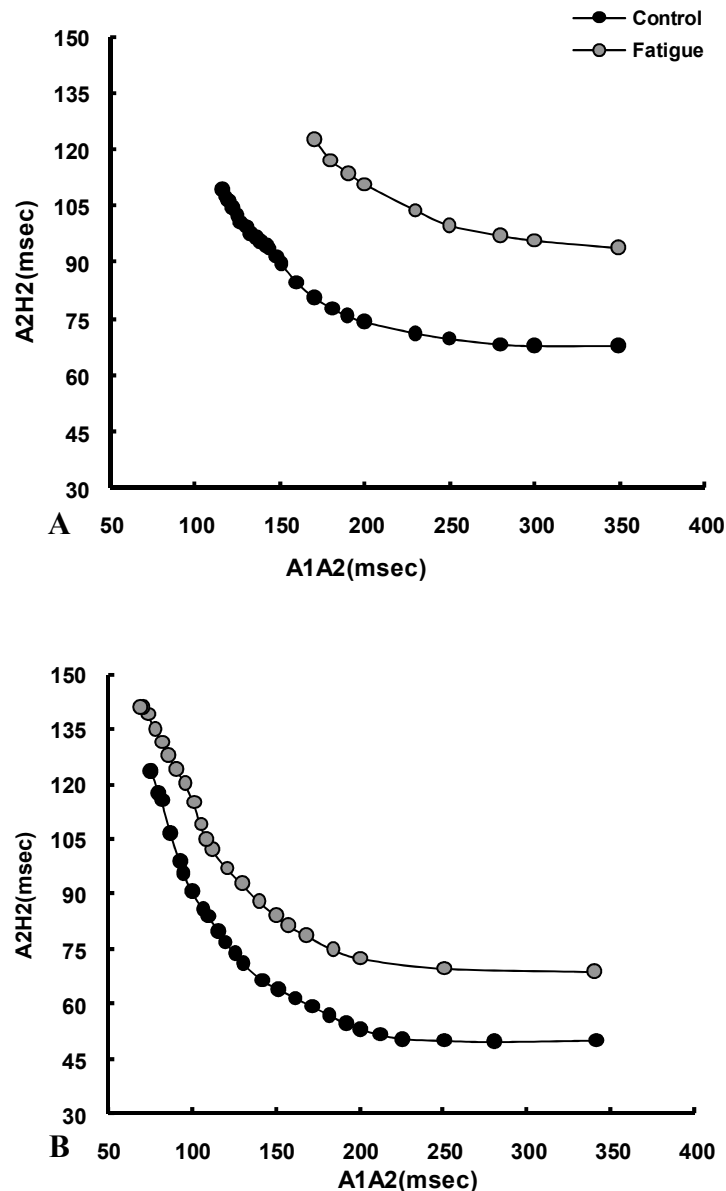
جدول ۲- آنالیز ریاضی منحنی ریکاوری با استفاده از معادله تک توانی زیر بدست می آید (N=7) که در این معادله: $AH_t = AH_{\infty} + \beta \cdot \text{EXP}(-AA/\tau)$ در مقایسه با کنترل $p < 0.001$ **

β (msec)	AH_{∞} (msec)	recovery τ	
636.9 ± 79.3	44.8 ± 1.6	37.3 ± 2.2	نوزادان
473.7 ± 47.4	61 ± 7.1	55.3 ± 2.3 **	بالغین

τ : ثابت زمانی منحنی ریکاوری، β : ضریب ثابت تقاطع منحنی ریکاوری با محور Y، AH_{∞} : ضریب ثابت تقاطع منحنی ریکاوری با محور X
 تست آماری مورد استفاده: unpaired t-test two-tail p value



شکل ۲- نمونه ای از اجرای پروتکل تحریکی ریکاوری و تحریک ناپذیری گره ای در خرگوش نوزاد و بالغ مقایسه شده است. همانطور که در شکل مشخص است افزایش سن سبب شیفت به سمت بالا منحنی ریکاوری و تحریک ناپذیری در هر دو گروه بالغ و نوزاد گردید. شکل A: منحنی ریکاوری، شکل B: منحنی تحریک ناپذیری، A1A2: زمان ریکاوری، A2H2: زمان هدایت گره ای، H1H2: زمان بین دو ثبت متوالی از هیس.



شکل ۳- مقایسه حداکثر میزان خستگی در خرگوشهای نوزاد و بالغ. خستگی سبب شیفت به سمت بالای منحنی در خرگوشهای بالغ گردید. شکل A: منحنی مربوط به خرگوشهای بالغ، شکل B: منحنی مربوط به خرگوشهای نوزاد، A1A2: زمان ریکاوری، A2H2: زمان هدایت گره ای .

