

Effect of *Artemisia absinthium* on electrophysiological properties of isolated heart of rats

Vahid Khor^{1*}, Mohsen Nayebpour²

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

2- Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Introduction: Treatment of supraventricular arrhythmia includes wide range of medical interventions. Herbal remedies are suitable alternatives for synthetic drugs due to their availability, minimal side effects and lower price. Pharmacological studies and traditional medical literature point to the cardiovascular effects of the *Artemisia absinthium* L. from Compositae family of plants.

Methods: In the present study we used Langendorff model of isolated heart of rats as an experimental model to determine the effect of various concentrations of methanolic extract of *A. absinthium* (3×10^{-11} % W/V to 4×10^{-8} % W/V) on electrophysiological properties of isolated hearts.

Results: Our results showed depressant effect of *A. absinthium* extract on Wenchebach Cycle Length (WBCL), AV Conduction Time (AVCT), Effective and Functional Refractory Periods (ERP & FRP) of the isolated heart.

Conclusion: The results indicated potential antiarrhythmic effect of *A. absinthium* extract in treating supraventricular tachyarrhythmia.

Keywords: *Artemisia absinthium*, Arrhythmia, Langendorff, Electrophysiology, Heart.

* Corresponding Author Email: vaph99@yahoo.com

اثرات عصاره گیاه درمنه *ARTEMISIA ABSINTHIUM* بر روی رفتار الکتروفیزیولوژیک قلب ایزوله موش صحرایی

دکتر وحید خوری^{۱*}، دکتر محسن نایب پور^۲

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

۲- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

پذیرش: اسفند ۸۵

بازبینی: بهمن ۸۵

دریافت: آبان ۸۳

چکیده

مقدمه: درمان آریتمی‌های فوق قلبی شامل طیف وسیع مداخلات پزشکی است. درمانهای گیاهی، به علت سهولت دسترسی، کمی عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین‌های مناسب داروهای شیمیایی، همواره مورد توجه بوده‌اند. مطالعات فارماکولوژیک و منابع طب سنتی در مورد مختلفی به اثرات قلبی و عروقی گیاه درمنه *Artemisia absinthium* اشاره کرده‌اند.

روش‌ها: اثرات غلظت‌های مختلف (3×10^{-1} تا 4×10^{-6}) عصاره متانولی این گیاه بر روی خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی با کمک مدل قلب ایزوله موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق بیانگر تأثیر دپرسانت غلظت‌های مختلف عصاره گیاه در افزایش پارامترهای زمان هدایت دهلیزی بطنی، و نکباج، زمان تحریک ناپذیری مؤثر، زمان تحریک ناپذیری کارکردی و گیاه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: اثرات بالا بیانگر رفتار ضد آریتمی این گیاه در درمان آریتمی فوق بطنی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: درمنه، آریتمی فوق بطنی، مدل لانگندروف، الکتروفیزیولوژی،

مقدمه

می‌روند [۷]. تاکی کاردی بطنی به عنوان مهمترین علت مرگ ناگهانی قلبی به حساب می‌آید [۹]. آریتمی فوق بطنی به عنوان یکی از مهمترین انواع آریتمی‌های قلبی می‌باشد [۴]. داروهای مورد مصرف در درمان آریتمی‌های فوق بطنی، طیف وسیعی از داروهای ضد آریتمی را تشکیل می‌دهند، استفاده مزمن از داروهای ضد آریتمی عوارض جانبی گسترده‌ای دارد که این عوارض می‌توانند، آینده دارو درمانی این نوع تاکی آریتمی‌های

مرگ ناگهانی قلبی به عنوان یکی از مهمترین موارد مرگ و میر در جوامع صنعتی محسوب می‌شود. در واقع ۵٪ تمامی مرگ و میرهای قلبی به علت مرگ ناگهانی قلبی می‌باشد [۷]. سالانه ۳۰۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده از مرگ ناگهانی قلبی از بین

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

vaph99@yahoo.com

در مطالعه حاضر اثرات غلظت‌های متانولی گیاه درمنه بر روی خواص الکتروفیزیولوژی پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی بطنی در آزمایش‌های جداگانه مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین جهت مقایسه اثر ضد آریتمی گیاه درمنه اثرات وراپامیل در آزمایشات جداگانه در مدل فوق مورد بررسی قرار گرفت. وراپامیل به دو منظور در مطالعه حاضر وارد شد: الف) به عنوان کنترل مثبت با توجه به اثرات شناخته شده آن در افزایش زمان هدایت دهلیزی-بطنی، ب) جهت مقایسه و تعیین درصد قدرت اثرات دپرسانت گیاه درمنه. نتایج حاصل از این مطالعه می‌تواند رفتار ضد آریتمی یا آریتمی زای درمنه را به طور مستقل و در مقایسه با وراپامیل در گره دهلیزی بطنی برای ما آشکار سازد.

