



Modulation of extracellular atrioventricular node field potential pattern and ventricular rhythm by morphine in experimental atrial fibrillation in isolated rabbit heart

Vahid Khori¹, Ali Mohammad Alizadeh^{2*}, Bagher Nikyar¹, Ardeshir Banikarimi¹, Fakhri Badaghabadi¹, Ahmad Soltani³, Mohsen Nayeypour⁴

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

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

3. Health Information Management Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Dept. of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 26 Oct 2012

Accepted: 21 Jan 2013

Abstract

Introduction: Endorphins are produced by cardiomyocytes, and exert different effects on the heart. The aim of the present study is to assess morphine effects on extracellular atrioventricular (AV) node field potential pattern and ventricular rhythm of isolated rabbit heart during experimental atrial fibrillation (AF).

Methods: Effects of different concentrations of morphine (10, 20, 50 and 100 μM) were assessed by applying basic stimuli protocols involving Wenckebach, recovery, zone of concealment and concealed conduction parameters during experimental atrial fibrillation in isolated rabbit heart. Two-way ANOVA was used to compare the groups.

Results: Morphine significantly suppressed basic parameters of AV node. Morphine (100 μM) significantly increased wenckebach index (153.6 ± 3.9 to 169.8 ± 2.9 ms) and functional refractory period (156.9 ± 3.0 to 176.4 ± 3.5 ms) ($P < 0.05$). During experimental atrial fibrillation, morphine nonsignificantly increased mean His–His interval, concealed conduction and zone of concealment ($P > 0.05$).

Conclusion: The present results showed that morphine has concentration-dependent effects on AV node electrophysiological properties. Morphine at low concentrations can decrease nodal conduction and refractoriness of AV node, but in high concentrations causes increased nodal conduction without concealed conduction changes. Dual effects of morphine can explain the unpredictable behavior of heart in cardiac tachyarrhythmias.

Key words: Morphine, Atrial fibrillation, Atrioventricular node, Eelectrophysiology

* Corresponding author e-mail: aalizadeh@razi.tums.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

تغییر الگوی ثبت خارج سلولی میدانی گره دهلیزی - بطنی و سرعت ضربان بطنها تحت اثر مورفین در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب جدا شده خرگوش

وحید خوری^۱، علی محمد علیزاده^{۲*}، باقر نیکباز^۱، اردشیر بنی کریم^۱، فخری بداع آبادی^۱، احمد سلطانی^۳، محسن نایب پور^۴
۱. مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳. مرکز تحقیقات مدیریت اطلاعات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۴. گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
دریافت: ۵ آبان ۹۱ پذیرش: ۲ بهمن ۹۱

چکیده

مقدمه: اندورفینها در سلولهای کاردیومیوسیت تولید شده و اثرات مختلفی را در قلب ایجاد می کنند. هدف تحقیق حاضر تعیین اثرات مورفین با استفاده از ثبت خارج سلولی میدانی گره دهلیزی-بطنی بر کاهش سرعت ضربانات بطنها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب می باشد.

روش ها: اثرات غلظت های مختلف مورفین (۱۰، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰ میکرومولار) با استفاده از پارامترهای ونکه باخ، ریکآوری، ناحیه و هدایت پنهان در حضور پروتکل های تحریکی پایه و فیبریلاسیون دهلیزی بصورت تجربی در قلب ایزوله خرگوش بررسی گردید. برای مقایسه داده ها بین گروهها از آزمون آنوا دوطرفه استفاده گردید.

یافته ها: مورفین مهار قابل توجهی در خواص پایه گره دهلیزی-بطنی ایجاد کرد. افزایش معنی دار در شاخص ونکه باخ از $۱۵۳/۶ \pm ۳/۹$ به $۱۶۹/۸ \pm ۲/۹$ میلی ثانیه ($P < ۰/۰۵$) و زمان تحریک ناپذیری کارکردی از $۱۵۶/۹ \pm ۳/۰$ به $۱۷۶/۴ \pm ۳/۵$ میلی ثانیه در غلظت ۱۰۰ میکرومولار مورفین دیده شده است ($P < ۰/۰۵$). در طی اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی، مورفین سبب طولانی شدن غیرمعنی دار میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، تعداد حذف گره ای و ضربانات پنهان گردید ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مورفین اثرات وابسته به غلظت در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی داشته است. مورفین در غلظت های پایین، موجب کاهش هدایت گره ای و تحریک ناپذیری آن و در غلظت های بالا، موجب افزایش هدایت گره ای بدون تأثیر بر ناحیه پنهان گردیده است که می تواند توجه کننده رفتار غیرقابل پیش بینی قلب در زمان تاکی آریتمی ها باشد.

واژه های کلیدی: مورفین، فیبریلاسیون دهلیزی، گره دهلیزی-بطنی، الکتروفیزیولوژی

مقدمه

بطنی بشمار می آید که می تواند منجر به افزایش نارسایی احتقانی قلب و مرگ ناشی از گرفتگی عروق کرونر گردد [۹] و پیش بینی شده که میزان شیوع فیبریلاسیون دهلیزی تا سال ۲۰۵۰ به ۲-۵ درصد جمعیت برسد [۵]. فیبریلاسیون دهلیزی اغلب با تاکی کاردی حمله ای فوق بطنی نیز همراه است و وقوع تاکی آریتمی های فوق بطنی نیز احتمال فیبریلاسیون دهلیزی را افزایش می دهد که

فیبریلاسیون دهلیزی، بعنوان یکی از شایعترین آریتمی های

aalizadeh@razi.tums.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

ترکیبات درون زاد مختلفی مانند آدنوزین، اپی نفرین، استیل کولین، نیتریک اکساید، اکسی توسین و سروتونین در تغییر خواص ذاتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی مطالعه شده است [۲، ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۲۸، ۱۸]. با وجود این کمتر مطالعه‌ای در ارتباط با نقش تنظیمی اندورفین‌ها بر سرعت ضربان بطن‌ها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی صورت گرفته است. بر طبق یافته‌های قبلی که نقش کاهش حفاظتی سیستم اپیوئید دهلیزی در بیماری مزمن فیبریلاسیون دهلیزی و همچنین نقش موثر حفاظتی پپتیدهای اپیوئید در حملات کوتاه آریتمی [۳۲]، طراحی تحقیقی در زمینه نقش مورفین در تغییر خواص الکتروفیزیولوژی پتانسیل عمل کاردیومیوسیت‌های بطنی، اثرات آن در تغییر و دوباره الگوسازی خواص الکتروفیزیولوژیک دهلیزها و کنترل ضربانات بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات مورفین بر خواص محافظتی گره دهلیزی-بطنی در کنترل سرعت ضربانات بطن‌ها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب جدا شده خرگوش صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت تجربی-پژوهشی در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان از شهریور ماه سال ۱۳۹۰ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. مطالعه بر روی ۲ گروه ۹ تایی از خرگوش نر سفید نیوزلندی (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) در محدوده وزنی ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم انجام گرفت. تمام خرگوش‌ها قبل از آزمایش، در قفس‌های مخصوص با رعایت چرخه نور/تاریکی (۱۲/۱۲) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان رعایت شد.

