



## (Crocus sativus)

### چکیده

زمینه و هدف: گیاهان دارویی، به علت سهولت دسترسی، کاهش عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزین‌های شایسته داروهای سنتتیک، همواره مورد توجه بوده‌اند. مواد بیولوژیک گیاهی با منشاء گیاهی یک شاخه اصلی از فارماکوتراپی مدرن بیماری‌های قلبی عروقی را شامل می‌شوند. هدف از این مطالعه تعیین اثرات عصاره آبی زعفران روی خواص پایه و کارکردی گره دهلیزی بطنی بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۱۷ سر خرگوش نر نیوزلندی (۱/۳-۱ کیلوگرم) استفاده شد. پروتکل‌های تحریکی (WBCL, Recovery, Facilitation, Fatigue) برای بررسی خواص الکتروفیزیولوژیک در گره دهلیزی - بطنی ایزوله در دو گروه (گروه اول ۱۰ نمونه و گروه دوم ۷ نمونه) مورد استفاده قرار گرفت. کلیه پروتکل‌های تحریکی در حضور و عدم حضور غلظت‌های مختلف عصاره آبکی زعفران ( $9 \times 10^{-2}$ ،  $19 \times 10^{-2}$ ،  $28 \times 10^{-2}$  mg/l) و وراپامیل (۰/۱ میکرومولار) تکرار شد. تمام نتایج به صورت میانگین خطای استاندارد نشان داده شده است.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق بیانگر تأثیر معنی‌دار غلظت‌های مختلف عصاره گیاه در افزایش پارامترهای الکتروفیزیولوژیک پایه (زمان هدایت دهلیزی-بطنی، ونکباخ، زمان تحریک ناپذیری کارکردی) گیاه می‌باشد. همچنین در غلظت  $19 \times 10^{-2}$  mg/l رفتارهای وابسته به سرعت (تسهیل و خستگی) افزایش معنی‌داری یافت. اثرات اساس روی مسیر سریع بیشتر از مسیر آهسته بود. نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق برای اولین بار نشان‌دهنده نقش بالقوه ضدآریتمی گیاه زعفران در درمان تاکی‌آریتمی‌های فوق بطنی می‌باشد.

کلید واژه‌ها: زعفران - گره دهلیزی-بطنی - ایزوله - آریتمی - داروهای گیاهی

دکتر وحید خوری

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

دکتر محسن نایب‌پور

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

عباس میرعباسی

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

الناز رخشان

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گرگان

نویسنده مسئول: دکتر وحید خوری

پست الکترونیکی: vaph99@yahoo.com

نشانی: گرگان، کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری، دانشگاه علوم

پزشکی گرگان، دانشکده پزشکی (بنیاد فلسفی)

گروه فارماکولوژی

تلفن: ۴۴۲۱۶۵۱-۰۱۷۱

نمابر: ۴۴۲۱۲۸۹

وصول مقاله: ۸۴/۱۲/۹

اصلاح نهایی: ۸۵/۹/۸

پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۱۰

## مقدمه

ترکیبات بیولوژیک با منشاء گیاهی به عنوان یک شاخه مهم از درمان دارویی بیماری‌ها محسوب می‌شود. در بسیاری از موارد داروهایی با منشاء گیاهی ارزان‌تر و با عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای سنتتیک می‌باشد (۱). درمان‌های گیاهی در بیماران با نارسایی احتقانی قلبی، فشارخون، آنژین قفسه صدری، بیماری ایسکمیک قلبی و آریتمی در دسترس هستند (۲).

سابقه مصرف دیجیتال از گیاه (*Digitalis Purpura*) به بیشتر از یک صد سال می‌رسد و کینیدین از گیاه (*Cinchona Pubescens*) برای درمان فیبریلاسیون دهلیزی توسط آقایان لوپس و ویکو در اوایل دهه ۱۹۰۰ مورد استفاده قرار گرفت (۳). بنابراین با جستجوی گیاهان دارویی می‌توان به یافتن داروی ایده‌ال (بیشترین کارایی و کمترین عارضه) برای درمان آریتمی‌ها امیدوار بود.

زعفران (*Crocus sativus*) گیاهی است چندساله و کوتاه، برگ‌های آن دراز و خطی به رنگ سبز زیبا به طول حدود ۱۰۰ سانتی‌متر که مستقیماً از یک پیاز که غده زیرزمینی زعفران است، خارج می‌شوند. زعفران در آب و هوای گرم رشد بهتری می‌کند. در کشمیر هندوستان و در ایران در مناطقی از خراسان و قانات و بعضی مناطق دیگر کاشته می‌شود (۴و۵). از ترکیبات موجود در اسانس روغنی زعفران می‌توان از کروسین و سافرانول و فلاونال نام برد (۶و۷).