مواد و روشها

تهیه نمونه

گیاه درمنه مورد استفاده در این آزمایش، پس از جمع آوری و خشک کردن توسط دستگاه سوکسله، با کمک حلال متانول، عصاره‌گیری شد: پس از تغلیظ، درصد آکالوئید، فلانوئید، ساپونین و تانن موجود در عصاره توسط متدهای فتوشیمیایی مشخص گردید. جدا کردن آکالوئید با کمک اسید و قلیا و اضافه کردن حلال آلی و کلروفورم و تشخیص آکالوئید با کمک معرف میر و کروماتوگرافی لایه نازک انجام گرفت. جدا کردن تانن با استفاده از روش تشکیل رسوب با ژلاتین و ایجاد رنگ با املاح آهن انجام شد. ساپونین‌های موجود در عصاره با کمک خاصیت تشکیل محلول کلوئیدی در آب و ایجاد کف در اثر تکان دادن تشخیص داده شد. وجود فلاونوئید در عصاره با کمک آزمون سیانیدین انجام گرفت.

قلبی را مبهم ساخته و لزوم دست یابی به یک داروی ایده‌آل را در درمان آریتمی‌های فوق ضروری سازد [۴]. گیاه درمنه^۱ گیاهی است با پایه بلند حدود ۴۰-۶۰ سانتیمتر، ساقه گیاه متعدد منتهی به گل آذین، بلند و برگدار می‌باشد. گلها به رنگ زرد به صورت مجتمع‌هایی کوچک به قطر ۳-۴ سانتیمتر، تخم مرغی و پهن است. این گیاه در اروپا، شمال آفریقا، قسمتهایی از آسیا و آمریکای شمالی و جنوبی رشد می‌کند [۲]. این گیاه دارای ترکیبات ترپنوئیدی، سزکوئیدی می‌باشد، برگ گیاه دارای ماده تلخی به نام آبسیتین^۲ می‌باشد که مهمترین ماده گیاه است [۱]. سزکوئیدی ترین‌ها تشکیل دهنده ماده تلخ گیاه شامل: آبسیتین، ماتریسین^۳، آرتابسین^۴ می‌باشد [۲].

تحقیقات متعددی بیانگر نقش گیاه درمنه در قلب و عروق می‌باشد [۶-۱۲]. ترکیبات کومارینی موجود در گیاه درمنه [اسکوپارون^۵] می‌توانند سبب افزایش ضربان قلب و جریان عروق کرونر شده و همچنین سبب افت قطعه ST در دوز ۲۵-۵۰ میلی گرم در کیلوگرم خوراکی شوند، ولی هیچ تأثیری بر روی برون ده قلبی ندارند [۱۳]. از طرف دیگر آقای ولف نشان داده است که فروکومارین‌های موجود در گیاه می‌توانند نقش پتاسیم بلاکری داشته باشند [۱۲]. مطالعه دیگری بیانگر نقش اسکوپارون در مهار کانال‌های کلسیم در رتیکولوم سارکوپلاسمیک و انسداد کانال کلسیم وابسته به رسپتور می‌باشد [۱۴]. همچنین اثرات اتساع کننده عروق کرونر از طریق افزایش فعالیت گوانیلات سیکلاز و آزاد کردن نیتروس اکساید با واسطه آزاد کردن پروستاگلین در عروق کرونر از اسکوپارون دیده شده است [۵]. تا کنون در هیچ مطالعه‌ای اثرات الکتروفیزیولوژیک این گیاه در آزمایشگاه با استفاده از مدل لانگندروف بررسی نشده است.

۱- Artemisia absinthium

۲- Abesinthine

۳- Matricine

۴- Artabsine

۵- Scoparone

تهیه قلب ایزوله در مدل لانگندروف

در تمامی آزمایش‌ها از موش‌های صحرایی نژاد Sprague dewley - در محدوده وزن ۲۵۰ - ۳۵۰ گرم که از حیوان خانه گروه فارماکولوژی دانشگاه شهید بهشتی تهیه شده بود استفاده شد. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی زیر نظر کمیته اخلاق در پزشکی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. ابتدا حیوانات توسط تزریق پنتوباریتال سدیم (Sigma) به صورت داخل صفاقی (40 mg / kg) بیهوش شدند سپس هیپارین (Leo) با دوز 500 Iu / 100 gram به آنها تزریق گردید، بعد از بیهوشی کامل از طریق باز کردن نای و لوله گذاری، تحت کنترل ونتیلاتور (Narco - Bioscience) قرار گرفتند، آنگاه با باز کردن قفسه سینه و قرار دادن یک کانول در آئورت، قلب سریعاً به سیستم پرفیوژن لانگندروف متصل گردیدند. محلول تیروید مورد استفاده بر حسب گرم در لیتر شامل: NaHCO_3 (0.05), D - Glucose (1), NaCl (8), KCl (0.075), CaCl_2 (0.1) بوده است، که با فشار ثابت 68 ± 2 میلیمتر جیوه از طریق سیستم پرفیوژن معکوس رگ‌های کرونر را تغذیه می‌کرد. درجه حرارت محلول، همواره در محدوده 37 ± 0.5 pH، آن در حدود 7.4 ± 0.2 ثابت نگهداشته می‌شد و پیوسته توسط گاز کاربوژن ($5\% \text{CO}_2$, $95\% \text{O}_2$) گازدهی می‌گردید. تحت فشار فوق، جریان مایع خروجی از قلب، همواره بین ۹-۱۲ میلی لیتر در دقیقه در نظر گرفته شد، که در صورت کاهش در جریان خروجی در حین آزمایش، قلب مورد نظر، کنار گذاشته می‌شد.