کلیه حیوانات هپارین را بعنوان ضد انعقاد (UI, IV) ۵ و سدیم پنتوباریتال (IV, ۳۵ mg/kg) را جهت بیهوشی دریافت نمودند [۱]. بعد از باز کردن قفسه سینه، قلب حیوانات جدا شده و در گستره بافتی شامل نواحی از قسمت‌های بالای دهلیز راست، گره دهلیزی-بطنی، سپتوم بین دهلیزی و بین بطنی، در داخل مخزن حاوی محلول کربس-هنسلیت با استفاده از

مکانیسم این پدیده را در زمان آریتمی، دوباره الگوسازی الکتریکی دهلیزها و گره دهلیزی-بطنی در سرعت بالای تحریک ضربانات پایه می‌دانند [۱۴، ۳۴]. بافت هدایت الکتریکی قلب شامل اجزای زیر است: الف) گره سینوسی (sinoatrial node)، که ایمپالسهای منظم و طبیعی تولید می‌کند. ب) راه‌های بین گره‌ی، شامل سه نوع راه (مسیرهای بین گره‌ی قدامی، میانی و خلفی) می‌باشد و نقش آنها هدایت ایمپالس از گره سینوسی به گره دهلیزی-بطنی می‌باشد و دیگری دسته باخمن که موج تحریک را به دهلیز چپ انتقال می‌دهد. ج) گره دهلیزی-بطنی (atrioventricular node)، که ایمپالس رسیده از دهلیزها را پیش از انتقال به بطن‌ها با تأخیر مواجه می‌سازد. د) دسته هیس یا باندل A-V، که ایمپالس را از دهلیزها به بطن‌ها هدایت می‌کند و بالاخره ه) شاخه‌های راست و چپ فیبرهای پورکنر، که ایمپالس قلبی را به تمامی قسمت‌های بطن‌ها می‌رسانند [۲۴].

گره دهلیزی-بطنی بعنوان مکان طبیعی ایجاد و کنترل آریتمی‌های فوق بطنی و کنترل ضربانات بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی مطرح می‌باشد [۲۴]. دو مکانیسم عمده حفاظتی هدایت پنهان و الگوی تحریک ناپذیری به عنوان مهم‌ترین شاخص‌های حفاظتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در طی فیبریلاسیون دهلیزی و آریتمی‌های چرخشی مطرح می‌شوند [۸، ۲۲، ۲۶]. در سالهای اخیر با وجود تحقیقات فراوان در ارتباط با مکانیسم پیدایش این نوع آریتمی‌ها و دوباره الگوسازی الکتریکی آنها، نقش ترکیبات درون زاد از جمله پپتیدهای اپیوئیدی و ترکیبات تولید شده در سلول‌های قلبی در ایجاد این نوع آریتمی‌ها هنوز ناشناخته باقی مانده است.

پپتیدهای اپیوئیدی (انفکالین، دینورفین و اندورفین) و گیرنده‌های آنها مخصوصاً گیرنده مو و کاپا در قسمت‌های مختلف سلول‌های قلبی یافت می‌شوند [۲۵]. مورفین آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی است، که در درمان بالینی انفارکتوس حاد میوکارد استفاده می‌شود [۳۳]. نقش محافظتی مورفین در مدل‌های مختلف ایسکمی و آریتمی‌های قلبی [۲۹، ۳۴]، همچنین در پتانسیل عمل ایسکمی و آریتمی‌های ناشی از پرفیوژن مجدد نشان داده شده است [۳۷]. همچنین نقش سایر

استفاده گردید. حداقل و حداکثر فاصله بین تحریکات ۷۵ تا ۱۲۵ میلی ثانیه و کل زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی ۱۵۰۰ تحریک در دوره زمانی ۵ دقیقه بوده است [۱۷]. هدایت پنهان: نفوذ نسبی همراه با بلاک یک ایمپالس در سیستم هدایتی گره دهلیزی-بطنی که می‌تواند بر روی هدایت و یا تشکیل ضربه بعدی موثر باشد.

ناحیه پنهان: فاصله زمانی بین زمان تحریک ناپذیری موثر و کارکردی در زمان اجرای پروتکل ریکاوری می‌باشد. جهت محاسبه آن چند پروتکل ریکاوری در سرعت‌های متفاوت اجرا می‌شد که در هر بار، ناحیه پنهان از طریق تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و تحریک ناپذیری گره دهلیزی-بطنی مشخص می‌گردید [۲۰].

گروه‌های مورد مطالعه: کلیه آزمایشات در ۲ گروه، در گروه اول غلظت‌های تراکمی مورفین در پروتکل‌های تحریکی پایه (۹ نمونه) و در گروه دوم مورفین در پروتکل‌های تحریکی فیبریلاسیون دهلیزی (۹ نمونه) انجام گردیده است. پروتکل‌های تحریکی بصورت قبل و بعد انجام شده و ابتدا در حضور کربس-هنسلیت (کنترل) سپس با افزودن دارو به محلول اجرا می‌گردید. مدت زمان تماس دارو با بافت قبل از شروع اجرای پروتکل‌های تحریکی برای مورفین ۱۵ دقیقه بوده است. زمان لازم برای اجرای تمامی پروتکل‌ها در هر دوره ۳۰ تا ۵۰ دقیقه و کل زمان آزمایش کمتر از ۱۸۰ دقیقه بوده است.

