

تفاوت‌های ناحیه‌ای در نقش جریان یونی I_f در تولید پتانسیل‌های پیس‌میکری در نمونه‌های توپ مانند کوچک بافتی از گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش

محمد رضا نیکم‌رام (Ph.D)*، مارک ریچارد بویت (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، دانشکده علوم توانبخشی

چکیده

سابقه و هدف: گره سینوسی-دهلیزی قلب پستانداران - از جمله خرگوش - از نقطه نظر ساختمانی و عمل الکتروفیزیولوژیکی، بافت یکنواختی ندارد. تفاوت در مختصات شکل پتانسیل عمل نیز به خوبی دانسته شده است. یکی از دلایل تفاوت در مختصات شکل پتانسیل عمل می‌تواند مربوط به تفاوت در وجود و یا عدم وجود جریان‌های یونی در نواحی مختلف گره باشد. از جمله جریان‌های مطرح که تصور می‌شود نقشی در ایجاد شیب پیس‌میکری بازی می‌کند، جریان یونی I_f است. این انتظار و پیش‌بینی در گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش با بلوک کردن جریان مذکور هدف این بررسی است.

مواد و روش‌ها: در بررسی حاضر ابتدا از نمونه‌های توپ مانند کوچک بافتی مربوط به نواحی محیطی (توپ A) بینابینی (توپ B) و مرکزی (توپ‌های C و D) گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش ثبت داخل سلولی فعالیت‌های الکتریکی توسط میکروالکتروود شیشه‌ای به عنوان کنترل انجام شد و سپس جریان مذکور به مدت ۲ دقیقه توسط ۲ میلی‌مولار سزیم مسدود شد و از هر یک از توپ‌های کوچک بافتی فعالیت‌های الکتریکی ثبت گردید. یافته‌ها: سزیم به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) موجب کاهش شیب پیس‌میکری به میزان 47 ± 5 درصد ($n=5$) در توپ A از ناحیه محیطی و به میزان 21 ± 9 درصد ($n=4$) در توپ D از ناحیه مرکزی گره سینوسی-دهلیزی شد. همچنین سزیم موجب کاهش مقدار فعالیت خودبخودی یا Rate به میزان 7 ± 1 درصد ($n=4$) در توپ D از ناحیه مرکزی و 19 ± 1 درصد ($n=5$) در توپ A از ناحیه محیطی گردید. نتیجه‌گیری: براساس نتایج، احتمالاً جریان یونی I_f در فعالیت پیس‌میکری ناحیه محیطی نقش بیشتری در مقایسه با ناحیه مرکزی گره سینوسی-دهلیزی بازی می‌کند.

کلمات کلیدی: گره سینوسی-دهلیزی، جریان یونی I_f ، سزیم، قطعات کوچک بافتی، پتانسیل پیس‌میکری

مقدمه

دهلیزی با ماهیچه دهلیزی قرار دارد. ناحیه مرکزی توسط ناحیه محیطی گره سینوسی-دهلیزی از ماهیچه دهلیزی قابل شناسایی است. خاصیت پیس‌میکری در هر دو ناحیه مرکزی و محیطی گره سینوسی-دهلیزی مهم است ولی در شرایط نرمال و طبیعی ناحیه مرکزی، جایگاه پیس‌میکری رهبری کننده و ناحیه محیطی هم به نوبه خود پتانسیل عمل را از ناحیه مرکزی به اطراف ماهیچه دهلیزی هدایت می‌کند. در شرایط

این موضوع به خوبی دانسته شده که گره سینوسی - دهلیزی قلب پستانداران - از جمله خرگوش - از نقطه نظر ساختمانی و الکتروفیزیولوژی بافت همگنی نیست [۱، ۵، ۱۷، ۲۱، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۷]. در خرگوش، جایگاه پیس‌میکری رهبری کننده یا Leading pacemaker site در فاصله ای در حدود ۲-۵ میلی‌متر از مرز گره سینوسی -

قرار گرفته است. خلاصه این تحقیق قبلاً چاپ و منتشر شده است [۲۴].

مواد و روش‌ها

خرگوش‌های نیوزلندی از هر دو جنس با وزن ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم، پس از اینکه با سدیم پنتوباریتال (۹۰-۴۰ میلی‌گرم به ازاء، هر کیلوگرم وزن) بیهوش گردیدند؛ سینه و پریکاردیوم فوراً شکافته شده و قلب در حال تپش سریعاً در محلول Tyrode که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن‌رسانی می‌شد در درجه حرارت اتاق (۲۲ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد. پس از شستن خون‌ها و جدا کردن بافت‌های چربی، پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که آن را با قیچی مخصوص باز می‌کردیم تا سطح داخلی یا آندوتلیومی (Endocardial surface) دهلیز راست در معرض دید قرار گیرد. در این مرحله با ظرافت، تمام قطعات دهلیز راست را در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص جدا می‌نمودیم تا زمانی که گره سینوسی - دهلیزی و اطراف آن با ابعادی در حدود ۱۵×۱۵ میلی‌متر باقی بماند. بافت تهیه شده، اکنون شامل تمام گره سینوسی - دهلیزی و مقداری از بافت ماهیچه‌ای اطراف گره می‌باشد.