الکتروگرام‌های موضعی، از طریق دو الکتروود دو قطبی از جنس نقره با پوشش تفلون (قطر ۰/۲۵ میلی متر) که یکی در دهلیز راست و دیگری در بطن راست در مجاورت سپتوم بین بطنی قرار می‌گرفت، ثبت می‌شد. الکتروود تحریکی از جنس

استیل زنگ نزن در دهلیز راست در مجاورت گره سینوسی دهلیزی قرار می‌گرفت. تحریکات به کار رفته در این مدل، تک فازی، مربعی شکل، با دوره زمانی ۴ میلی ثانیه و ولتاژ دو برابر آستانه تحریک بود که از طریق رایانه IBM PC/2 (Compatible) ایجاد می‌شد. جهت تقویت و فیلتر و ثبت امواج از دستگاه فیزیوگراف هشت کالانه (Narco Bioscience) استفاده گردید. کلیه ترکیبات متشکله تیروید از شرکت Merck تامین گردید: بجز دکستروز که از شرکت Fluka تهیه شد.

پروتکل‌های تحریکی: مفاهیم پایه عبارتند از: طول سیکل پایه^۱: بنا به تعریف طولانی‌ترین فاصله دو تحریک متوالی که در خلال آزمایش به نمونه مورد نظر وارد می‌شود معمولاً ۳۰-۵۰ میلی ثانیه سریع تر از ضربانات خودبخودی قلب مورد آزمایش انتخاب می‌گردد.

سیکل نارس (آزمایشی)^۲: عبارت است از ضربانی که وضعیت گره در هر موقعیت نسبت به آن سنجیده می‌شود می‌تواند از فواصل تحریکی خیلی زیاد (BCL) تا خیلی کم در نوسان باشد.

شاخص ونکباخ^۳: بنا به تعریف 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^۴: در طی این پروتکل بعد از ۱۰ تحریک پایه (BCL) یک تحریک نارس (آزمایشی) به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری - به صورت فاصله A2V2 (زمان هدایت) در برابر V1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌شود. هنگامی که یک تحریک تأخیری به گره دهلیزی - بطنی وارد می‌شود. گره تحریک فوق را حس کرده و به صورت افزایش در زمان هدایت و کاهش در زمان ریکاوری جواب می‌دهد، به تدریج با پیشرفت پروتکل هرچه