اثرات قلبی زعفران در رساله ادویه قلبیه فیلسوف ایرانی بوعلی سینا شرح داده شده است. حکیم احمدالله خان ترجمه کتاب را به نام *تفریح القلوب* چاپ کرده و در مورد زعفران از قول بوعلی سینا عنوان می‌کند: «حار در ثانیه و یابسه در اولی است. با قبض و تحلیل و انضاج که تابع آن هر دو بود و در تقویت جوهر روح و تفریح او خاصیت عظیمه دارد» (۷).

اثرات ضد فشارخون و آنتی ایسکمیک از زعفران گزارش شده است (۸و۹). در مطالعه آقای فاتحی عصاره هیدروالکلی و آبی زعفران، توانست سبب کاهش فشارخون موش‌های صحرائی شود. همچنین عصاره آبی زعفران توانست اثرات اپی‌نفرین (۱ میکرومولار) را در افزایش انقباضات عضله وازودفران موش صحرائی از بین ببرد (۸). گره دهلیزی - بطنی

به عنوان مرکز کنترل آریتمی فوق‌بطنی مطرح می‌باشد. خواص منحصر به فرد گره دهلیزی - بطنی (تاخیر در هدایت امواج) تحت تاثیر پارامترهای ذاتی گره (ریکاوری، تسهیل و خستگی) قرار می‌گیرد. مطابق مدل کارکردی با داشتن مکانیسم این پدیده می‌توان به مکانیسم تاثیر امواج در گره دهلیزی بطنی پی برد (۱۰). با توجه به اثرات گسترده زعفران به عنوان ضدسرطان، ضدفشارخون، آنتی‌اکسیدانت و ضدایسکمی کلیوی و مغزی در کمتر مطالعه‌ای اثرات قلبی زعفران مورد بررسی قرار گرفته است (۹). نتایج تحقیقات قبلی ما بیانگر آن بود که عصاره هیدروالکلی زعفران می‌تواند نقش بالقوه ضدآریتمی با افزایش زمان هدایت و تحریک ناپذیری داشته باشد (۱۱). بنابراین هدف اصلی تحقیق حاضر بررسی اثرات الکتروفیزیولوژیک غلظت‌های مختلف عصاره آبکی زعفران روی خواص پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی - بطنی می‌باشد.

## روش بررسی

### عصاره‌گیری زعفران

زعفران مورد استفاده بعد از شناسائی و تعیین گونه (هرباریومر ۰۲-۰۳۱۹-۱۵۰ دانشگاه علوم پزشکی مشهد) به صورت پودر (تهیه شده توسط شرکت نوین زعفران) از الک با مش ۳ میکرون عبور داده سپس آب مقطر ۶۰ درجه سانتی‌گراد (۰/۱) به آن اضافه گردید و مدت ۴ روز در تاریکی قرار گرفت و هر روز هم زده شد. سپس محلول حاصل با استفاده از فیلتر صاف شده و در دستگاه روتاری در حلال در حرارت ۳۰ تا ۴۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ گردید. درصد استخراج ۵ درصد و غلظت عصاره آبی ۲۸ درصد بود. آنالیز عصاره زعفران با استفاده از دستگاه HPLC و ستون ODS و دتکتور UV با طول موج ۳۰۸ نانومتر بیانگر وجود اسانس سافرانول ۵/۰۹ درصد در عصاره می‌باشد.

### آزمایش‌های فارماکولوژیک

نوع مطالعه تجربی و طراحی آزمایش شامل مراحل کنترل و دارو در دوسری به صورت جداگانه بود. در مرحله کنترل، پروتکل‌های تحریکی در حضور تیرود انجام گرفت. سپس در سری اول (۱۰ سر خرگوش) عصاره آبکی زعفران به مدار اضافه گردید که به مدت حداقل ۵۰ دقیقه در تماس با قلب

دی اکسید کربن ۵ درصد با درجه حرارت ثابت  $37 \pm 0.1$  درجه سانتی گراد، PH  $7.3-7.4$  با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پرستالتیک به طور پیوسته بافت را از دو طریق تغذیه می کرد.