براساس آزمایشات اولیه در ۴ نمونه غلظت‌های ۰/۱، ۱، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میکرومولار مورفین بر روی هدایت تحریک ناپذیری گره ای مورد آزمایش قرار گرفت، در غلظت ۰/۱ و ۱ میکرومولار جواب مشخصی دیده نشده است و در غلظت ۳۰۰ میکرومولار نمونه‌های بافتی به ایست کامل قلبی رسیدند. بدین ترتیب غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ میکرومولار (غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار) جهت تعیین اثرات مورفین انتخاب شدند. زمان پایداری بافت قبل از اجرای پروتکل‌های تحریکی ۲۰ الی ۳۰ دقیقه بوده است.

آزمون‌های آماری: جهت آنالیز آماری داده‌ها از spss ویراست ۱۶ استفاده گردید. مقایسه بین دو گروه با Paired t-test و مقایسه بین یک متغیر در چند گروه با تست

بین‌های مناسب ثابت گردید. سپس تغذیه بافت به طور پیوسته و با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه توسط پمپ پرستالتیک انجام شد. همچنین با استفاده از یک کانول مناسب، پرفیوژن کرونر به صورت رتروگرا با استفاده از پمپ پرستالتیک برقرار می‌گردید. فشار لازم برای پرفیوژن کرونر ۶۰ تا ۸۰ میلی متر جیوه بود که در تمام طول آزمایش ثابت نگه داشته می‌شد [۱۹].

با استفاده از الکتروود تک قطبی، از نواحی گره سینوسی-دهلیزی، کریستاتریمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته شد و سرعت ضربانات پایه قلب مشخص می‌گردید. سپس به کمک الکتروود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گرفت، قلب با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات تحریک و پروتکل‌های تحریکی اجرا می‌شد. محلول کربس-هنسلیت توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی اکسید کربن (۵ درصد) فوق اشباع و با درجه حرارت 37 ± 1 سانتی‌گراد، $pH = 7.4$ در حجم ۶ لیتر به طور پیوسته بافت را تغذیه می‌نمود [۲۱]. محتوای محلول بر حسب میلی مولار در لیتر شامل مواد ذیل می‌باشد:

NaCl (128), KCl (4.7), CaCl₂ (2), MgCl₂ (1)
NaHCO₃ (25), NaH₂PO₄ (0.7), Dextrose (11.1)
پروتکل‌های تحریکی:

پروتکل‌های تحریکی پایه در مطالعه حاضر شامل شاخص‌های ونکه باخ، ریکاوری، زمان تحریک ناپذیری موثر و زمان تحریک ناپذیری کارکردی می‌باشند [۱۳].

پروتکل ونکه باخ: جهت پایداری بافت بطور مرتب در طول آزمایش این پروتکل تکرار می‌شد و نوسانات ۵ میلی ثانیه کمتر یا بیشتر طبیعی تلقی شده و در صورت نوسانات بیشتر از ۵ میلی ثانیه، نمونه از مطالعه حذف می‌گردید. همچنین نمونه‌های با ونکه باخ بالاتر از ۱۷۰ و هدایت گره دهلیزی-بطنی بزرگتر از ۸۰ میلی ثانیه غیرقابل قبول در نظر گرفته می‌شد. جهت پایداری بافت بعد از اجرای هر پروتکل (حداقل ۳ دقیقه برای ریکاوری و حداکثر ۷ دقیقه برای خستگی) بافت در شرایط ضربانات پایه، برای حداقل ۳۰ دقیقه تحریک می‌گردید [۱۶].

فیبریلاسیون دهلیزی: از پروتکل تحریک تصادفی با سرعت بالا جهت ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی توسط رایانه

ماکزیمم در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار گردیده است ($P < 0.05$) (جدول ۱، شکل ۱). زمان تحریک ناپذیری کارکردی با افزایش غلظت مورفین افزایش یافت که این اثرات در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار معنی دار بوده است ($P < 0.05$) (جدول ۱، شکل ۲). طول دوره ونکه باخ به عنوان شاخص تحریک ناپذیری کل گره دهلیزی-بطنی، در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار مورفین افزایش معنی داری نشان داده است ($P < 0.05$) (جدول ۱). همچنین اجرای پروتکل ریکاوری جهت مشخص شدن اثرات مورفین بر روی مسیره‌های

واریانس اندازه‌گیری مکرر انجام گردید. تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده است و $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد. نرم افزار استفاده شده جهت قسمت‌های آماری 5 Graph pad prism بوده است.

یافته‌ها

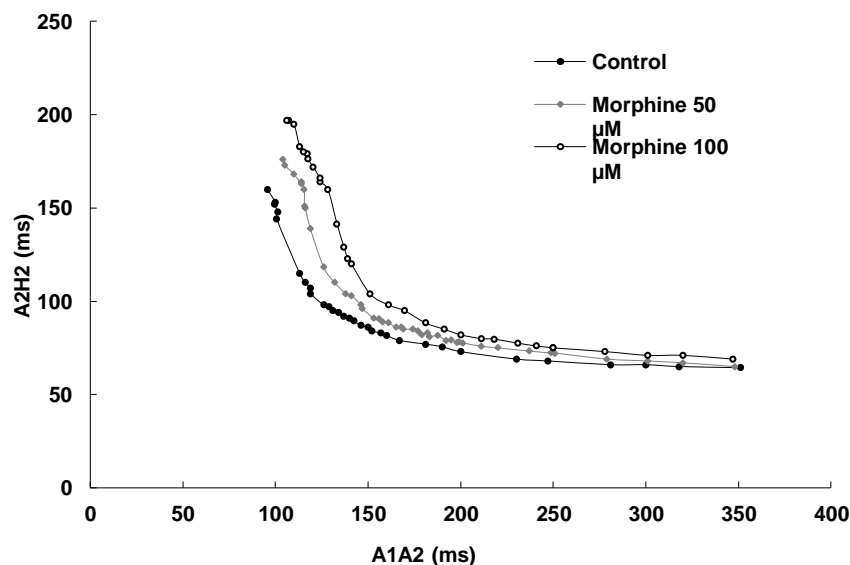
مورفین موجب افزایش معنی دار زمان هدایت گره‌ای مینیمم در غلظت ۱۰۰ میکرومولار و زمان هدایت گره‌ای

جدول ۱- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر شاخص‌های پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی-بطنی قلب خرگوش

