

## اثرات شبه اوبائین عصاره اتانولی قسمت‌های هوایی گیاه گزنه (*Urtica dioica* L.) در مدل گره دهلیزی بطنی ایزوله خرگوش نقش بالقوه این گیاه در درمان آریتمی‌های فوق بطنی

وحید خوری<sup>۱</sup>، محسن نایب‌پور<sup>۲\*</sup>، عباس میرعباسی<sup>۲</sup>

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

۲- دانشیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

\*آدرس مکاتبه: تهران، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۰۹۱۲۷۰۱۷۳۱۹

پست الکترونیک: m\_nayeb\_2000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۸

تاریخ تصویب: ۸۶/۱۲/۵

### چکیده

مقدمه: تاکنون داروی ایده‌آل در درمان طیف وسیع تاکی آریتمی‌های فوق بطنی تعریف نشده است. گیاهان دارویی، به علت سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین‌های شایسته داروهای شیمیایی، همواره مورد توجه بوده‌اند. گیاه گزنه دارای اثرات هیپوتانسیو و اینوتروپ منفی مشخص است.

هدف: هدف از این بررسی (۱) تعیین اثرات عصاره اتانولی گزنه بر روی خواص پایه و کارکردی گره دهلیزی بطنی و (۲) مقایسه قدرت اثر گزنه با اوبائین است.

روش بررسی: در این بررسی از خرگوش‌زهر نیوزلندی (۱/۳ - ۱ کیلوگرم) استفاده شد. پروتکل‌های تحریکی<sup>۱</sup> برای بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک در گره دهلیزی بطنی ایزوله استفاده شد (n=۲۴). کلیه پروتکل‌های تحریکی در حضور و عدم حضور غلظت‌های مختلف گزنه (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم در لیتر اوبائین ۰/۱ میکرومولار) تکرار شد. تمام نتایج به صورت میانگین خطای استاندارد نشان داده شده است.

نتایج: بعد از افزایش غلظت گزنه دپرسیون قابل توجهی در خواص پایه و کارکردی گره مشاهده شد، به طوری که در شاخص‌های **ونکباخ و زمان تحریک‌ناپذیری موثر و زمان تحریک‌ناپذیری کارکردی و زمان هدایت گره‌ای افزایش معنی‌داری یافت (p<۰/۰۵)**. علاوه بر این میزان خستگی و تسهیل افزایش معنی‌داری یافتند (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج مطرح‌کننده نقش بالقوه ضدآریتمی عصاره هیدروالکلی گزنه به وسیله افزایش زمان خستگی و تحریک‌ناپذیری است. الگوی شبه اوبائین اثرات گزنه می‌تواند احتمالاً مکانیسم اثرات آن را در ارتباط با مهار پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی مطرح کند. بنابراین ممکن است در درمان آریتمی‌های فوق بطنی موثر باشد.

کل واژگان: گره دهلیزی - بطنی، خواص کارکردی، عصاره هیدروالکلی گزنه، آریتمی

<sup>1</sup> Wenckbach, Recovery, Facilitation, Fatigue



## مقدمه

گزنه<sup>۱</sup> گیاه علفی، چند ساله با برگ های سبز روشن و پوشیده از پرز، که محل رویش آن شمال، شمال غرب و مرکز ایران، آذربایجان، لرستان، بوشهر، مازندران، گلستان است [۱].

اثرات دیورتیک، دفع کننده سدیم و کاهنده فشار خون قوی از انفوزیون داخل وریدی عصاره آبکی گیاه گزنه در موش صحرائی دیده شده است [۲]. در طب سنتی کشور مراکش عصاره آبکی آن جهت درمان فشار خون کاربرد دارد [۳]. در بررسی دیگری Testai اثرات این وتروپ منفی، گشادکننده عروق و کاهنده فشار خون از عصاره آبکی و متانولی ریشه گیاه گزنه گزارش شده که مکانیسم آن از طریق افزایش نیتریک اکساید و باز کردن کانال پتاسیم بود [۴]. گیاه گزنه دارای اثرات هیپوتانسیو، برادیکاری، دیورتیک مشخص است [۲]. در موش بیهوش شده تزریق عصاره گیاه در دوز کم ( $4 \text{ mg/kg/h}$ ) و زیاد ( $4 \text{ mg/kg/h}$ ) باعث اثرات گشادکننده عروق و کاهنده فشارخون است، که در دوز بالا ( $24 \text{ mg/kg/h}$ ) حتی سبب ایست قلبی می شود. اثرات گیاه در رابطه با اثرات مستقیم قلبی و یا اثرات غیرمستقیم کلیوی است [۴]. در بررسی های *Invitro* و در مدل لانگهندروف در دوز ۱ تا ۲ گرم در لیتر گزنه سبب کاهش ضربانات قلبی و فشار پرشدن بطن چپ می شود. در دوز بالا ( $5 \text{ g/L}$ ) سبب ایست کامل قلبی شده و مکانیسم این اثرات را در تاثیر مستقیم گزنه بر روی سلول های قلبی می دانند که غیر قابل برگشت است [۳]. ترکیبات استروئیدی موجود در عصاره آلی گزنه می توانند سبب مهار پمپ  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  در سلول های پروستات شود [۵]. تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات عصاره آلی قسمت های هوایی گیاه گزنه و بررسی مکانیسم اثرات آن بر روی پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی در مدل گره دهلیزی - بطنی ایزوله خرگوش نر طراحی شد. نتایج این تحقیق می تواند علاوه بر تعیین اثرات فوق نقش عصاره گیاه را در جلوگیری و یا درمان آریتمی های قلبی مشخص کند.