۱- Basic cycle length = BCL

۲- (Delayed beat or test beat) Premature cycle

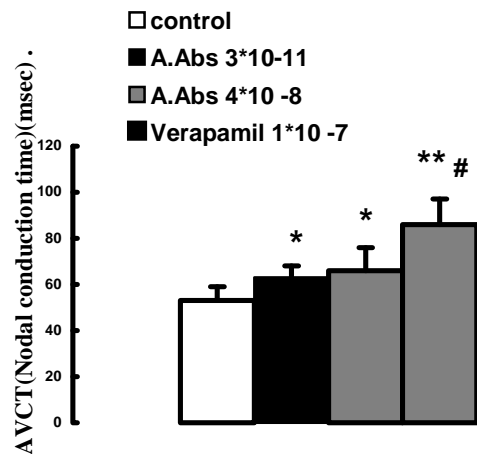
۳- Wenckbach cycle length

۴- Recovery

کردن دارو و در انتهای آزمایش بعد از شستشو قلب اجرا می‌شد. و میانگین تغییرات حاصل نباید از $5/4 \pm 0/4$ میلی ثانیه تجاوز کند (شاخص فوق میانگین اختلاف بین شاخص و نکباخ در شروع آزمایش و بعد از طی زمان ۳۰ دقیقه ای در مورد نمونه‌هایی است که پایدار بوده و در مطالعه وارد شده اند. نمونه‌هایی با اختلاف بزرگتر از میانگین فوق دچار دپرفشن تدریجی شده و در آزمایش در نظر گرفته نشده اند). طراحی آزمایش شامل مراحل کنترل و دارو در ۲ گروه به صورت جداگانه بود. در مجموع ۱۵ نمونه آزمایش شد، در هر نمونه در مرحله کنترل، پروتکل‌های تحریکی در حضور تیروید (حلال) انجام گرفت، سپس در گروه اول عصاره با غلظت کم به غلظت زیاد به مدار اضافه گردید ($n=9$). هر غلظت به مدت حداقل ۱۰ دقیقه در تماس با قلب بود. کلیه مراحل فوق در گروه دوم جهت وراپامیل ($0/1$ میکرو مولار) تکرار گردید ($n=6$). جهت جلوگیری از تأثیر متانول موجود در عصاره، عصاره قبلاً تغلیظ در خلأ شده و سپس با تیروید به حجم رسانده شد. بر اساس آزمایش‌های مقدماتی که در طی آن اثرات عصاره گیاه بر روی قابلیت انقباضی و تعداد ضربانات قلب، مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت‌های 4×10^{-8} و 3×10^{-11} از گیاه درمنه جهت آزمایشات بعدی مشخص گردید. تمام نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده است جهت مشخص کردن توزیع نرمال و غیر نرمال داده‌ها، از آزمون بارتلت و نرم افزار SAS استفاده شد و جهت مقایسه بین گروه کنترل و دارو، از آزمون t -test paired استفاده گردید، آنالیز منحنی‌های غیر خطی نیز با کمک نرم افزار Statgraph و تکنیک Marquardt انجام گرفت.

یافته‌ها

آنالیز فیتوشیمیایی عصاره گیاه درمنه بیانگر این واقعیت است که ساپونین‌ها و آلکالوئیدها مهمترین اجزاء تشکیل دهنده عصاره



نمودار ۱- مقایسه اثرات غلظت‌های مختلف درمنه (4×10^{-8} و 3×10^{-11} % w/v) بر روی شاخص زمان هدایت دهلیزی-بطنی (AVCT). میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. * $P < 0/05$ (در مقایسه با شاهد)، ** $P < 0/01$ (در مقایسه با شاهد)، # $P < 0/05$ (در مقایسه با غلظت 4×10^{-8} درمنه).

فرکانس تحریک نارس بیشتر باشد، زمان هدایت طولانی تر شده تا در نهایت گره دهلیزی - بطنی از هدایت موج تحریکی ناتوان شده و ثبت از بطن‌ها مشاهده نمی‌شود.

زمان تحریک ناپذیری مؤثر^۱: طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از آنکه به بلوک دهلیزی-گره‌ای برسیم.

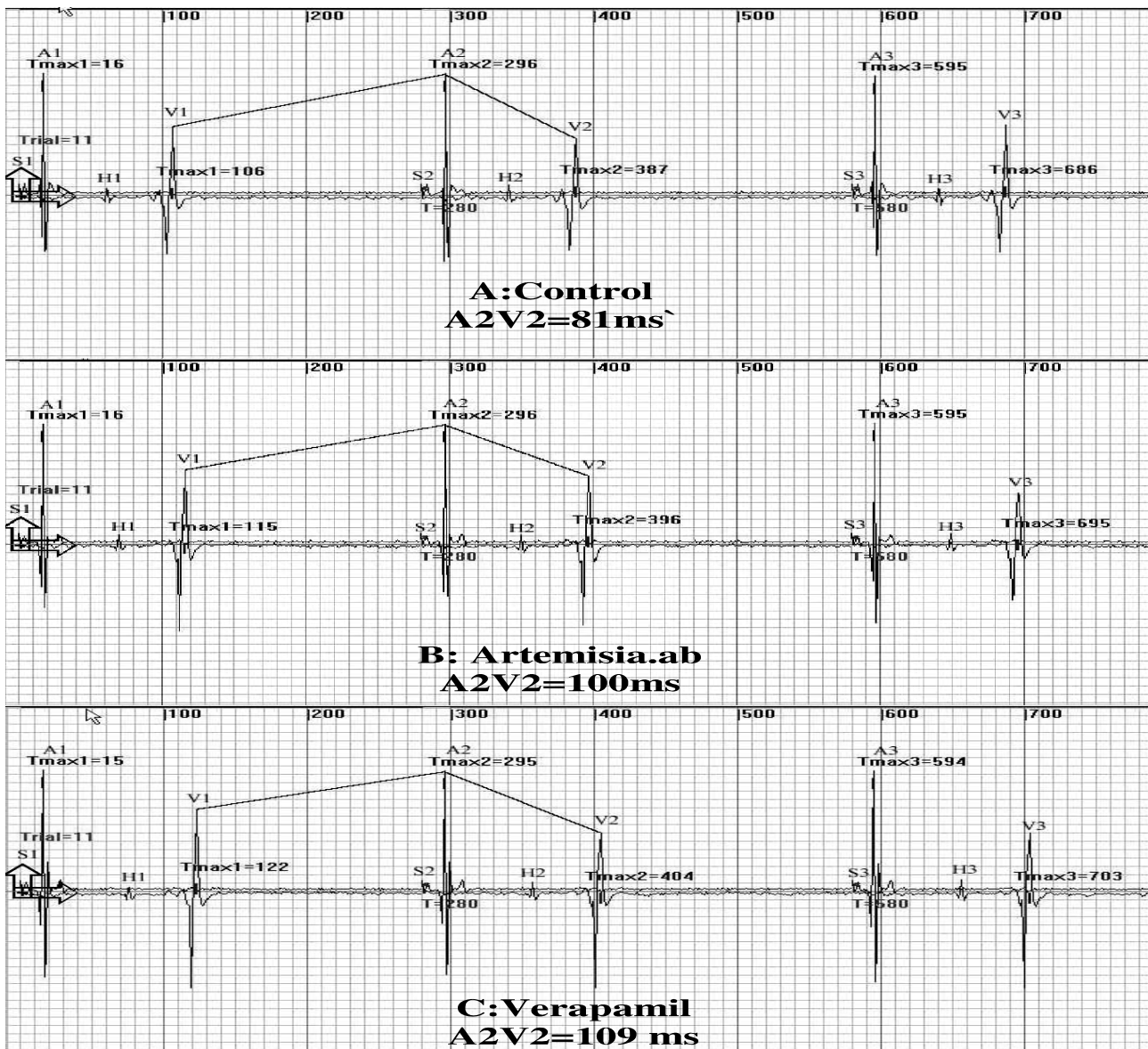
زمان تحریک ناپذیری کارکردی^۲: کوتاهترین فاصله دو ثبت متوالی از بطن‌ها (V1V2) که در طی یک پروتکل تحریکی به دست می‌آید. قبل از شروع آزمایش قلب‌های مورد نظر باید حداقل به مدت ۳۰ دقیقه از نظر قابلیت انقباضی، جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهلیزی - بطنی و شاخص و نکباخ پایدار شده باشد. در صورت تغییر معنی دار در هر یک از پارامترهای فوق قلب مورد نظر کنار گذاشته می‌شد. پروتکل و نکباخ به عنوان شاخص پایداری الکتروفیزیولوژی قلب در طول آزمایش در نظر گرفته شده، این پروتکل قبل و بعد از اضافه