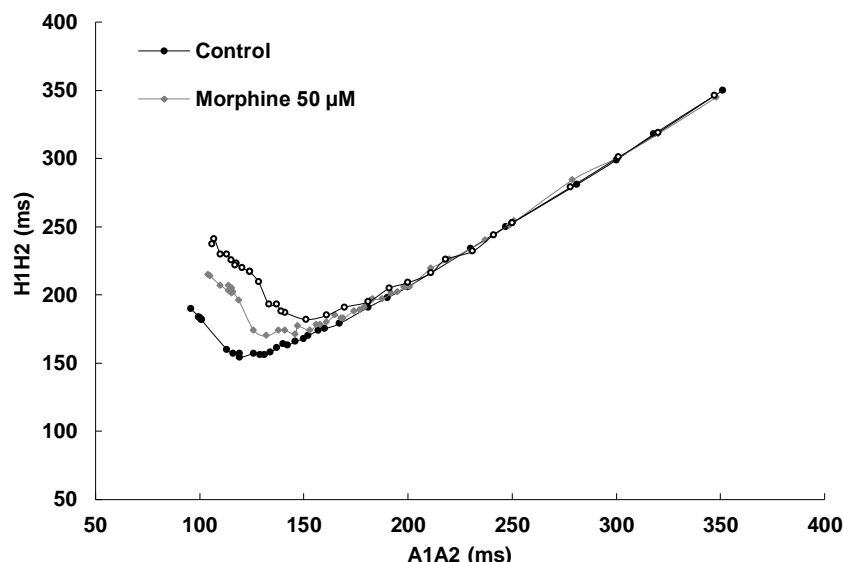
Parameters	WBCL (ms)	FRP (ms)	ERP (ms)	AH max (ms)	AH min (ms)
Control	153.6 \pm 3.9	156.9 \pm 3.0	102.6 \pm 5.8	188.3 \pm 3.7	63.8 \pm 1.9
Morphine (10 μ M)	156.0 \pm 2.7	161.7 \pm 3.7	100.8 \pm 7.8	180.1 \pm 3.5	65 \pm 2.1
Morphine (20 μ M)	153.3 \pm 3.2	158.9 \pm 2.8	98.9 \pm 5.8	164.3 \pm 19.2	65.7 \pm 2.7
Morphine (50 μ M)	*159.4 \pm 6.3	*166.6 \pm 3.8	110.6 \pm 7.7	*139.2 \pm 13.3	60.6 \pm 2.0
Morphine (100 μ M)	*169.8 \pm 2.9	*176.4 \pm 3.5	109.6 \pm 4.5	*120.6 \pm 15.6	*72.1 \pm 2.3

اعداد به صورت میانگین \pm خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. $n = 9$. AH: زمان هدایت گره دهلیزی بطنی، WBCL: زمان شروع بلوک ۲:۱ دهلیزی-بطنی در طول اجرای پروتکل ونکه باخ، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، *: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است.

WBCL = Wenckebach cycle length, FRP = Functional refractory period, ERP = Effective refractory period, AH max = Atrial-His maximum, AH min = Atrial-His minimum, ms = millisecond.



شکل ۱- اثرات غلظت‌های بالای مورفین بر منحنی ریکاوری: با افزایش غلظت مورفین، ضمن انتقال منحنی به سمت راست و بالا، فواصل بین شکاف موجود در منحنی ریکاوری از بین رفته است. A1A2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دهلیز (زمان ریکاوری)، A2H2: (زمان هدایت گره‌ای) و μ M: میکرومولار. ms = millisecond, AH = Atrial-His conduction time



شکل ۲- اثرات غلظت‌های بالای مورفین بر روی منحنی تحریک ناپذیری گره دهلیزی-بطنی: افزایش غلظت مورفین سبب شیفت به سمت بالای منحنی ریکاوری و تحریک ناپذیری گردید. A1A2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دهلیز (زمان ریکاوری)، HH12: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دسته‌ی هیس و μM : میکرومولار. AH = Atrial-His conduction time, AA = Atrial-Atrial conduction time, HH = His-His conduction time, ms = millisecond.

جدول ۲- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی پارامترهای فیبریلاسیون دهلیزی

Parameters	AFFRP (ms)	AFERP (ms)	HH Max (ms)	CC (ms)	Mean HH (ms)
Control	144.5±5.1	72.2±4.0	587.5±25.4	780.1±29.6	244.2±9.7
Morphine (10 μM)	149.0±2.9	74.4±3.3	651.8±23.7	841.1±26.2	261.7±10.5
Morphine (20 μM)	138.8±14.1	75.0±3.3	600.8±23.7	795.1±32.8	247.3±11.1
Morphine (50 μM)	137.6±10.1	*58.8±7.5	632.2±69.0	789.8±59.1	247.0±21.1
Morphine (100 μM)	*159.2±4.0	*57.3±2.9	639.0±30.4	813.0±20.0	249.2±6.8

اعداد به صورت میانگین \pm خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. $n = 9$. H-H max: طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، میانگین فاصله H-H: میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، تعداد حذف گره ای CC: تعداد بلاک دو ثبت متوالی از دسته هیس، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، * $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است.

AFERP = Atrial fibrillation effective refractory period, AFFRP = Atrial fibrillation functional refractory period, Mean HH = Mean His-His interval, Max HH = Maximum His-His interval, CC = Concealed blocks, ms = millisecond.

معنی دار زمان تحریک ناپذیری کارکردی در غلظت ۱۰۰ میکرومولار در طول پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی شده است ($P < 0.05$) (جدول ۲). تعداد سیگنال‌های حذف شده در زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی با اضافه کردن مورفین افزایش غیرمعنی داری پیدا نموده است (جدول ۳ و ۴). اندازه گیری زمان تحریک ناپذیری گره ای و دهلیزی مطابق جداول ۳ و ۴، نشان دهنده آن است که با وجود افزایش مختصر در تحریک ناپذیری موثر گره ای، زمان تحریک ناپذیری موثر دهلیزی در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار مورفین در