## مواد و روش ها

### جمع آوری گیاهان

کاشت و جمع آوری گیاه گزنه تحت آزمایش در واحد مزرعی کاشت، داشت و برداشت گیاه اسانس در استان گلستان در حوالی شرق گرگان انجام شد. بدین ترتیب که پس از نمونه گیری و تعیین گونه، *Urtica. dioica* (دانشکده داروسازی ساری، مازندران)، کد هرباریومی<sup>۱</sup> به آن تعلق گرفت (۵-۷۷-۱). سپس بذر گیاه جمع آوری و تحت شرایط مناسب کاشته شد. سرشاخه های هوایی (گل، دانه، برگ و ساقه) در اواخر بهار ۱۳۸۳ جمع آوری شد.

### نحوه تهیه عصاره

سرشاخه های هوایی: عصاره گیری با استفاده از روش ماسراسیون به لحلال اتانول انجام شد. بدین صورت که برگ های خشک شده گیاه (در سایه با استفاده از جریان هوای خشک ۳۵ - ۴۰ درجه سانتی گراد)، به صورت پودر ریز در آورده و پس از مرطوب کردن اولیه به مدت ۵ ساعت با استفاده از روش ماسراسیون به مدت ۴۸ ساعت با هم زدن مداوم انجام شد (نسبت حلال با استفاده از محلول هیدروالکلی ۶۰ درصد از اتانول). عصاره حاصله بعد از صاف کردن (صافی سرنگی ۰/۸ میکرون)، با استفاده از دستگاه تقطیر در خلا روتاتوری اپراتور در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد تغلیظ شده تا مایع ژلاتینی را تشکیل دهد.

### آزمایش های فارماکولوژیک

کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام شد. در آزمایش های انجام شده از خرگوش های نر نژاد نیوزلندی در محدوده وزنی ۱/۵ - ۱ کیلوگرم استفاده شد که با هپارین ( $5 \text{ mg/kg/IV}$ ) و پنتوباریتال سدیم ( $35 \text{ mg/kg/IV}$ ) پیش درمانی شده و پس از بیهوش شدن و بعد از باز کردن قفسه سینه قلب جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی

<sup>1</sup> Voucher

<sup>1</sup> *Urtica dioica*



و شروع بلوک به عنوان شاخص پروتکل ونکباخ ثبت می‌شود. پروتکل ریکاوری<sup>۱</sup> 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 تاخیری - به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر H1A2 (زمان ریکاوری) رسم می‌شود. هنگامی که یک تحریک تاخیری 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 هر چه فرکانس تحریک نارس بیشتر باشد، مدت زمان هدایت طولانی تر شده تا در نهایت گره دهلیزی - بطنی از هدایت موج تحریکی ناتوان شده (زمان تحریک ناپذیری موثر) و ثبت از دسته هیس مشاهده نمی‌شود.

زمان تحریک ناپذیری موثر<sup>۲</sup>: طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل از آن‌که به بلوک دهلیزی - بطنی برسیم. زمان تحریک ناپذیری کارکردی<sup>۳</sup>: کوتاهترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس<sup>۴</sup> که در طی یک پروتکل تحریکی به دست می‌آید.

قبل از شروع آزمایش قلب های موردنظر باید حداقل به مدت ۳۰ دقیقه از نظر جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهلیزی - گره‌ای و شاخص ونکباخ پایدار شده باشد.

در صورت تغییر معنی دار در هر یک از پارامترهای فوق قلب موردنظر کنار گذاشته می‌شود. پروتکل ونکباخ به عنوان شاخص پایداری الکتروفیزیولوژی قلب در طول آزمایش در نظر گرفته شده، این پروتکل قبل و بعد از اضافه کردن دارو و در انتهای آزمایش بعد از شستشوی قلب اجرا می‌شود و میانگین تغییرات حاصل برای نمونه های به کار رفته در این آزمایش حداکثر  $2 \pm 7/4$  میلی ثانیه بود.