۱- Effective refractory period (ERP)

۲- Functional refractory period (FRP)

در پارامترهای فوق با غلظت 3×10^{-11} درصد وزن حجمی عصاره درمنه نیز مشاهده شد، ولی مقادیر فوق برای پارامترهای مورد اشاره کمتر از غلظت 4×10^{-8} درصد وزنی حجمی بود ($P < 0.05$). در ارتباط با خواص وابسته به سرعت گره دهلیزی - بطنی عصاره گیاه درمنه در هر دو غلظت به کار رفته

گیاه بوده و عصاره فاقد وجود تانن و فلاونوئید می باشد. غلظت حداکثر عصاره درمنه (4×10^{-8}) درصد وزنی حجمی به طور معنی دار سبب افزایش زمان هدایت دهلیزی - بطنی (شکل ۱، نمودار ۱)، زمان تحریک ناپذیری کار کردی، زمان تحریک ناپذیری مؤثر و ونکباخ می شود (نمودار ۲، ۳، ۴). افزایش معنی دار



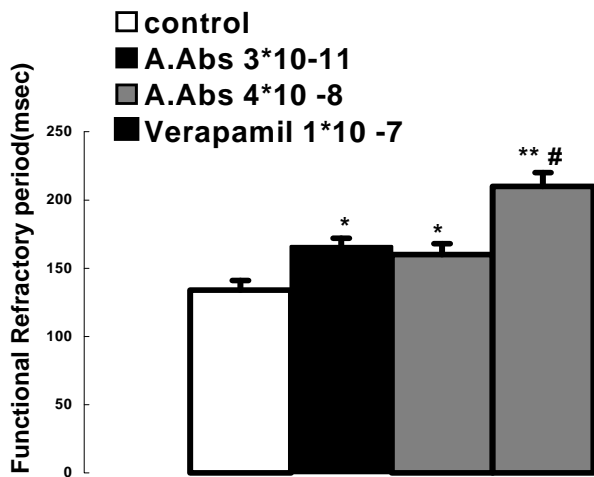
شکل ۱ - نمونه ای از اثرات گیاه درمنه (غلظت 4×10^{-8} درصد وزنی / حجمی) در مقایسه با وراپامیل (۰/۱ میکرومولار) بر روی امواج ثبت شده از دهلیز (A) دسته هیس (H) و بطن ها (V) در مدل قلب ایزوله موش صحرائی (لانگهندروف) در طول اجرای پروتکل ریکاور. فاصله A2V2 بعنوان شاخص هدایت امواج از دهلیز به بطن (در شکل A) کنترل مساوی ۸۱ میلی ثانیه است که با اضافه کردن غلظت 4×10^{-8} درصد درمنه (Artemisia.ab) به ۱۰۰ میلی ثانیه افزایش یافته و در حضور وراپامیل به ۱۰۹ میلی ثانیه رسیده است. فاصله دو تحریک متوالی (S1S2) در کلیه تصاویر یکسان و برابر ۲۸۰ میلی ثانیه می باشد. S1: تحریک اول، S2: تحریک دوم، S3: تحریک سوم. T_{max}: حداکثر زمان ثبت شده توسط نرم افزار جهت امواج دهلیزی (A) و بطنی (V) از مبدأ مختصات. Trial: شماره موج مورد بررسی را نشان میدهد. کلیه اعداد برحسب میلی ثانیه بیان شده است.