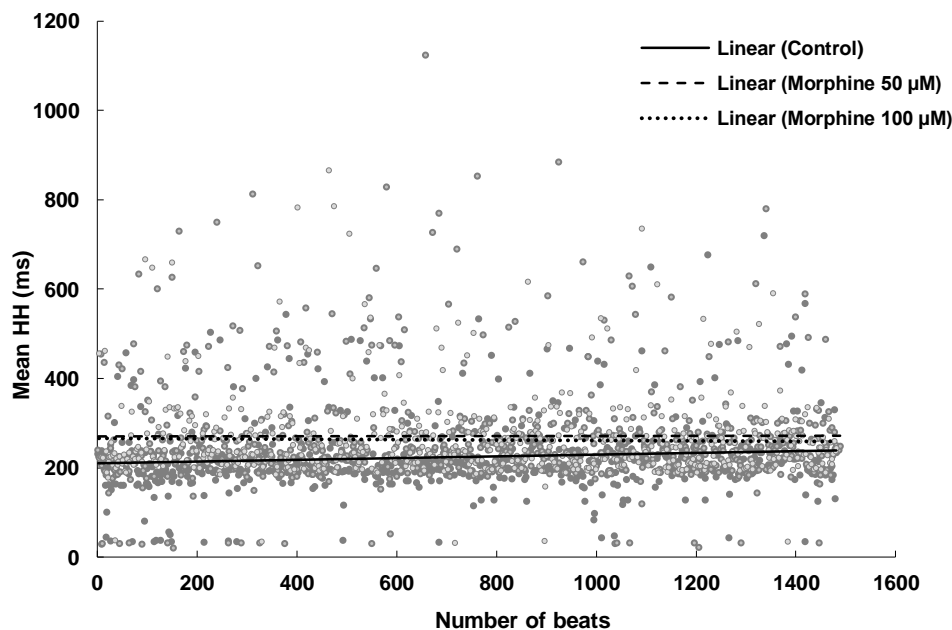
مختلف گره نشان داد که اثرات مورفین بیشتر در شیب تند منحنی ریکاوری به صورت افزایش زمان هدایت و تحریک ناپذیری ظاهر می‌گردد (شکل ۱).

در طی اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی، مورفین سبب افزایش غیرمعنی دار میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس و تعداد حذف گره ای و طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس گردیده است (جدول ۲، شکل ۳). همچنین مورفین موجب کاهش معنی دار زمان تحریک ناپذیری موثر در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار و افزایش

جدول ۳- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی تحریک ناپذیری گره ای در سرعت‌های مختلف

Parameters Groups	Long CL	Middle CL	Short CL
Control	92.4±9.3	125.3±6.1	135.0±6.1
Morphine (10 µM)	98.8±7.2	114.0±5.1	119.6±8.8
Morphine (20 µM)	98.7±5.1	107.5±7.0	120.5±6.3
Morphine (50 µM)	109.2±8.4	132.6±13.6	143.6±10.9
Morphine (100 µM)	108.3±6.1	126.1±6.5	137.4±7.7

اعداد به صورت میانگین \pm خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. داده‌ها بعنوان تحریک ناپذیری گره ای در سرعت‌های مختلف ذکر شده است. $n=9$. SCL = تحریک پایه کوتاه، MCL = تحریک پایه متوسط، LCL = تحریک پایه طولانی، * $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است. CL = Cycle length.



شکل ۳- میانگین تعداد ضربانات بطن‌ها (حداقل فاصله بین دو ثبت متوالی از هیس) در طول اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی. با استفاده از ۱۵۰۰ تحریک تصادفی متوالی، با افزایش غلظت مورفین میانگین فاصله هیس-هیس افزایش چندانی نیافته است. HH: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دسته‌ی هیس و μM : میکرومولار. ms = millisecond, HH = His-His conduction time.

دوروموتروپیک منفی) ظاهر شده است. در واقع مورفین توانست فاکتورهای محافظتی گره دهلیزی-بطنی را در زمان فیبریلاسیون دهلیزی تغییر دهد که مکانیسم آن از طریق افزایش تحریک ناپذیری گره ای، بدون تأثیر بر روی ناحیه پنهان و تعداد ضربانات پنهان بوده است که بیانگر نقش غیراختصاصی و آریتمی زایی این پپتید در غلظت بالا می‌باشد. تحریک ناپذیری به عنوان یکی از مهم‌ترین مشخصات گره دهلیزی-بطنی مطرح بوده که به سلول‌های گره توانایی ایجاد پدیده تحریک ناپذیری بعد از رپولاریزاسیون را می‌دهد

سرعت‌های پایین و متوسط افزایش معنی داری پیدا نموده است (جدول ۳ و ۴). ($P < 0.05$)

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که مورفین اثرات وابسته به غلظت دو مرحله ای در تنظیم خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی داشته است، بدین صورت که اثرات آن در غلظت‌های پایین تحریکی و در غلظت‌های بالا به صورت مهارتی

جدول ۴- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی تحرک ناپذیری دهلیزی در سرعت‌های مختلف

Parameters Groups	Long CL	Middle CL	Short CL
Control	89.8±9.6	81.2±7.3	76.8±5.0
Morphine (10 µM)	80.1±1.5	79.6±1.0	76.3±2.0
Morphine (20 µM)	82.7±3.4	78.3±4.1	78.6±2.2
Morphine (50 µM)	105.8±8.9	*98.4±8.4	*92.2±9.5
Morphine (100 µM)	104.9±6.6	*103.0±6.9	*99.2±6.7

اعداد به صورت میانگین ± خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. داده‌ها بعنوان تحریک ناپذیری دهلیزی در سرعت‌های مختلف ذکر شده است. n=۹. SCL=تحریک پایه کوتاه، MCL=تحریک پایه متوسط، LCL=تحریک پایه طولانی، *p < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است. CL = Cycle length.