محتوای محلول برحسب میلی مولار شامل (mM/L):

۱ MgCl<sub>2</sub> ، ۲CaCl<sub>2</sub> ، ۴/۷ KCl ، ۱۲۸ NaCl

۱۱/۱ Dextrose ، ۰/۷ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ، ۲۵NaHCO<sub>3</sub>

قبل از شروع آزمایش قلب های مورد نظر باید حداقل به مدت ۳۰ دقیقه از نظر جریان عروق کرونر، زمان انتقال دهلیزی - گره ای و شاخص و نکباج پایدار شده باشد.

در صورت تغییر معنی دار در هر یک از پارامترهای فوق قلب مورد نظر کنار گذاشته می شد. پروتکل و نکباج 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 شستشو قلب اجرا می شد و میانگین تغییرات حاصل نباید از  $5/4 \pm 0/4$  میلی ثانیه تجاوز کند.

#### پروتکل های تحریکی

مفاهیم پایه عبارتند از:

**سیکل پایه (Basic Cycle Length=BCL)**

بنا به تعریف طولانی ترین فاصله دو تحریک متوالی که در خلال آزمایش به نمونه مورد نظر وارد می شود، معمولاً ۵۰-۳۰ ثانیه سریع تر از ضربانات خودبخودی قلب مورد آزمایش انتخاب می گردد.

**سیکل نارس (Premature cycle)**

عبارت است از ضربانی که وضعیت گره در هر موقعیت نسبت به آن سنجیده می شود و می تواند از فواصل تحریکی خیلی زیاد (BCL) تا خیلی کم (AV-ERP) در نوسان باشد.

**شاخص و نکباج (Wenckbach cycle length)**

بنا به تعریف بلوک درجه سوم دهلیزی - گره ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان و نکباج ثبت می شود.

**پروتکل ریکاوری (Recovery)**

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

بود. کلیه مراحل فوق در سری دوم (۷ سر خرگوش) برای وراپامیل (۰/۱ میکرومولار) تکرار گردید. برای رقیق کردن عصاره آبکی زعفران از حلال تیروید استفاده شد. براساس آزمایش های مقدماتی که در طی آن اثرات عصاره گیاه روی زمان و نکباج و زمان هدایت گره ای و تعداد ضربانات قلب، آزمایش شد، غلظت های A ( $19 \times 10^{-2}$  mg) ، B ( $19 \times 10^{-2}$  mg) و C ( $128 \times 10^{-2}$  mg) عصاره آبکی زعفران برای آزمایش های بعدی انتخاب گردید.

در آزمایش های انجام شده از خرگوش های نر در محدوده وزنی ۲-۱/۵ کیلوگرم استفاده شد که با هپارین ( $5 \text{ mg/kg/IV}$ ) و پنتوباریتال سدیم ( $35 \text{ mg/kg/IV}$ ) پیش درمانی و پس از بیهوش شدن قلب از قفسه سینه جدا شد و گستره بافتی شامل دهلیز راست نواحی گره دهلیزی - بطنی و سپتوم بین بطنی از آن جدا شده و به کمک سوزن هایی روی یک توری در مدار داخلی ثابت گردید. به وسیله محلول تیروید به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه آن را تغذیه کردیم. همچنین با استفاده از یک کانول پرفیوژن کرونر با فشار ۸۰-۷۰ mmHg و جریان کرونر ۱۲-۱۰ ml/min برقرار گردید. به وسیله الکتروود دو قطبی از نواحی گره سینوسی - دهلیزی، سپتوم دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته شد و سرعت ضربانات پایه قلب مشخص گردید. سپس به کمک الکتروود تحریکی که در گره سینوسی - دهلیزی در دهلیز راست قرار می گیرد، 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 کردیم. کلیه پروتکل های تحریکی با استفاده از برنامه نرم افزاری AV-His2 توسط بورد آنالوگ به دیجیتال با سرعت نمونه برداری 4KHz اجرا شد. این نرم افزار امکان تحریک بافت، ثبت از بافت و مونیتور کردن تمامی فواصل مورد نظر (H-H, HA, A-A, AH) و رسم منحنی فواصل و برحسب زمان، مونیتور کردن را به صورت Off Line فراهم می سازد و کاربرد در هر لحظه از آزمایش امکان پیگیری لحظه به لحظه پروتکل ها و اثر مداخله ای را دارد.