جدول شماره ۱- مقایسه اثرات قدرت نسبی درمنه در غلظت بکار رفته بر روی شاخص‌های الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی - بطنی

AH(msec)	WBCL(msec)	FRP(msec)	ERP(msec)	
۵۵±۴	۱۴۳±۲,۱	۱۳۴±۱,۴	۱۱۰±۱,۳	کنترل
۶۶±۳,۳	۱۸۳±۳,۳	۱۶۰±۲,۲	۱۳۰±۲,۴	درمنه (4×10^{-8})
۸۶*±۴.۲	۲۲۰*±۶.۸	۲۰۶*±۱۱	۱۵۵*±۴,۱	وراپامیل (1×10^{-7})

AH: زمان هدایت گره ای، WBCL: زمان شروع بلوک ۲:۱ دهلیزی-بطنی در طول اجرای پروتکل، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، $P < 0.05$ * در مقایسه با کنترل.

است که این گیاه در ارتباط با زمان هدایت دهلیزی-بطنی، ونکباخ، زمان تحریک ناپذیری موثر یک رابطه وابسته به غلظت داشته است بدین معنی که با افزایش غلظت درمنه اثرات دپرسانت عصاره گیاه در مقایسه با غلظت ۰/۱ میکرومولار وراپامیل بیشتر میشود ولی هیچگاه به قدرت وراپامیل نمیرسد (جدول ۱).



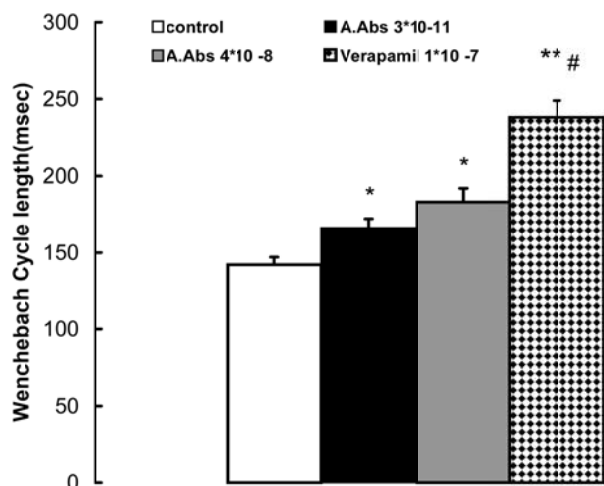
نمودار ۲- مقایسه اثرات غلظتهای مختلف درمنه (4×10^{-8} و 3×10^{-11} % w/v) بر روی شاخص زمان زمان تحریک ناپذیری کارکردی (FRP) = *Artemisia absinthium* (A.Abs.)، تمامی داده‌ها بصورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. * $P < 0/05$ (در مقایسه با شاهد)، ** $P < 0/01$ (در مقایسه با شاهد)، # $P < 0/01$ (در مقایسه با غلظت 4×10^{-8} درمنه).

سبب افزایش معنی دار در ثابت زمانی شروع ریکاوری (Trec) شد ($P < 0.05$)، که بهترین تأثیر دیده شده در غلظت 4×10^{-8} درصد وزنی حجمی بوده است. تأثیر عصاره گیاه در افزایش ثابت زمانی شروع ریکاوری همزمان با تغییر شیب منحنی ریکاوری می‌باشد در واقع عصاره درمنه توانست سبب انتقال به سمت بالا و راست منحنی ریکاوری گردد. به گونه‌ای که ثابت زمانی شروع ریکاوری در غلظت 4×10^{-8} درصد وزنی حجمی از 9 ± 22 به 8 ± 28 و در غلظت 3×10^{-11} درصد وزنی حجمی از 8 ± 17 به 11 ± 19 میلی ثانیه افزایش یافته است که مقادیر فوق از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$).

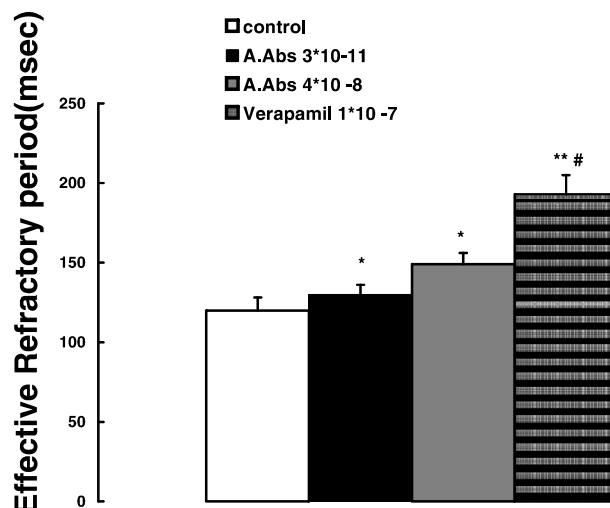
مقایسه اثرات عصاره گیاه درمنه با وراپامیل (دوز ۰/۱ میلی مولار)