مطالعات قبلی نشان داده است که محرک‌های فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک مانند ایسکمی میوکارد و فشارخون بالا، سبب تغییرات عمده در افزایش غلظت اپیوئیدهای درون زاد و عملکرد قلبی می‌شود [۳]. با توجه به مطالعات مختلف که نشان می‌دهد که زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های اپیوئیدی مانند گیرنده دلتا با تراکم بالا در بطن‌ها وجود دارد و در شرایط ایسکمی در بطن مسئول حفاظت قلبی می‌باشد [۳۲] و همچنین با توجه به آنکه پیش‌سازهای هر سه خانواده اپیوئیدهای درون زاد (انفکالین، دینورفین و اندورفین) در قلب وجود دارد و در شرایط ایسکمی نیز تولید می‌شود [۳۲]، می‌توان احتمال نقش این پپتید را در ایجاد آریتمی‌های دهلیزی مطرح نمود. نتایج مطالعه حاضر در تایید این مطالعات بیانگر نقش آریتمی‌زا بودن این پپتید در گره دهلیزی-بطنی می‌باشد که به صورت کاهش ایندکس تحریک‌پذیری و اثرات ناچیزی بر روی مسیر آهسته نمایان می‌شود. نقش مورفین در دهلیز در مدل فیبریلاسیون دهلیزی به صورت اثرات محافظتی، در مطالعه لیندکل و همکاران به صورت کاهش مقدار اندورفین تولید شده و mRNA گیرنده اپیوئیدی و افزایش تورم میتوکندری در بافت دهلیزی مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی نشان داده شد [۲۵]. همچنین Lee و همکاران بیان نموده‌اند که آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی یا پپتیدهای اپیوئیدی آریتمی‌های ناشی از ایسکمی را افزایش می‌دهند [۲۴]. از طرف دیگر مهار گیرنده‌های اپیوئیدی با متیل‌نالترکسون، شیوع فیبریلاسیون و آریتمی‌های بطنی را متعاقب انسداد عروق کرونری کاهش داده است. از

و همزمان با افزایش ضربانات ورودی از سمت دهلیزها، گره دهلیزی-بطنی از ورود این ضربانات به بطن‌ها جلوگیری کرده و تعداد ضربانات را محدود سازد [۱۹]. در مطالعه حاضر مورفین توانست در غلظت بالا اثرات مهاری در قسمت صاف منحنی ریکاور (تظاهرات مسیر سریع) به صورت افزایش زمان هدایت گره‌ای حداقل داشته باشد ولی نتوانست بر روی شاخص‌های مسیر آهسته گره (تحریک ناپذیری موثر و حداکثر هدایت گره دهلیزی-بطنی) تأثیر داشته باشد. این درحالیست که در غلظت‌های بالاتر سبب افزایش تحریک ناپذیری کارکردی و زمان ونکه باخ گردید. این بدین معنی است که فعالیت مسیر آهسته گره‌ای (قسمت با شیب تند منحنی ریکاور) به وسیله مورفین کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که در غلظت‌های مختلف اثرات مورفین احتمالاً در مسیر آهسته و سریع گره‌ای به صورت تقریباً غیریکنواخت دیده می‌شود. بطوریکه در غلظت‌های کمتر اثرات در مسیرهای تحتانی گره‌ای و عمدتاً بر سلول‌های فشرده دیستال گره‌ای (کامپکت نود و سلول‌های دیستال گره‌ای) اعمال می‌شود و در غلظت‌های بالا، در مسیرهای قدامی و فوقانی سلول‌های فشرده (مسیر سریع) نیز دیده می‌شود. با توجه به نقش مسیرهای آهسته و سریع در انتقال امواج در سرعت‌های تند و کند، تحریکات دهلیزی در نواحی خلفی و قدامی گره و اختلاف بین تحریک ناپذیری دو مسیر در وقوع آریتمی‌های چرخشی در گره دهلیزی-بطنی [۸، ۱۱، ۳۱]، اثرات افتراقی مورفین می‌تواند احتمال نقش سیستم اپیوئیدی را در ایجاد آریتمی در مواقع پاتولوژیک مطرح کند.

در قلب خرگوش، زمان تحریک ناپذیری کارکردی افزایش معنی دار پیدا می‌کند [۱۱، ۳۱]. همچنین مطالعات بالینی متعدد ثابت کردند که مسیر آهسته‌ترین نقش را در کنترل سرعت ضربانات بطنی در طی آریتمی ایفا می‌کند و مسیر غالب در کنترل ضربانات بطنی در طول فیبریلایسیون دهلیزی است [۶، ۷]. بنابراین با توجه به عدم تأثیر مورفین بر روی افزایش زمان تحریک ناپذیری موثر، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مورفین احتمالاً به علت عدم تأثیر بر روی مسیر آهسته نمی‌تواند ضربانات بطنی را در طول آریتمی کم کند. مطالعات بیشتر جهت مشخص شدن مکانیسم دقیق این پدیده با استفاده از تکنیک‌های سوزاندن و ثبت داخل سلولی گره‌ای جهت تعیین اثرات مورفین بر روی گره دهلیزی-بطنی مورد نیاز می‌باشد.

یکی دیگر از مکانیسم‌های دفاعی گره دهلیزی-بطنی هدایت پنهان و نقش آن در کنترل تعداد ضربانات بطنی در طول آریتمی در انسان می‌باشد [۲۳]. افزایش در هدایت پنهان و ناحیه پنهان می‌تواند سبب افزایش تحریک ناپذیری گره‌ای و آهسته شدن سرعت ضربانات بطنی در هنگام آریتمی گردد. سوزاندن مسیر آهسته می‌تواند منجر به پهن شدن ناحیه پنهان و کاهش ضربانات بطنی گردد [۲۶، ۳۶]. در مطالعه حاضر نقش حفاظتی گره در ارتباط با افزایش ناحیه پنهان در یک مدل وابسته به سرعت بوده است بطوریکه با افزایش سرعت تحریکات پایه، ناحیه پنهان افزایش غیرمعنی دار یافته و همچنین مورفین نتوانست تأثیر بیشتری در افزایش ناحیه پنهان در یک مدل وابسته به غلظت ایجاد کند. در واقع در سرعت‌های بالا ناحیه پنهان در حضور مورفین کاهش یافت، که بیانگر تغییر یا دوباره‌الگوسازی گره دهلیزی-بطنی در جهت اثرات پروآریتیمیک می‌باشد. به صورتی که با تأثیر مورفین در غلظت بالا، ناحیه پنهان بدلیل افزایش زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و بدون تأثیر بر تحریک ناپذیری گره‌ای کاهش می‌یابد و این کاهش خود می‌تواند توجیه‌کننده علت عدم تأثیر این پدیده در کاهش ضربانات بطنی باشد. مطالعات بیشتری جهت مشخص شدن تأثیرات اندورفین‌های درون زاد در مسیرهای مختلف گره‌ای و نقش آن در کنترل ضربانات بطنی در زمان آریتمی‌های فوق بطنی لازم است. در نگاهی دیگر، آستانه تحریک پذیری به عنوان یکی از