بحث

سن خواص پایه و کارکردی گره دهلیزی بطنی تغییر می کند. زمان هدایت گره ای حداقل و حداکثر، زمان تحریک ناپذیری و ونکباج در خرگوشهای نوزاد کمتر از خرگوشهای بالغ است. نتایج فوق با نتایج مطالعات بلورتون، کوهن و ونهیر مطابقت دارد [۹،۴،۲].

در مطالعات مختلفی به تفاوت بین زمان هدایت و تحریک ناپذیری گره دهلیزی بطنی در کودکان و افراد بالغ اشاره شده است [۹،۴،۲]. کوهن در مطالعات خود نشان داد که تغییرات در حین بلوغ در ساختار الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی- بطنی رخ داده و به این علت خصوصیات تحریک ناپذیری و هدایت

نتایج کلی این تحقیق بیانگر آن است که خواص الکتروفیزیولوژیک پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی در یک مدل تکاملی با افزایش سن طولانی تر می شود. رخداد آریتمی های چرخشی گره ای به صورت کاملاً مشخص وابسته به سن است. در نوزاد انسان وقوع این آریتمی بسیار نادر بوده، با افزایش سن در دوران کودکی درصد وقوع آریتمی تا ۱۳ درصد افزایش پیدا کرده و در نوجوانان تا حدود ۵۰ درصد می رسد [۸]. تحقیق حاضر نشان داد که در یک روند وابسته به

الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته شناخته می شود [۱۳]، بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که هدایت سیگنالهای قلبی در مسیر آهسته با افزایش سن افزایش پیدا کرده و خصوصیات الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته در خرگوش با افزایش سن تغییر می کند. در تایید این نتایج در مطالعات متعددی در انسان نشان داده شده است که زمان هدایت و زمان تحریک ناپذیری گره ای با افزایش سن افزایش پیدا کرده [۸۶، ۳۰۱] و همچنین طول مسیر آهسته نیز با افزایش سن گسترده تر می گردد [۱۰]. آنالیز ریاضی منحنی هدایت گره ای با استفاده از فرمول تک توانی نشان داد که و ثابت زمانی منحنی ریکاری و ثابت زمانی هدایت بینهایت (AH_{∞}) در خرگوشهای نوزاد کمتر از بالغ بوده. نتایج مطالعه لین و همکاران در سال ۱۹۹۷ در انسان نشان داد که همزمان با افزایش سن ثابت زمانی منحنی ریکآوری و زمان تحریک ناپذیری گره ای افزایش می یابد ولی زمان هدایت حداقل (AH_{∞} و β) با افزایش سن تغییر معنی دار نمی یابد [۶، ۳].

این نتایج با نتایج تحقیق حاضر یکسان بوده و نشان دهنده آن است که تغییرات تکاملی در منحنی ریکآوری گره ای اتفاق می افتد. خواص وابسته به سرعت گره در یک روند وابسته به سن تغییرات مختلفی را نشان دادند که از مهمترین آن می توان به افزایش میزان خستگی گره ای در خرگوشهای بالغ اشاره کرد. مکانیزم های متعددی را در توجیه مکانیزم خستگی گره ای عنوان نموده اند که از جمله می توان به کاهش فعالیت پمپ سدیم پتاسیم وابسته به انرژی، تجمع کلسیم داخلی سلولی و تجمع پتاسیم خارج سلولی اشاره کرد [۷]. از نظر ساختاری خستگی را در ارتباط با خصوصیات سلول های ناحیه دیستال گره دهلیزی بطنی (سلولهای فشرده گره ای) می دانند [۷]. با توجه به افزایش زمان تحریک ناپذیری کارکردی به عنوان شاخص فعالیت سلولهای فشرده گره ای و افزایش زمان ونکباخ در خرگوشهای بالغ افزایش میزان خستگی در این گروه قابل پیش بینی بود و می تواند نشان دهد که رفتارهای وابسته به سرعت کمتری در خرگوشهای نوزاد نسبت به خرگوشهای بالغ وجود دارد.

این مطالعه ارتباط مستقیمی بین خواص الکتروفیزیولوژیک پایه و خصوصیات وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی و افزایش سن را نشان می دهد. این تغییرات می تواند به علت

گره ای در بچه های زیر ۱۳ سال با نوجوانان بالای ۱۳ سال متفاوت می باشد [۴].