محلول تیروید اکسیژنه شده به وسیله اکسیژن ۹۵ درصد و

خستگی طولانی شدن وابسته به زمان هدایت طی  
تاکی کاردی های پیوسته (Fatigue)

ΔAH: حداکثر مقدار خستگی که در یک بافت پس از  
پروتکل fatigue ایجاد می شود و وابسته به زمان و سرعت  
تاکی کاردی می باشد.

تسهیل (Facilitation)

عبارت است از کاهش در زمان هدایت پس از تحریک  
نارس

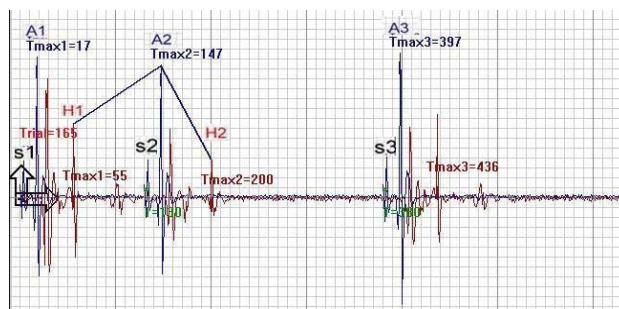
تمام نتایج به صورت میانگین ±خطای استاندارد نشان داده  
شده است. برای مقایسه بین گروه کنترل و دارو، از آزمون  
wilcoxon signed ranks test و در چند گروه (غلظت های  
مختلف زعفران در مقایسه با کنترل) از آزمون آنالیز واریانس  
استفاده شد. آنالیز منحنی های غیرخطی نیز با کمک نرم افزار  
Statgraph و روش Marquardt انجام گرفت.

#### یافته ها

عصاره آبی زعفران در یک مدل وابسته به غلظت (A,B,C)  
سبب دپرفشن پارامترهای پایه و وابسته به سرعت گره گردیده  
است (جدول ۱ و شکل ۲). همچنین الگوی وابسته به زمان  
اثرات عصاره آبی زعفران دیده شده است. بدین ترتیب اثرات  
آن بعد از حدود ۳۰ دقیقه ظاهر و به تدریج در یک محدوده  
زمانی ۹۰ دقیقه به حداکثر می رسد (شکل ۳).

همچنین اثرات غیروابسته به سرعت عصاره زعفران بیانگر  
اثرات یکنواخت آن در سرعت های پایین و بالای تحریکات  
قلبی است. این اثر به صورت انتقال به سمت بالا منحنی  
ریکاوری تظاهر پیدا کرد. زمان هدایت حداقل (AHmin) به

A2H2 (زمان هدایت) در برابر H1A2 (زمان ریکاوری) رسم  
می شود. هنگامی که یک تحریک تاخیری به گره  
دهلیزی-بطنی وارد می شود. گره تحریک فوق را حس کرده  
و به صورت افزایش در زمان هدایت و کاهش در زمان  
ریکاوری جواب می دهد (شکل ۱). به تدریج با پیشرفت  
پروتکل هرچه فرکانس تحریک نارس بیشتر باشد، 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 نمی شود.



شکل ۱: یک نمونه از سیگنال های ثبت شده در حین اجرای پروتکل  
ریکاوری. سیگنال های A1 و A2 و A3 نشان دهنده ثبت از دهلیزها و  
سیگنال های H1 و H2 نشان دهنده ثبت از دسته هیس می باشد. به  
عنوان مثال فاصله  $A2H2=53$  میلی ثانیه است.

زمان تحریک ناپذیری مؤثر

(Effective Refractory Period=ERP)

طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل

از آن که به بلوک دهلیزی - گره ای برسیم.

زمان تحریک ناپذیری کارکردی

(Functional refractory period=FRP)

کوتاه ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (H1H2)

که در طی یک پروتکل تحریکی به دست می آید.