آنجا که سیستم اپیوئیدی در ایجاد و کنترل آریتمی‌ها نقش دارد [۳، ۱۱، ۲۰، ۳۱]، مطالعه حاضر با هدف تعیین نقش فارماکولوژی سیستم اپیوئیدی در تغییر خواص گره دهلیزی-بطنی و نهایتاً در کنترل آریتمی‌ها گره‌ای طراحی شد. در مطالعه حاضر اثرات متناقض از مورفین دیده شد که تا حدودی مشابه پدیده‌های خود آدنوزین می‌باشد. آدنوزین به عنوان یک پدیده درون زاد در غلظت‌های مختلف، اثرات آنتی آریتمی و آریتمی‌زا در فیبریلایسیون دهلیزی و گره‌ای از خود نشان می‌دهد [۲۷]. آدنوزین در سرعت‌های بالای تحریکی و در زمان هیپوکسی و ایسکمی در بافت قلبی تجمع یافته و می‌تواند اثرات اختصاصی در مسیرهای داخل گره‌ای و کانال‌های یونی دهلیزی داشته باشد [۲۷]. در واقع ترکیبات درون زاد مختلف از جمله آدنوزین و مورفین با آزاد شدن در زمان آریتمی و ایجاد تغییرات الکتروفیزیولوژیک می‌توانند نقش مهمی در کنترل آریتمی و یا تشدید آن داشته باشد [۳۰]. بنابراین تحقیق حاضر می‌تواند برای اولین بار نقش این پدیده را در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در الگوی وابسته به غلظت و عمدتاً آریتمی‌زا نشان دهد.

جواب بالینی بطنی‌ها در فیبریلایسیون دهلیزی مشخصاً به صورت فواصل نامنظم بطنی ظاهر می‌شود اگرچه دلیل اصلی این آشوب مشخص نیست ولی دو مکانیسم موثر در ایجاد آن، شامل پدیده هدایت و ناحیه پنهان در گره دهلیزی-بطنی و زمان تحریک ناپذیری گره‌ای می‌باشد [۴]. در تحقیق حاضر مورفین نتوانست در یک غلظت‌های بالا سبب افزایش زمان تحریک ناپذیری کارکردی و ونکه باخ گردد که هر دو پارامتر فوق به عنوان شاخص تحریک ناپذیری گره‌ای شناخته می‌شوند [۱۵]. بنابراین می‌توان این نظریه را مطرح کرد که مورفین از طریق تأثیر بر روی شاخص تحریک ناپذیری گره‌ای موجب کاهش ضربانات بطنی‌ها و تقویت نقش محافظتی گره دهلیزی-بطنی در هنگام وقوع فیبریلایسیون دهلیزی می‌شود. در توجیه علت این یافته مطالعات قبلی نشان دادند که مسیر آهسته می‌تواند به عنوان خاستگاه آناتومیک پیدایش تحریک ناپذیری موثر و مهم‌ترین عامل کنترل ضربانات بطنی گره‌ای مطرح شود. رید و خلیفه نشان دادند که بعد از سوزاندن دقیق و اختصاصی مسیر آهسته

مورفین می‌تواند به عنوان یک ترکیب آنتی آریتمیک با عارضه جانبی با اثرات غیرانتخابی توسط مهار تحریک ناپذیری کارکردی و ونکه باخ عمل نماید و در غلظت پایین به عنوان ترکیبی آریتمی زا مطرح باشد. مطالعات گسترده تر با استفاده از تکنیک‌های ثبت تک کانالی جهت مشخص شدن مکانیسم دقیق سلولی مورفین مورد نیاز می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که مورفین اثرات وابسته به غلظت در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی داشته است به صورتی که در غلظت‌های پایین، کمتر از ۲۰ میکرومولار نقش تسهیلی در هدایت و تحریک ناپذیری گره‌ای داشته در صورتی که در غلظت‌های بالا اثرات آن بصورت افزایش هدایت گره‌ای دیده شد است. اثرات وابسته به غلظت مورفین، می‌تواند توجیه کننده رفتار غیرقابل پیش بینی قلب در زمان تاکی آریتمی‌ها باشد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گلستان می‌باشد که بدینوسیله نویسندگان از مسئولین آن تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

- [1] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, MohammadGhasemi F, Imani A, Houshmand F, Khori V, Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides* 31 (2010) 1341-5.
- [2] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Khori V, Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. *Regul Pept* 167 (2011) 86-90.
- [3] Bell SP, Sack MN, Patel A, Opie LH, Yellon DM, Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 2296-302.

مهم‌ترین عوامل کنترل کننده آریتمی‌های گره‌ای مطرح می‌باشد [۳۵]. نسبت بین توانایی دارو در افزایش تحریک ناپذیری به توانایی دارو در افزایش هدایت گره‌ای به نام شاخص آستانه تحریک پذیری دارو تعریف می‌گردد [۳۵]. داروهای ضدآریتمی موثر مانند دیلتیازم و وراپامیل آستانه تحریک پذیری را در غلظت درمانی به بالاتر از یک منتقل کرده و سبب آهسته شدن و خاتمه آریتمی‌های فوق بطنی و گردشی گره‌ای می‌شوند. هرچه آستانه تحریک پذیری بالاتر باشد توانایی دارو در خاتمه آریتمی‌های چرخشی بیشتر است. در واقع افزایش زمان هدایت در مسیرهای گره‌ای می‌تواند سبب افزایش طول دوره آریتمی و آهسته تر شدن آن گردد ولی سبب توقف آن نمی‌شود. درحالی‌که افزایش تحریک ناپذیری گره‌ای و ایندکس تحریک پذیری می‌تواند آریتمی را متوقف سازد [۲۰]. در تحقیق حاضر مورفین فقط در غلظت ۵۰ میکرومولار به بالا آستانه تحریک پذیری را بالا برده ولی در سایر غلظت‌ها نتوانست آستانه تحریک پذیری را بالا ببرد و برعکس سبب منفی شدن این آستانه گردید که می‌تواند بیانگر نقش متناقض نسبی این پپتید در گسترش و تشدید آریتمی‌های چرخشی گره‌ای باشد [۳۵]. احتمالاً اثرات مستقیم مورفین بر روی کانال‌های یونی در گره دهلیزی-بطنی، مسئول اثرات این دارو می‌باشد. بنابراین حداقل در غلظت بالا،