بر اساس آزمایش های مقدماتی که در طی آن اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی زمان ونکباخ و زمان هدایت گره‌ای و تعداد ضربانات قلب، آزمایش شد. غلظت های ۰/۲۵، ۰/۵ و

گره دهلیزی - بطنی و سپتوم بین دهلیزی را از آن جدا کرده و به کمک سوزن هایی بر روی یک توری داخلی تیروید در مدار داخلی ثابت کرده و توسط محلول تیروید به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه آن را تغذیه می‌کنیم. هم چنین با استفاده از یک کانول پرفیو ژن کرونر با فشار ۷۰-۸۰ mmHg و جریان کرونر ۱۰-۱۲ ml/min برقرار شد.

توسط الکتروود دو قطبی از نواحی گره سینوسی - دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته و سرعت ضربانات پایه قلب را مشخص کرده، سپس به کمک الکتروود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گیرد، قلب را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک کرده و پروتکل های تحریکی را بعد از تطبیق قلب با محیط جدید (حداقل یک ساعت) در عدم حضور و در حضور دارو تکرار کرده و نتایج را با هم مقایسه می‌کنیم. محلول تیروید اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی‌اکسید کربن (۵ درصد) با درجه حرارت  $37 \pm 0/1$  درجه سانتی‌گراد و  $(7/4 \pm 0/1)$  pH با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پرستالتیک به طور پیوسته بافت را از دو طریق تغذیه می‌کرد. محتوای محلول بر حسب میلی‌مولار شامل: (mM/L)

NaCl (۱۲۸), KCl (۴/۷), Ca Cl<sub>2</sub> (۲), M gCl<sub>2</sub> (۱), NaHCO<sub>3</sub>, (۲۵), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (۰/۷), Dextrose (۱۱/۱).

### پروتکل های تحریکی

مفاهیم پایه عبارتند از:

**سیکل پایه<sup>۱</sup>**: بنا به تعریف طولانی ترین فاصله دو تحریک متوالی که در خلال آزمایش به نمونه مورد نظر وارد می‌شود، معمولاً ۳۰-۵۰ ثانیه سریع تر از ضربانات خودبه‌خودی قلب مورد آزمایش انتخاب می‌شود.

سیکل نارس<sup>۲</sup>: عبارت است از ضربانی که وضعیت گره در هر موقعیت نسبت به آن سنجیده می‌شود که می‌تواند از فواصل تحریکی خیلی زیاد (BCL) تا خیلی کم<sup>۳</sup> در نوسان باشد.

پروتکل ونکباخ<sup>۴</sup>: بنا به تعریف بلوک درجه سوم دهلیزی - گره‌ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده

<sup>1</sup> Recovery                      <sup>2</sup> Effective refractory period =ERP

<sup>3</sup> Functional refractory period =FRP

<sup>4</sup> H1H2

<sup>1</sup> Basic cycle length = BCL

<sup>2</sup> Premature cycle

<sup>3</sup> AV-ERP

<sup>4</sup> Wenckbach cycle length



۱ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه جهت آزمایش‌های بعدی انتخاب شد.

طراحی آزمایش شامل مراحل کنترل و دارو در ۲ سری به صورت جداگانه بود، در مرحله کنترل، پروتکل‌های تحریکی در حضور تیروید انجام شد، سپس در سری اول عصاره اتانولی گیاه گزنه (۰/۲۵ و ۰/۵ گرم در لیتر) به صورت تراکمی به مدار اضافه شد، که به مدت حداقل ۱۵ دقیقه در تماس با قلب بود (N=۱۴). در سری دوم غلظت ۰/۱ میکرومولار اوبائین جهت مقایسه با گزنه تکرار شد (N=۱۰).

جهت رقیق کردن عصاره اتانولی گیاه گزنه از حلال تیروید استفاده شد. تمام نتایج به صورت میانگین خطای استاندارد نشان داده شده است. جهت مقایسه بین گروه کنترل و دارو، از آزمون wilcoxon signed ranks test و در چند گروه از تست آنالیز واریانس استفاده شد. آنالیز منحنی‌های غیرخطی نیز با کمک نرم‌افزار Statgraph و تکنیک Marquardt انجام شد.

## نتایج

آزمایش‌های فیتوشیمیایی بر روی گیاه گزنه برای تعیین مقدار پلی‌ساکاریدها، استرول‌ها با استفاده از روش‌های اسپکتوفتومتری انجام شد (جدول شماره ۱). علاوه بر کروماتوگرافی لایه نازک<sup>۱</sup> تست‌های خلوص عصاره (مواد خارجی، باقی مانده خشک و باقی مانده غیرقابل حل در آب و اسید) انجام شد نتایج فوق بیانگر بیشترین میزان استروئیدها و تانن در عصاره اتانولی برگ گیاه گزنه است.