جدول ۱: اثرات وابسته به غلظت عصاره آبی زعفران روی پارامترهای گره دهلیزی - بطنی

| WBCL     | FRP         | ERP      | AH       | زعفران (میلی گرم در دسی لیتر) |
|----------|-------------|----------|----------|-------------------------------|
| ۱۴۷±۸    | ۱۵۶/۸±۷     | ۱۱۸/۲±۱۴ | ۴۳/۳±۴   | کنترل                         |
| ۱۵۵/۲±۷  | ۱۵۴±۶       | ۱۲۸/۸±۱۸ | ۴۵/۵±۴   | مورد                          |
| ۱۳۵/۴±۴  | ۱۵۴/۳±۴/۸   | ۱۰۸±۸    | ۴۵±۳/۵   | کنترل                         |
| ۱۴۲/۲±۵* | ۱۶۲/۳±۵/۴** | ۱۱۲±۹/۸  | ۴۸/۸±۴** | مورد                          |
| ۱۴۱/۴±۸  | ۱۵۱/۴±۶     | ۱۰۶/۸±۱۱ | ۴۴/۴±۵   | کنترل                         |
| ۱۷۲±۱۵*  | ۱۸۱/۶±۱۳*   | ۱۳۷±۲۴   | ۵۲/۲±۴** | مورد                          |
| ۸ درصد   | ۱۵ درصد     | ۱۲ درصد  | ۱۵ درصد  | وراپامیل ۰/۱ میکرومولار       |

WBCL: زمان و نکباخ، ERP: زمان تحریک ناپذیری مؤثر، FRP: زمان تحریک ناپذیری کارکردی

دلتا وراپامیل: اختلاف اثرات وراپامیل با غلظت  $19 \times 10^{-2}$  زعفران برحسب درصد

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  در مقایسه با کنترل

برای تمام غلظت های به کار رفته زعفران و وراپامیل، تعداد نمونه های بررسی شده به ترتیب ۱۰ و ۷ نمونه بود.

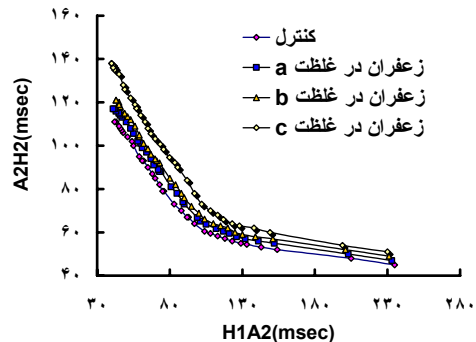
جدول ۲: اثرات وابسته به غلظت عصاره آبکی زعفران روی پارامترهای منحنی ریکواری

| زعفران (میلی گرم در دسی لیتر) | AH min    | AH max     | $\tau_{rec}$ |
|-------------------------------|-----------|------------|--------------|
| کنترل                         | ۴۹/۵±۳/۴  | ۹۶/۷±۱۰/۹  | ۴۸/۶         |
| مورد                          | ۵۱±۳/۵    | ۱۰۳/۵±۱۵/۶ | ۵۴/۵         |
| کنترل                         | ۴۸/۴±۳    | ۹۹/۲±۹     | ۴۸/۶         |
| مورد                          | ۵۳±۳*     | ۱۰۷/۶±۱۴   | ۵۲/۵         |
| کنترل                         | ۴۶/۶±۲/۷  | ۱۰۳/۳±۱۲/۴ | ۴۸/۶         |
| مورد                          | ۵۳/۶±۳/۶* | ۱۱۱/۶±۱۴/۱ | ۵۸/۴         |

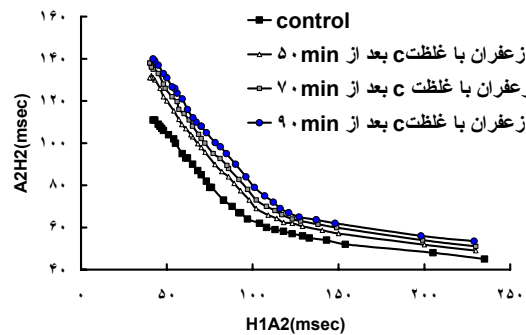
AH min: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های آهسته ضربانات قلبی  
 AH max: حداقل میزان هدایت در سرعت‌های سریع ضربانات قلبی  
 \* P < ۰/۰۵ در مقایسه با کنترل