نتایج حاصل از اضافه کردن وراپامیل با غلظت ۰/۱ میکرومولار بیانگر این نکته است که وراپامیل در غلظت به کار رفته سبب افزایش معنی داری در شاخص‌های زمان هدایت دهلیزی - بطنی، زمان تحریک ناپذیری موثر، زمان تحریک پذیری کارکردی و ونکباخ گردید (نمودار شماره ۱، ۳، ۴).

مطابق جدول شماره ۱ درمنه در یک مدل وابسته به غلظت توانست اثرات مهارتی قابل توجه در مقایسه با وراپامیل ایجاد کند به عنوان مثال اثرات دپرسانت درمنه (غلظت 4×10^{-8} وزنی /حجمی) بر روی پارامتر زمان هدایت دهلیزی - بطنی، ۵۹,۱% وراپامیل می‌باشد. مقایسه اثرات درمنه با وراپامیل بیانگر آن



نمودار ۴- مقایسه اثرات غلظتهای مختلف درمنه (4×10^{-8} و 3×10^{-11} w/v% بر روی شاخص زمان و نکباخ (A.Abs.(WBCL) استاندارد بیان شده است. * $P < 0/05$ (در مقایسه با شاهد)، ** $P < 0/01$ (در مقایسه با شاهد)، # $P < 0/01$ (در مقایسه با غلظت 4×10^{-8} درمنه).



نمودار ۳- مقایسه اثرات غلظتهای مختلف درمنه (4×10^{-8} و 3×10^{-11} w/v% بر روی شاخص زمان تحریک ناپذیری موثر (ERP). **A.Abs** = *Artemisia absinthium*، تمامی داده‌ها بصورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده است. * $P < 0/05$ (در مقایسه با شاهد)، ** $P < 0/01$ (در مقایسه با شاهد)، # $P < 0/05$ (در مقایسه با غلظت 4×10^{-8} درمنه).

بحث

ایمپالس، محل ورود، ... قرار دارد؛ به همین دلیل، رفتار گره به صورت دینامیک ظاهر می‌شود [۲].

نتیجه این تحقیق (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱) نشان می‌دهد که افزایش پارامترهای زمان تحریک ناپذیری کارکردی، زمان تحریک ناپذیری مؤثر و ثابت زمان شروع ریکاوری توسط عصاره درمنه بیانگر نقش شبه دپرسانت آن می‌باشد؛ بدین ترتیب که جواب معمول کاهش در سرعت هدایت در گره متعاقب افزایش در ضربانات قلبی تقویت شده و از طرفی با افزایش زمان تحریک ناپذیری مؤثر مکانیسم‌های حفاظتی گره از سمت دهلیزها را تقویت کرده و در این شرایط گره قادر به هدایت ایمپالس‌ها با سرعت بالا به بطن نمی‌باشد؛ از طرفی افزایش و نکباخ به عنوان شاخص زمان تحریک ناپذیری گره دهلیزی بطنی بیانگر افزایش نقش حفاظتی گیاه درمنه در جلوگیری از آریتمی‌های فوق بطنی می‌باشد. مطالعات قبلی در مورد گیاه درمنه بیانگر این مسئله است که اسکوپارون (مشتق کومارینی) می‌تواند سبب مهار آزاد شدن کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک شده و همچنین کانال کلسیم وابسته به رسپتور

درمان دارویی به صورت سنتی به عنوان یکی از ارکان درمان آریتمی‌های بطنی و فوق بطنی به حساب می‌آید. دیگوسکین، کینیدین و آجمالین به عنوان مهمترین گیاهان مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی سالهاست که شناخته شده اند [۱۰]. گره دهلیزی - بطنی به عنوان مرکز کنترل طبیعی تکی آریتمی‌های فوق بطنی، با مکانیسم ناشناخته مطرح می‌باشد؛ این مکانیسم‌ها با کنترل ایمپالسهای ورودی به بطن‌ها در طی تکی آریتمی، قادر به حفظ بازده قلبی و جلوگیری از گسترش آریتمی می‌باشد [۲].