گزنه در غلظت‌های ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم در لیتر سبب افزایش معنی‌دار AH، WBCL، ERP، FRP شد، که بیشترین اثرات در غلظت ۱ گرم در لیتر مشاهده شد (جدول شماره ۲) مطابق جدول شماره ۱ گزنه در غلظت ۰/۲۵ گرم در لیتر سبب افزایش ۱۵/۲ میلی‌ثانیه و در غلظت ۰/۵ گرم در لیتر سبب افزایش ۲۹/۷ میلی‌ثانیه در زمان ونکباخ شد که هر دو تفاوت فوق معنی‌دار بود (p<۰/۰۵ و شکل شماره ۱). هم‌چنین زمان ERP و FRP توسط غلظت‌های مختلف گزنه افزایش یافت

که افزایش فوق از نظر آماری معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). زمان هدایت گره دهلیزی - بطنی (AH)  $1/04 \pm 36/5$  میلی‌ثانیه در حالت کنترل بود که بعد از اضافه کردن غلظت ۰/۲۵ گرم در لیتر گزنه به  $0/85 \pm 41/7$  و بعد از اضافه کردن غلظت ۰/۵ گرم در لیتر به  $1/19 \pm 46/5$  رسید که در هر دو حالت معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). زمان هدایت حداقل<sup>۱</sup> به صورت معنی‌دار افزایش پیدا کرد (p<۰/۰۵). در صورتی که زمان هدایت حداکثر<sup>۲</sup> افزایش غیرمعنی‌داری نشان داد (جدول شماره ۳). هم‌چنین آنالیز منحنی ریکاوری با استفاده از مدل تک توانی<sup>۳</sup> بیانگر افزایش معنی‌دار ثابت زمانی ریکاوری (τ) در غلظت ۰/۵ گرم در لیتر است (p<۰/۰۵ و شکل شماره ۱). بنابراین این نتایج بیانگر اثرات وابسته به سرعت عصاره گزنه و اثرات تقریباً یکنواخت آن در سرعت‌های پایین و بالای تحریکات قلبی است. این اثر به صورت انتقال به سمت بالا منحنی ریکاوری تظاهر پیدا کرد.

نتایج حاصل از اضافه کردن اوبائین با غلظت ۰/۱ میکرومولار بیانگر این نکته است که اوبائین در غلظت به کار رفته سبب افزایش معنی‌داری در شاخص‌های زمان هدایت دهلیزی - بطنی، زمان تحریک ناپذیری موثر، زمان تحریک پذیری کارکردی و ونکباخ شد و اثرات آن بر روی مسیر آهسته و مسیر سریع است. عصاره اتانولی گیاه گزنه توانست اثرات مهارتی متغیری در مقایسه با اوبائین ایجاد کند به عنوان مثال اثرات دپرسانت عصاره اتانولی گیاه گزنه (غلظت ۱ گرم در لیتر) بر روی پارامتر مدت زمان ونکباخ، ۴۳ درصد بیشتر از اوبائین است (جدول شماره ۴). مقایسه اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه با اوبائین بیانگر آن است که این گیاه در ارتباط با زمان تحریک ناپذیری موثر افزایش یافته ولی افزایش فوق کمتر از اوبائین است (جدول شماره ۴). عصاره گزنه سبب افزایش میزان تسهیل می‌شود. مقادیر تسهیل از  $1/1 \pm 6/2$  به  $3/2 \pm 12/5$  افزایش معنی‌دار یافت (p<۰/۰۵). هم‌چنین اجرای پروتکل خسته‌تگی در حضور عصاره اتانولی گزنه سبب افزایش میزان خستگی شد. به طوری که در غلظت ۰/۵ گرم در لیتر میزان خستگی از  $1 \pm 5/9$  به  $2 \pm 10/3$  افزایش معنی‌دار یافت (p<۰/۰۵، شکل شماره ۲).

<sup>1</sup> AHmin

<sup>2</sup> AHmax

<sup>3</sup> Monoexponential

<sup>1</sup> TLC



جدول شماره ۱- نتایج آنالیز فیتوشیمیایی عصاره اتانولی قسمت‌های هوایی گزنه استروییدها و تانن به عنوان مهم‌ترین اجزا تشکیل دهنده عصاره است.