در یک مدل وابسته به غلظت توانست اثرات مهاری کمتری در مقایسه با وراپامیل ایجاد کند. به عنوان مثال اثرات دپرسانت عصاره زعفران (غلظت B) روی پارامتر زمان هدایت دهلیزی - گره‌ای، ۱۵ درصد وراپامیل می‌باشد. مقایسه اثرات عصاره زعفران با وراپامیل بیانگر آن است که این گیاه در ارتباط با زمان هدایت دهلیزی - بطنی، ونکباخ، زمان تحریک‌ناپذیری مؤثر و کارکردی یک رابطه وابسته به غلظت داشته است. بدین معنی که با افزایش غلظت عصاره زعفران اثرات دپرسانت گیاه در مقایسه با غلظت ۰/۱ میکرومولار وراپامیل افزایش یافته ولی افزایش فوق قابل توجه نیست (جدول ۱). در هر حال وراپامیل توانست رفتار وابسته به سرعت از خود نشان دهد (سبب افزایش معنی‌دار ثابت زمانی ریکواری گردید). عصاره زعفران سبب افزایش میزان تسهیل می‌گردد. مقادیر تسهیل از ۶/۷±۰/۶ به ۱۱/۵±۲/۰ رسید (افزایش یافت) (شکل ۴). همچنین اجرای پروتکل خستگی در حضور عصاره زعفران سبب تغییر میزان خستگی در یک رابطه وابسته به غلظت گردید، به طوری که در غلظت B سبب افزایش میزان خستگی از ۴/۵±۰/۵ به ۱۱/۸±۳/۱ رسید (افزایش یافت) (شکل ۵).

صورت معنی‌داری افزایش پیدا کرد. در صورتی که زمان هدایت حداکثر (AHmax) با وجود افزایش هیچ‌گاه به حد معنی‌دار نرسید. همچنین آنالیز منحنی ریکواری با استفاده از مدل تک‌توانی (monoexponential) بیانگر افزایش غیرمعنی‌دار منحنی زمان ثابت ریکواری ( $\tau$ ) می‌باشد که بیانگر اثرات غیروابسته به سرعت گیاه می‌باشد (جدول ۲).



شکل ۲: اثرات غلظت‌های مختلف عصاره آبکی زعفران روی منحنی ریکواری در یک مدل وابسته به غلظت سبب شیفیت به سمت بالا و راست منحنی ریکواری شده است.  
 $mg/l \ 9/3 \times 10^{-2} = a$ ,  $mg/l \ 18/6 \times 10^{-2} = b$  و  $mg/l \ 27/9 \times 10^{-2} = c$



شکل ۳: اثرات وابسته به زمان عصاره آبکی زعفران در غلظت C ( $mg/l \ 27/9 \times 10^{-2}$ ) روی منحنی ریکواری در یک مدل وابسته به سرعت سبب شیفیت به سمت بالا و منحنی ریکواری شده است.

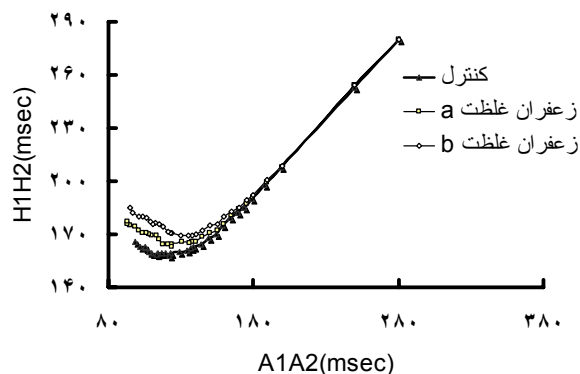
نتایج حاصل از اضافه کردن وراپامیل با غلظت ۰/۱ میکرومولار بیانگر این نکته است که وراپامیل در غلظت به کار رفته سبب افزایش معنی‌داری در شاخص‌های زمان هدایت دهلیزی - بطنی، زمان تحریک‌ناپذیری مؤثر، زمان تحریک‌پذیری کارکردی و ونکباخ گردید. عصاره زعفران

(۱۲). با توجه به شکل یک، اثرات گیاه بیانگر تاثیر دپرسانت عصاره زعفران روی مسیر سریع (قسمت ابتدای منحنی) نسبت به مسیر آهسته (شیب تند منحنی) می‌باشد. افزایش معنی‌دار مقدار هدایت حداقل (AHmin) منعکس کننده اثرات گیاه روی مسیر سریع (سلول‌های ترانزیشنال قسمت قدامی کامپکت نود) است. در حالی که افزایش غیرمعنی‌دار زمان هدایت حداکثر (AHmax) و عدم افزایش معنی‌دار ERP بیانگر اثرات آنتی‌آریتمیکیک غیروابسته به سرعت روی سلول‌های کامپکت نود می‌باشد. همچنین عدم تاثیر عصاره زعفران در افزایش معنی‌دار زمان ثابت ریکاوری بیانگر تاثیر غیروابسته به سرعت عصاره زعفران می‌باشد.