این تغییرات وابسته به سن در ساختار و خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در انسان می تواند سبب شیوع متفاوت آریتمی های فوق بطنی در سنین نوزادی و جوانی شود [۹، ۸، ۲]. با توجه به آنکه گره دهلیزی بطنی از دو مسیر آهسته و سریع تشکیل شده است و همچنین با توجه به آنکه تداخل بین این دو مسیر مکانیزم ایجاد آریتمی و نقش محافظتی گره دهلیزی بطنی را تفسیر می کند باید بتوان ارتباطی را بین وجود مسیرهای دوگانه و وقوع آریتمی در دوره های مختلف سنی پیدا نمود. تحقیقات قبلی نشان داده که مسیرهای دوگانه در ۶۳ درصد کودکان با قلب های سالم دیده می شود با وجود درصد بالای وقوع آریتمی های فوق بطنی این مدل آریتمی ها تنها ۱۳ تا ۱۶ درصد کل آریتمی های دوران کودکی را تشکیل می دهند [۱]. گزارشات متناقضی در مورد رابطه بین افزایش سن و وجود مسیرهای دوگانه دیده می شود. در واقع در کودکان با تاکی آریتمی های فوق بطنی مسیرهای دوگانه گره ای کمتر از بالغین گزارش شده است [۵] و نسبت بین رابطه PR بزرگتر از RR به عنوان یک نشانگر مناسب وجود آریتمی های چرخشی گره ای در نوزادان می باشد [۲].

نتایج ما نشان داد که درصد وجود مسیرهای دوگانه در خرگوشهای نوزاد نصف خرگوشهای بالغ می باشد در صورتیکه وجود ضربانات نابجای گره ای تقریباً به صورت مساوی در هر دو گروه گزارش شد. در واقع این نتایج در تایید نتایج مطالعات قبلی بیانگر عدم ارتباط بین تغییرات الکتروفیزیولوژیک در زمان هدایت و تحریک ناپذیری گره ای و وجود مسیرهای دوگانه در یک روند وابسته به سن می باشد. در تحقیق حاضر نشان داده شد که زمان هدایت حداکثر (AH_{max})، زمان تحریک ناپذیری موثر و کارکردی با افزایش سن افزایش معنی دار می یابد و این افزایش در یک روند وابسته به سرعت می باشد. در صورتیکه زمان هدایت حداقل افزایش غیر معنی داری در خرگوشهای بالغ پیدا می کند.

مطالعات قبلی نشان داده اند که زمان هدایت حداقل به عنوان شاخص هدایتی مسیر سریع و زمان هدایت حداکثر و زمان تحریک ناپذیری موثر به عنوان شاخص

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی استان گلستان جهت تصویب و در اختیار قرار دادن اعتبار جهت انجام طرح تشکر و قدردانی می‌گردد.

تغییرات تکاملی در مسیر آهسته و سلول‌های فشرده گره‌ای باشد. کاهش وقوع آریتمی‌های چرخشی گره‌ای در نوزادان و افزایش شیوع آن در جوانان می‌تواند به علت تغییرات تکاملی در خواص الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته و سلول‌های فشرده گره‌ای و نحوه تداخل آن با مسیر سریع باشد.

References

- [1] Blaufox AD, Rhodes JF, Fishberger SB. Age related changes in dual AV nodal physiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (4 Pt 1): 477-80.
- [2] Blurton DJ, Dubin AM, Chiesa NA, Van Hare GF, Collins KK. Characterizing dual atrioventricular nodal physiology in pediatric patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17 (6): 638-44.
- [3] CHI-TAI KUO, JING-MING WU, KUO-HONG LIN, MING-LON YOUNG. The Effects of Aging on AV Nodal Recovery Properties. *J Pacing Clinical Electrophysiol* 2001; 24 (2): 194-198.
- [4] Cohen MI, Wieand TS, Rhodes LA, Vetter VL. Electrophysiologic properties of the atrioventricular node in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29 (2): 403-7.
- [5] Lee PC, Hwang B, Tai CT, Chiang CE, Chen SA. The different ablation effects on atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children with and without dual nodal pathways. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29 (6): 60-6.
- [6] Lin MH, Young ML, Wu JM, Wolff GS. Developmental changes of atrioventricular nodal recovery properties. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (9): 1178-82.
- [7] Nayeypour M, Naseri M, Khori V. Effects of ajmaline on rate-dependent atrioventricular node properties. Potential role in experimental atrioventricular re-entrant tachycardia. *Eur J Pharmacol*. 2001; 412 (1): 77-89.
- [8] Van Hare GF. Developmental aspects of atrioventricular node reentry tachycardia. *J Electrocardiol*. 2008; 41 (6): 480-2.
- [9] Van Hare GF, Chiesa NA, Campbell RM, Kanter RJ, Cecchin F; Pediatric Electrophysiology Society. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children: effect of slow pathway ablation on fast pathway function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13 (3): 203-9.
- [10] Waki K, Kim JS, Becker AE. Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: a feature of potential clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000; 11 (10): 1144-51.