Test Sample	Alkaloids	Steroids	Tannins	Flavonoids	Carotenoids	Saponin
Urtica dioica (leave)	-	++	++	+	+	+

جدول شماره ۲- اثرات غلظت‌های مختلف عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی پارامترهای پایه گره دهلیزی بطنی

FRP(msec)	ERP(msec)	WBCL(msec)	AH(msec)	
۱۵۶/۱±۱۵/۸	۱۱۷/۷±۱۲/۸	۱۳۷±۰/۹۱	۳۶/۵±۱/۰۴	کنترل
۱۷۰/۸±۱۷/۷*	۱۳۷/۴±۲۵/۱*	۱۵۲/۲±۲/۶۵*	۴۱/۷±۰/۸۵	گزنه با غلظت ۰/۲۵ گرم در لیتر
۱۷۸±۱۱*	۱۳۰±۱۲/۵*	۱۶۶/۷±۱/۳۷*	۴۶/۵±۱/۱۹*	گزنه با غلظت ۰/۵ گرم در لیتر
۱۸۲/۵±۱۳/۴*	۱۳۴±۲۴*	-	۵۲/۱±۲/۱*	گزنه با غلظت ۱ گرم در لیتر

تست آماری مورد استفاده آنالیز واریانس غیر نرمال است.

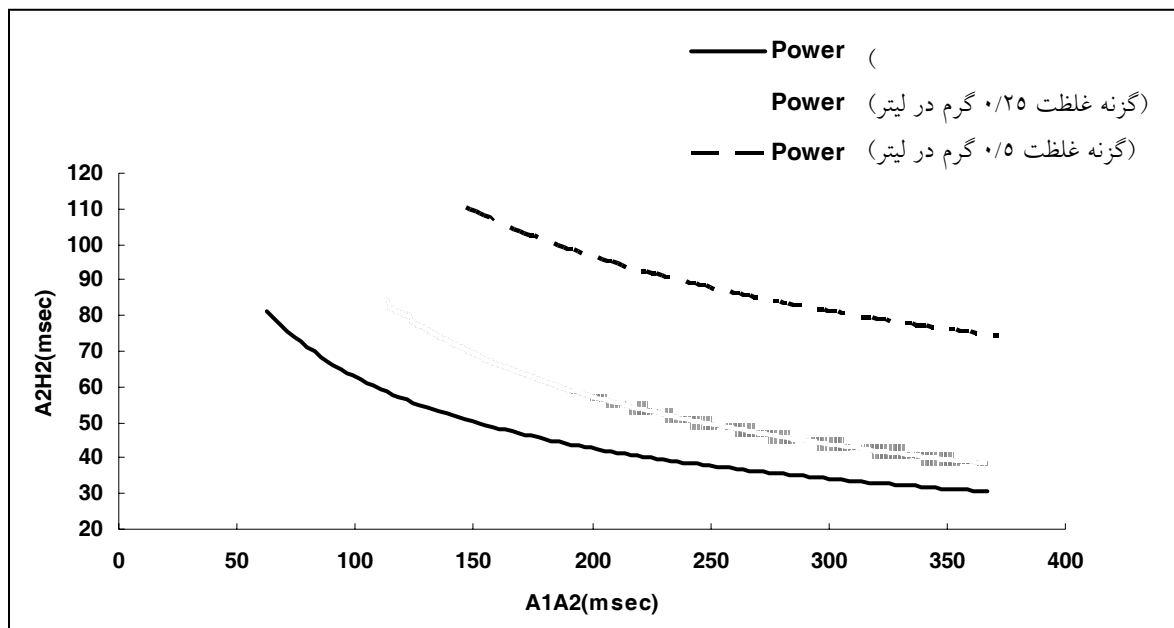
در مقایسه با کنترل  $p < 0.05$  \* میلی ثانیه: msec

ERP: مدت زمان تحریک ناپذیری موثر

AH: مدت زمان هدایت دهلیزی گره‌ای

FRP: مدت زمان تحریک ناپذیری کارکردی

WBCL: مدت زمان ونکباخ



شکل شماره ۱ - اثرات غلظت‌های ۰/۲۵ و ۰/۵ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی منحنی ونکباخ گره دهلیزی بطنی. گزنه سبب انتقال به سمت بالا و راست منحنی ونکباخ می‌شود که بیانگر اثرات مهاری گزنه است. A1A2: زمان بین دو تحریک متوالی، A2H2: مدت زمان هدایت گره‌ای.