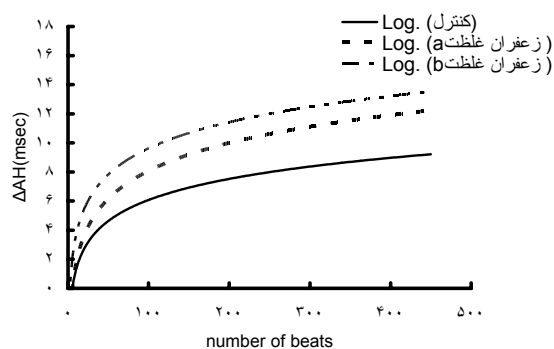
همچنین زعفران با تاثیر روی سلول‌های فشرده گره (Compact node) سبب افزایش WBCL و FRP می‌شود. در صورتی که تاثیر حداقل آن روی ERP بیانگر اثرات کم عصاره گیاه در مسیر آهسته و سلول‌های ترانزیشنال قسمت خلفی گره می‌باشد.

گره دهلیزی-بطنی (AV-node) به عنوان یک مرکز کنترل سرعت ضربانات بطن‌ها در طی تاکی‌آریتمی عمل می‌کند (۱۰). مکانیسم این تاخیر در هدایت امواج در طول گره AV هنوز شناخته شده نیست (۱۳). در مدل کارکردی (Functional) علت تاخیر در هدایت امواج نقش اختصاصی سه رفتار الکتروفیزیولوژیک ویژه گره شامل ریکاوری، تسهیل و خستگی دانسته شده است. این رفتارها تحت تاثیر عوامل خارجی و ذاتی خود گره قرار می‌گیرند و بنابراین با فهم سازوکار این پدیده‌ها می‌توان اثرات ضدآریتمی ترکیبیات درون‌زا و داروها را مشخص کرد (۱۰).

اثرات زعفران در افزایش خستگی را می‌توان به عنوان احتمال نقش این گیاه در جلوگیری از آریتمی تلقی کرد. در پروتکل خستگی نمونه بافتی با سرعت‌های مختلف مشابه تاکی‌آریتمی فوق بطنی تحریک می‌شود. افزایش خستگی بیانگر کاهش تحریک‌پذیری سلول‌های دیستال گره و افزایش نقش محافظتی گره دهلیزی-بطنی می‌باشد. در حالی که خستگی را به علت زمان تحریک‌ناپذیری طولانی سلول‌های کامپکت نود در قسمت دیستال گره دهلیزی-بطنی می‌دانند (۱۳). افزایش خستگی بیانگر تاثیر بهار نارنج در قسمت



شکل ۴: اثرات غلظت‌های مختلف عصاره آبی زعفران روی منحنی تحریک‌ناپذیری گره دهلیزی-بطنی. زعفران در یک مدل وابسته به غلظت سبب افزایش در زمان تحریک‌ناپذیری کارکردی می‌شود.  $mg/l 9 \times 10^{-2} = A$  و  $mg/l 119 \times 10^{-2} = B$



شکل ۵: اثرات غلظت‌های مختلف عصاره آبی زعفران در افزایش خستگی (AH). زعفران در یک مدل وابسته به غلظت سبب افزایش خستگی می‌شود.  $mg/l 9 \times 10^{-2} = A$  و  $mg/l 119 \times 10^{-2} = B$

زعفران در غلظت B سبب تغییر معنی‌دار WBCL از  $135/4 \pm 4$  به  $154 \pm 9$  و FRP از  $156/8 \pm 7$  به  $185/8 \pm 20$  افزایش یافت. زمان تحریک‌ناپذیری با وجود افزایش تاثیر معنی‌داری را نشان نداد.

## بحث

به طور کلی نتایج این تحقیق بیانگر اثرات دپرسانت عصاره زعفران آبی زعفران روی پارامترهای پایه و کارکردی گره دهلیزی-بطنی خرگوش می‌باشد. این اثرات در یک مدل وابسته به مسیر، غلظت، زمان و غیروابسته به سرعت اعمال می‌گردد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند 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 می‌باشد

### نتیجه گیری

این تحقیق برای اولین بار توانست نقش عصاره آبکی زعفران را در مکانیسم محافظتی گره دهلیزی - بطنی در برابر آریتمی های فوق بطنی نشان دهد. نتایج تحقیق بیانگر اثرات اختصاصی گیاه در سلول های ناحیه فوقانی و انتهایی گره می باشد که به صورت افزایش غیر وابسته به سرعت پارامترهای پایه و کارکردی (تسهیل و خستگی) ظاهر شد. تحقیقات بیشتر برای شناخت مکانیسم سلولی عملکرد زعفران و تاثیر سیستم های آدرنرژیک، کلینرژیک و نیتروژنیک بر عملکرد زعفران لازم می باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه به خاطر تقبل هزینه طرح و همچنین از مدیریت و بخش تحقیق و توسعه شرکت نوین زعفران برای تهیه عصاره و آنالیز دستگاهی عصاره زعفران تشکر می شود.