- [4] Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhtar M, Jazayeri MR, Characterization of atrioventricular nodal behavior and ventricular response during atrial fibrillation before and after a selective slow-pathway ablation. *Circulation* 91 (1995) 1086-94.
- [5] Camm AJ, Savelieva I, New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone and vernakalant. *J Interv Card Electrophysiol* 23 (2008) 7-14.
- [6] Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chang MS, Transient complete atrioventricular block during radiofrequency ablation of slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 77 (1996) 1367-70.
- [7] Feld GK, Fujimura O, Fleck PR, Bahnson TD, Prothro DL, Boyce K, Henjum SC, Radiofrequency catheter modification of the AV node for control of rapid

- ventricular response to atrial fibrillation. *Circulation* 88 (1993) 1–584.
- [8] Garrigue S, Mowrey KA, Fahy G, Tchou PJ, Mazgalev TN, Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation: role of atrial input modification. *Circulation* 99 (1999) 2323–33.
- [9] Geller JC, Biblo LA, Carlson MD, Relation between the AH interval and the ablation site in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 27 (2004) 1347–54.
- [10] Han X, Kobzik L, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW, Michel T, Nitric oxide synthase (NOS3) mediated cholinergic modulation of Ca²⁺ current in adult rabbit atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 78 (1996) 998–1008.
- [11] Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ, Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 (1999) 1439–51.
- [12] Khori V, Alizadeh AM, Navaeian A, Nayebpour M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Moheimani H, Yazdi H, Saleki S, Role of nitric oxide on the electrophysiological properties of isolated rabbit atrioventricular node by extracellular field potential during atrial fibrillation. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 295–307.
- [13] Khori V, Alizadeh A-M, Niknam M, Moheimani HR, Yazdi HR, pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Dynamic age-related changes of extracellular field potential of isolated AV-node of rabbit. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 173–81.
- [14] Khori V, Alizadeh AM, Yazdi H, Rakhshan E, Mirabbasi A, Changizi S, Mazandarani M, Nayebpour M, Frequency-dependent electrophysiological remodeling of the AV node by hydroalcohol extract of *Crocus sativus* L. (saffron) during experimental atrial fibrillation: The role of endogenous nitric oxide. *Phytother Res* 26 (2012) 826–32.
- [15] Khori V, Alizadeh F, Najafi S, Pourabouk M, Nayebpour M, Salehi A, Shirafkan AA, Saleki S, Badaghabadi F, Davariyan A, Alizadeh AM, Protective effects of simvastatin on atrioventricular node during simulated experimental atrial fibrillation in vitro. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 127–36.
- [16] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Alizadeh AM, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi SH, Moheimani HR, Rate-dependent electrophysiological effects of *Crocus sativus* on extracellular field potential of isolated rabbit heart in-vitro. *J Med Plant* 9 (2010) 48–56.
- [17] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Jamshidi AH, Pourabouk M, Alizadeh AM, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Frequency-dependent anti arrhythmic effects of *Crataegus monogyna* on the extracellular field potential recordings in the rabbit atrioventricular node, an experimental model of AF. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 36–46.
- [18] Khori V, Davarian A, Nayebpour M, Salaki S, Salehi A, Shirafkan AA, Badaghabadi F, Pourabouk M, Alizadeh AM, Changizi S, Effect of nitric oxide modulation on the basic and rate-dependent electrophysiological properties of AV-node in the isolated heart of rabbit: The role of adrenergic and cholinergic receptors. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 12–22.
- [19] Khori V, Najafi SA, Alizadeh AM, Moheimani HR, Shakiba D, Alizadeh F, Nayebpour M, Protective role of simvastatin on isolated rabbit atrioventricular node during experimental atrial fibrillation model: role in rate control of ventricular beats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 385 (2012) 697–706.
- [20] Khori V, Nayebpour M, Mansourian AR, Davarian A, Naseri M, Salehi A, Alizadeh AM, Altered levels of nodal excitability by rate-dependent inhibitory effects of essential oil of *Citrus aurantium* on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-Node. Protective role in the prevention of ouabain toxicity. *Int J Morphol* 28 (2010) 445–51.
- [21] Khori V, Nejad SS, Alizadeh A-M, Yazdi HR, Pourabouk M, Badaghabadi F, Moheimani HR, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Protective role of cyclosporine on the model simulated the rotational nodal arrhythmia (AVNRT) by using extracellular field potential recordings of isolated atrioventricular-node of rabbit. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 249–59.
- [22] Khori V, Saleki S, Salehi A, Alizadeh A-M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Nayebpour M, Age-dependent dynamic electrophysiological field potential behavior of atrioventricular node during experimental AF in rabbit. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 199–210.
- [23] Langendorf R, Pick A, Edelist A, Katz LN,

- Experimental demonstration of concealed AV conduction in the human heart. *Circulation* 32 (1965) 386–93.
- [24] Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM, Supraventricular tachycardia-part I. *Curr Probl Cardiol* 33 (2008) 467–546.
- [25] Lendeckel U, Muller C, Rocken C, Laube B, Tager M, Huth C, Klein HU, Goette A, Expression of opioid receptor subtypes and their ligands in fibrillating human atria. *Pacing Clin Electrophysiol* 28 (2005) 275–9.
- [26] Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S, Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15 (2004) 144–9.
- [27] Llach A, Molina CE, Prat-Vidal C, Fernandes J, Casadó V, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Cinca J, Hove-Madsen L, Abnormal calcium handling in atrial fibrillation is linked to up-regulation of adenosine A2A receptors. *Eur Heart J* 32 (2011) 721–9.
- [28] Martynyuk AE, Kane KA, Cobbe SM, Rankin AC, Role of nitric oxide, cyclic GMP and superoxide in inhibition by adenosine of calcium current in rabbit atrioventricular nodal cells. *Cardiovasc Res* 34 (1997) 360–7.
- [29] Maslov LN, Lishmanov YB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Naryzhnaya NV, Pei JM, Brown SA, Comparative analysis of the cardioprotective properties of opioid receptor agonists in a rat model of myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 17 (2010) 1239–46.
- [30] Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A, Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol* 193 (2009) 161–88.
- [31] Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R, Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14 (2003) 1342–50.
- [32] Schultz JE, Gross GJ, Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 89 (2001) 123–37.
- [33] Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ, Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 78 (1996) 1100–04.
- [34] Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ, Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol* 268 (1995) 2157–61.