جدول شماره ۳- اثرات غلظت‌های مختلف عصاره اتانولی گیاه گزنه بر روی پارامترهای منحنی ریکاوری

کنترل	گزنه (۰/۲۵ g/l)	گزنه (۰/۵ g/l)	گزنه (۱ g/l)	
۴۱/۱±۱۰/۳	۵۱/۲±۱۳/۵*	۵۳±۱۲/۱*	۶۲±۱۵/۵*	AH min(msec)
۸۷/۱±۲۴/۶	۸۷/۶±۱۹/۴	۱۲۵±۱۲/۹	۱۲۵/۵±۳۰/۴	AH max(msec)
۳۷/۵±۶/۴	۳۴/۵±۹/۵	۵۳/۴±۱۴/۴*	۳۸/۶±۲/۰	T <sub>recovery</sub>

۰/۰۵ < p\* در مقایسه با کنترل میلی‌ثانیه: msec

تست آماری مورد استفاده: wilcoxon signed ranks test

AH min: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های آهسته ضربانات قلبی

AH max: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های سریع ضربانات قلبی

T<sub>recovery</sub>: ثابت زمانی ایجاد منحنی ریکاوری

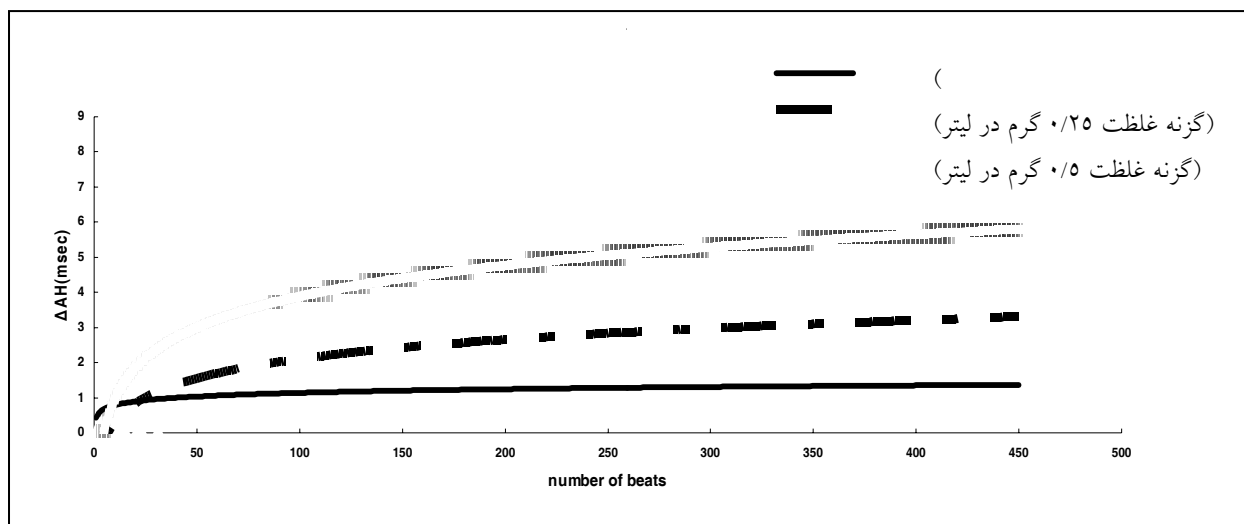
جدول شماره ۴- مقایسه اثرات عصاره اتانولی گیاه گزنه (غلظت ۰/۵ گرم در لیتر) و اوبائین (غلظت ۰/۱ میکرومولار) بر روی پارامترهای پایه گره دهلیزی بطنی

FRP(msec)	ERP(msec)	WBCL(msec)	AH(msec)	
۱۵۶/۱±۱۵/۸	۱۱۷/۷±۱۲/۸	۱۳۷±۰/۹۱	۳۶/۵± ۱/۰۴	کنترل
۱۷۸±۱۱*	۱۳۰±۱۲/۵*	۱۶۶/۷±۱/۳۷*	۴۶/۵±۱/۱۹*	گزنه با غلظت ۰/۵ گرم/لیتر
۱۶۰/۷±۵/۴	۱۰۲/۴±۳/۸	۱۴۰/۱±۶/۸	۴۴/۳±۳/۲	کنترل
۱۷۳±۸/۷	۱۲۸/۶±۱۱/۸*	۱۶۰/۸±۱۱/۵*	۵۴/۳±۳/۳**	اوبائین ۰/۱ میکرومولار
۷۸+	۵۶-	۴۳+	۰	Δ گزنه (درصد)

Δ گزنه: اختلاف اثرات اوبائین با عصاره اتانولی گیاه گزنه با غلظت ۰/۵ گرم در لیتر بر حسب درصد. به عنوان مثال AH+۴۰ درصد به این معنی است که اثرات گزنه ۴۰ درصد بیشتر از اوبائین در افزایش AH است (+ به معنی اثرات بیشتر و - به معنی اثرات کمتر گزنه نسبت به اوبائین است).

میلی‌ثانیه: msec

تست آماری مورد استفاده: wilcoxon signed ranks test



شکل شماره ۲- اثرات غلظت‌های ۰/۲۵ و ۰/۵ گرم در لیتر عصاره اتانولی گیاه گزنه در افزایش خستگی (AH). عصاره اتانولی گیاه گزنه سبب افزایش خستگی می‌شود.