تحت تأثیر قرار گرفتن مکانیسم‌های فوق توسط ترکیبات مختلف احتمالاً می‌تواند ما را به سوی داروی ایده آل در درمان آریتمی‌های فوق بطنی راهنمایی کند [۲]. مهمترین شاخص عملکرد گره دهلیزی - بطنی تأخیر در هدایت امواج است که به صورت فاصله زمانی اشتقاق دهلیزی و بطنی (AV) ظاهر می‌شود؛ این تأخیر تحت تأثیر فاکتورهای متعددی (سرعت

- [3] Efimov IR, Nikolski VP, Rothenberg FE, Greener ID, LI J, Dobrzynski H, Boyett M, Structure-Function Relationship in the AV Junction. *Anat Rec Part A* 280A (2004) 952-965.
- [4] Guerra PG, Talajic M, Roy D, Dubuc M, Thibault B, Nattel S, Is there a future for antiarrhythmic drug Therapy? *Drugs* 56 (1998) 767 - 781.
- [5] Huang HC, Lee CR, Weng YI, Lee MC, Lee YT, Vasodilator effect of Scoparone (6,7-dimethoxy coumarin) from a Chinese herb. *Eur J Pharmacol* 218 (1992) 123 - 8.
- [6] Huang JC, Wang XR, Sun AX, Wang RX, Effects of Scoparone on hemodynamics in anesthetized rabbits. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 14 (1993) 18 - 27.
- [7] Iucchesi RR, Friedrichs GS, Black SC, Vprichad AC, Antiarrhythmic versus antifibrillatory actions interference from experimental studies. *Am J Cardiol* 72 (1993) 25-44.
- [8] Mazgalev TN, Tchou PJ, *Atrial-AV Nodal Electrophysiology: A View from the Millennium*. Futura Publishing Co., Armonk, NY, 2000, p. 1-492.
- [9] Mitchel LB, Treatment of ventricular arrhythmia after recovery from myocardial infarction. *Annu Rev Med* (1994) 1190-38.
- [10] Nick H, Mashour MD, George I, Line MD, William H, Frishma MD, Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 158 (1998) 2225-2234.
- [11] Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S, Differential Distribution of Cardiac Ion Channel Expression as a Basis for Regional Specialization in Electrical Function. *Circ Res* 90 (2002) 939-950.

را مسدود نماید [۱۳،۱۴]. افزایش زمان هدایت در گره دهلیزی بطنی با مکانیسم‌های مختلفی توجیه می‌شود. با توجه به نقش کانالهای آهسته کلسیمی در ایجاد تحریک ناپذیری در گره دهلیزی بطنی [۳،۱۱]، افزایش زمان تحریک ناپذیری موثر توسط درمنه، با توجه به مطالعات قبلی مبنی بر نقش مهارتی گیاه در بستن کانالهای کلسیم و پتاسیم [۱۴،۱۲] می‌تواند مشخص کننده اثرات دپرسانت گیاه بر روی زمان تحریک ناپذیری موثر گره دهلیزی - بطنی باشد. نتایج تحقیق حاصل تأیید کننده یافته فوق بوده و مطابق جدول شماره ۱ درمنه می‌تواند حتی تا حدود ۳،۵۳٪ وراپامیل، سبب کاهش فعالیت الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی - بطنی گردد. در جستجوی چگونگی رفتار گره در سرعت‌های بالای ضربانات قلبی پروتکل ریکواری در مقابل غلظت‌های مختلف درمنه انجام شد. نتایج تحقیق بیانگر افت نسبی فعالیت گره و افزایش معنی دار در ثابت زمانی شروع ریکواری بود، با توجه به نقش کانال کلسیم و پتاسیم در القاء پدیده ریکواری [۳-۸]، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً اثرات مسدود کنندگی گیاه درمنه بر روی کانالهای یونی می‌تواند سبب اثرات وابسته به سرعت آن شود. در هر حال به توجه به عدم شناخت مکانیسم‌های دقیق اثرات درمنه و همچنین با توجه ناشناخته بودن مکانیسم دقیق ایجاد رفتار الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی - بطنی مطالعات بیشتری جهت روشن تر شدن مکانیسم سلولی گیاه و ساز و کار اثرات گیاه لازم می‌باشد.

منابع

- [۱] زرگری علی، در کتاب گیاهان دارویی، جلد سوم، چاپ ششم، تهران، نشر دانشگاه تهران، ۱۳۷۱، صفحات ۸۰ تا ۸۴.
- [2] Billette J, Nattel S, Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of in interaction between recovery, facilitation and fatigue. *J cardiovasc Electr* 5 (1994) 90-102.

- from the drug *Artemisia copillaris* floss on The heart. *Chem Pharmacol* 37 (1989) 1297-9.
- [14] Yamahara J, Kobayashi G, Matsuda H, Iwamoto M, Fujimura H, Vascular dilatory action of The Chinese crude drug. II. Effects of scoparone on Calcium mobilization. *Chem Pharmacol Bull* 37 (1989) 485 -9.
- [12] Wulff H, Raur H, Dulig T, Hanselman C, Ruff K, Wrisch A, Alkoxy Psoralen Novel non Peptide blockers of shaker-Type K^+ Channels Synthesis and photoreactivity. *J Med Chem* 41 (1998) 4542-9.
- [13] Yamahara J, Kobayoshi G, Matsuda H, Katayama T, fujimura H, The effect of scoparone, a Coumarin derivative isolated