### References

- 1) Petkov V, Manolov P. *Pharmacological studies on substances of plant origin with coronary dilatating and antiarrhythmic action.* Comp Med East West. 1978;6(2):123-30.
- 2) Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. *Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease: clinical considerations.* Arch Intern Med. 1998;158(20):2225-34.
- 3) Guerra PG, Talajic M, Roy D, Dubuc M, Thibault B, Nattel S. *Is there a future for antiarrhythmic drug therapy?* Drugs. 1998; 56(5):767-81.
- ۴) زرگری، ع. گیاهان دارویی. جلد اول. چاپ هفتم. تهران. انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷۶. صفحات ۴۷۸ تا ۴۸۵.
- ۵) میرحیدر، ح. معارف گیاهی. کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان. جلد دوم. چاپ اول. تهران. دفتر نشر فرهنگ اسلامی. ۱۳۷۳. صفحات ۲۳۲ تا ۲۳۵.
- 6) Fleming F. *PDR for Herbal Medicine. Crocus sativus.* Second Ed. Montvale Newjersey. Medical Economics Company. 2001; pp: 653-654.
- ۷) خان احمدالله. *تفریح القلوب.* ترجمه رساله ادویه قلبیه شیخ ابوعلی سینا. چاپ اول. مشهد. انتشارات آستان قدس رضوی. سال ۱۳۷۸. صفحات ۱۶۰ تا ۱۷۰.
- 8) Fatehi M, Rashidabady T, Fatehi-Hassanabad Z. *Effects of Crocus sativus petals' extract on rat blood pressure and on responses induced by electrical field stimulation in the rat isolated vas deferens and guinea-pig ileum.* J Ethnopharmacol. 2003; 84(2-3):199-203.
- 9) Abdullaev FI. *Biological effects of saffron.* Biofactors. 1993;

دیستال و روی سلول های گره ای (N) در قسمت کامپکت نود می باشد. مهار پمپ سدیم-پتاسیم وابسته به انرژی را نیز به عنوان مکانیسم محتمل خستگی مطرح می کنند (۱۳). بنابر این ممکن است بهار نارنج با مهار این پمپ سبب افزایش خستگی شده باشد. با توجه به آن که مطالعات قبلی بیانگر نقش سلول های ترانزیشنال قسمت پروگزیمال گره در مکانیسم ایجاد تسهیل می باشد (۱۴)، می توان احتمال تاثیر اسانس را در قسمت پروگزیمال یا ابتدایی گره مطرح نمود. مکانیسم ایجاد تحریک ناپذیری در سلول های گره دهلیزی بطنی همچنان ناشناخته باقی مانده است (۱۰). نقش جریان های کلسیم، سدیم و پتاسیم در ایجاد تحریک ناپذیری در سلول های گره دهلیزی - بطنی مطرح می باشد (۱۵). با توجه به اثرات مهار عصاره زعفران می توان احتمال اثرات این گیاه را روی جریان های فوق الذکر محتمل دانست.

4(2):83-6.

- 10) Billette J, Nattel S. *Dynamic behavior of the atrioventricular node: a functional model of interaction between recovery, facilitation, and fatigue.* J Cardiovasc Electrophysiol. 1994; 5(1):90-102.
- 11) Khori V, Nayebpour M, Mansourian AR. *The effect of aqueous extract of Crocus sativus on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-Node.* Pakistan Journal of Biological Sciences. 2006; 9(14): 2647-2651.
- 12) 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.
- 13) Billette J, Shrier A. *Atrioventricular nodal activation and functional properties.* In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia. WB. Saunders. 1995; pp: 216-228.
- 14) Mazgalev T, Mowrey K, Efimov I, Fahy GJ, Van Wagoner D, Cheng Y, et al. *Mechanism of atrioventricular nodal facilitation in rabbit heart: role of proximal AV node.* Am J Physiol. 1997;273(4 Pt 2):H1658-68.
- 15) Hoshino K, Anumonwo J, Delmar M, Jalife J. *Wenckebach periodicity in single atrioventricular nodal cells from the rabbit heart.* Circulation. 1990; 82(6):2201-16.