## بحث

به طور کلی نتایج این بررسی نشان می‌دهد که عصاره گزنه در یک مدل غیروابسته به غلظت (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم در لیتر) و وابسته به سرعت سبب مهار پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه (FRP, AH, WBCL, ERP) و وابسته به سرعت گره دهلیزی - بطنی می‌شود. اثرات گزنه در مقایسه با اوبائین بیشتر بوده و الگوی مهار پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی را نشان می‌دهد. گره دهلیزی - بطنی به مرکز کنترل آریتمی های فوق بطنی با مکانیسم ناشناخته است. عملکرد اصلی گره در تاخیر هدایت ایмпالس ناشناخته بوده و با مکانیسم های مختلف توجیه می‌شود [۱۱]. بررسی حاضر بیانگر اثرات دورموتروپیک منفی گزنه به صورت افزایش مدت زمان هدایت و ونکباخ و تحریک ناپذیری گره ای است. بررسی های قبلی در مورد اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ منفی گیاه گزنه تایید کننده نتایج بررسی حاضر است [۲،۳،۴،۵]. بررسی های اخیر نشان داده اند که منحنی هدایت گره دهلیزی بطنی از دو قسمت کاملاً مجزا تشکیل شده است. قسمت صاف منحنی در ضربانات آهسته دهلیزی بیانگر هدایت در مسیر سریع و قسمت با شیب تند منحنی در ضربانات سریع دهلیزی بیانگر هدایت در مسیر آهسته است [۶]. با توجه به شکل یک، اثرات گیاه بیانگر تاثیر دپرسانت عصاره گزنه بر روی مسیر سریع (قسمت ابتدای منحنی) نسبت به مسیر آهسته (شیب تند منحنی) است. با توجه به جدول شماره ۳ افزایش معنی دار مقدار هدایت حداقل منعکس کننده اثرات گیاه بر روی مسیر سریع (سلول های ترانزیشنال قسمت قدامی کامپکت نود<sup>۱</sup>) است در حالی که افزایش غیر معنی دار مدت زمان هدایت حداکثر بیانگر تاثیر نسبی عصاره گیاه در مسیر آهسته و سلول های ترانزیشنال قسمت خلفی گره است. بررسی های قبلی بیانگر نقش سلول های ترانزیشنال قسمت پروگزیمال گره در مکانیسم ایجاد تسهیل است [۷]. اثرات معنی دار این گیاه را در افزایش میزان تسهیل می توان به علت احتمال تاثیر عصاره اتانولی گیاه گزنه در قسمت پروگزیمال یا

ابتدایی گره دانست. اثرات گزنه در افزایش خستگی را می توان تاییدی در نقش این گیاه در جلوگیری از آریتمی تلقی کرد، در پروتکل خستگی نمونه بافتی با سرعت های مختلف مشابه تاکی آریتمی فوق بطنی تحریک می شود. افزایش خستگی بیانگر کاهش تحریک پذیری سلول های دیستال گره و افزایش نقش محافظتی گره دهلیزی - بطنی است. خستگی را به علت زمان تحریک ناپذیری طولانی سلول های کامپکت نود در قسمت دیستال گره دهلیزی - بطنی می دانند [۸]. در مورد مکانیسم خستگی تئوری های مختلفی مطرح شده است که با توجه به عدم شناخت دقیق مکانیسم این پدیده موارد زیر را می توان به عنوان مهم ترین احتمال در توجیه مکانیسم خستگی گره ای برشمرد:

۱- تجمع داخل سلولی کلسیم در اندامک های داخل سلولی و در نتیجه آهسته شدن سرعت افزایش فاز بالا رونده (صفر) پتانسیل عمل.

۲- تجمع خارجی سلولی  $K^+$

۳- افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش مقاومت بین سلولی<sup>۱</sup>

۴- تجمع آدنوزین داخل سلولی

۵- تجمع پدیده ریکاوری ناقص کانال های کلسیم ناشی از تحریک تاخیری در طی تحریکات متوالی [۱۱]. در بررسی های گذشته اثرات گزنه را به عنوان مهارکننده پمپ  $Na^+-K^+-ATPase$  و مشابه اوبائین دانسته اند [۵]. افزایش خستگی بیانگر تاثیر عصاره اتانولی گیاه گزنه در قسمت دیستال و بر روی سلول های گره ای (N) در قسمت کامپکت نود است، مهار پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی را نیز به عنوان مکانیسم محتمل خستگی مطرح می کنند [۸]، بنابراین ممکن است گزنه با مهار این پمپ سبب افزایش خستگی شده باشد.

مکانیسم ایجاد تحریک ناپذیری در سلول های گره دهلیزی - بطنی هم چنان ناشناخته باقی مانده است [۹]. نقش جریان های کلسیم و سدیم و پتاسیم در ایجاد تحریک ناپذیری در سلول های گره دهلیزی - بطنی مطرح است [۱۰]. با توجه به اثرات مهار عصاره اتانولی گیاه گزنه می توان اثرات این گیاه را بر روی جریان های فوق الذکر محتمل دانست. در بررسی های

<sup>1</sup> Compact Node

<sup>1</sup> Gap Junction



بنابراین می تواند پتانسیل ضدآریتمی بیشتر و با عوارض کمتر در مقایسه با اوبائین داشته باشد.

### نتیجه گیری

این بررسی برای اولین بار توانست نقش عصاره اتانولی گیاه گزنه را در مکانیسم محافظتی گره دهلیزی بطنی در برابر آریتمی های فوق بطنی نشان دهد. نتایج بررسی بیانگر اثرات غیرانتخابی گیاه در مسیرهای سریع و آهسته است که به صورت افزایش وابسته به سرعت پارامترهای پایه و کارکردی (تسهیل و خستگی) ظاهر شد. تحقیقات بیشتر جهت شناخت مکانیسم سلولی عملکرد عصاره اتانولی گیاه گزنه و تاثیر سیستم های مختلف بر عملکرد گزنه لازم است.

### تشکر و قدردانی

مجریان تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام آن اعلام می نمایند. هم چنین از آقای دکتر سلیمانی جهت تهیه عصاره و از آقای مهدی تمسکنی زاهدی جهت انجام آزمایش ها قدردانی می شود.

مختلفی اثرات ضدآریتمی های فوق بطنی از اوبائین نشان داده شده است [۱۲]. اوبائین عمدتاً از طریق مهار پمپ  $Na^+-K^+-ATPase$  سبب افزایش تحریک ناپذیری موثر گره دهلیزی - بطنی شده و مدت زمان غیر فعال شدن کانال های سدیم را نیز طولانی می کند [۱۲]. با توجه به نقش شناخته شده گزنه در مهار پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به انرژی الگوی یکسان اثرات اوبائین و عصاره هیدروالکلی گزنه می تواند احتمال موثر بودن این گیاه را در درمان فیبریلاسیون دهلیزی مطرح کند.

نقش سلول های قسمت پروگزیمال گره در مدت زمان تحریک ناپذیری موثر و سلول های قسمت دیستال گره در مدت زمان تحریک ناپذیری کارکردی توسط آقای بیت و همکاران ثابت شده است [۹]. مقایسه اثرات عصاره هیدروالکلی گزنه و اوبائین بیانگر آن است که اثرات گزنه در شاخص تحریک ناپذیری کارکردی بیشتر از اوبائین است. سلول های کامپکت نود و سلول های ترانزیشنال قسمت قدامی آن در مکانیسم زمان تحریک ناپذیری کارکردی مطرح هستند [۶]. لذا می توان نتیجه گیری کرد که نقش این گیاه در مقایسه با اوبائین عمدتاً در سلول های قسمت دیستال و سلول های کامپکت نود مطرح است تا در قسمت پروگزیمال گره دهلیزی بطنی،

### منابع

- Zargari A. Herbal drugs. Fifth ed s, vol 4 TUS publication institute. 1994, pp: 418- 9.
- Tahri A, et al. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aques extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacol.* 2000; 73: 95 - 100.
- Ziyyat A, et al. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacol.* 1997; 58, 45 - 54.
- Testai L, Chericoni S, Calderone V, Wencioni G, Nierip Cardiovascular effects of *urtica dioica* root extracts. In vitro and in vivo pharmacological studies. *J. of Ethnopharmacol.* 2002; 81: 105 - 9.
- Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the  $Na^+,K^+$  ATPase of benign prostatic hyperplasia *Planta Med.* 1994; 60 (1): 30 - 3.
- 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.* 2003; 14 (12): 1342 - 50.
- Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, et al. Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node. *Am. J. Physiol.* 1997; 273 (42): H1658 - H1668.
- Billette J, Shrier A. Atrioventricular nodal activation and functional properties. In Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology. From Cell*





to Bedside. WB Saunders, Philadelphia. 1995, pp: 216 - 28.

**9.** Billette J, Nattel S. Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation and fatigue, *J. Cardiovascular. Electrophysiol.* 1994; 90 - 102.

**10.** Hoshino K, Anumonwo J, Delmar M, Jalife J. Wenckebach periodicity in single atrioventricular

nodal cells from the rabbit heart. *Circulation.* 1990; 82: 2201 - 16.

**11.** Meijler FI, Janse MJ. Morphology and electrophysiology of the mammalian Atrioventricular node. *Physiol. Rev.* 1998; 68 (2): 608 - 47.

**12.** GLITSCH, HG. Electrophysiology of the Sodium-Potassium-ATPase in cardiac cells. *Physiol. Rev.* 2001; 814: 1791 – 826.