از آنجا که عمل ثبت فعالیت‌های الکتریکی، به مدت طولانی (بیش از ۱۰ ساعت) صورت می‌گرفت و لازم بود که شرایط پایداری وجود داشته باشد؛ بنابراین بر اساس تجارب قبلی درجه حرارت ۳۲ °C بر درجه حرارت ۳۷ °C ترجیح داده شد [۱۸].

به منظور ایجاد PH مناسب (۷/۴)، محلول مذکور با ۹۵ درصد O₂ و ۵ درصد CO₂ متعادل می‌شد. سپس محلول Tyrode توسط پمپ خاصی از حمام بافتی تخلیه می‌گردید. محلول Tyrode شامل ۹۳ میلی‌لیتر NaCl و ۲۰ میلی‌لیتر NaHCO₃ و ۱ میلی‌لیتر Na₂HPO₄ و ۵ میلی‌لیتر KCl و ۲ میلی‌لیتر CaCl₂ و ۱ میلی‌لیتر MgSO₄ و ۲۰ میلی‌لیتر سدیم استات و ۱۰ میلی‌لیتر گلوکز به اضافه ۵ واحد انسولین است. قبل از اینکه تهیه ما به اتاق ثبت فعالیت‌های الکتریکی منتقل گردد مراحل زیر مطابق روشی که اولین بار توسط

غیرطبیعی جایگاه پیس‌میکری رهبری‌کننده از ناحیه مرکزی به ناحیه محیطی گره سینوسی-دهلیزی شیفتمی‌نماید. فعالیت پیس‌میکری در ناحیه مرکزی و ناحیه محیطی گره سینوسی-دهلیزی متفاوت می‌باشد؛ از جمله اینکه شیب پیس‌میکری یا PS در ناحیه مرکزی، بیشتر از ناحیه محیطی می‌باشد.

مکانیسم‌هایی که موجب این تفاوت‌ها در فعالیت‌های پیس‌میکری در نواحی مختلف گره سینوسی-دهلیزی گردیده هنوز به خوبی درک نشده و می‌تواند مربوط به تفاوت در تأثیر جریان هایپرپولاریزه کننده القایی از ماهیچه دهلیزی به گره بوده [۳۴،۱۶،۲] و یا اینکه مربوط به وجود و یا عدم وجود جریان‌های یونی مختلف در نواحی مختلف گره سینوسی-دهلیزی باشد که بحث نسبتاً جدیدی محسوب می‌شود.

این موضوع هم به طور وسیعی پذیرفته شده است که جریان یونی (Hyperpolarization activated I_f current) در فعالیت پیس‌میکری، نقشی ایفا می‌نماید [۳۶،۳۵،۲۸،۲۲،۲۰،۷]. اما توافق کلی در خصوص میزان نقش جریان مذکور وجود ندارد [۱۲،۱۱،۱۰،۹،۸،۷]. ما در بررسی دیگری [۳] نقش وابسته به ناحیه‌ای (Regional dependent) جریان مذکور را با مسدود کردن آن توسط ۲ میلی‌مولار سزیم در نمونه‌های سالم و دست نخورده از گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش بررسی کرده‌ایم؛ اما از آنجا که ممکن است گفته شود جریان هایپرپولاریزه کننده القایی از ماهیچه دهلیزی می‌تواند مانعی اساسی در بررسی مذکور محسوب گردد بنابراین به منظور حذف نقش جریان هایپرپولاریزه کننده القایی، مبادرت به بررسی حاضر نمودیم.

در بررسی حاضر اثر ۲ میلی‌مولار سزیم (که به عنوان مسدودکننده انتخابی جریان یونی I_f شناخته شده است) در نمونه‌های توپ مانندی که از A تا D نام‌گذاری گردیدند از گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش مورد مطالعه واقع شد.

بر اساس نتایج به دست آمده، نقش ناحیه‌ای جریان یونی I_f در فعالیت پیس‌میکری در گره سینوسی-دهلیزی قلب خرگوش پس از حذف جریان هایپرپولاریزه کننده مورد بحث

۱- **Overshoot (OS)**. که منظور پتانسیل غشاء در قله پتانسیل عمل می باشد و آن را پتانسیل قله می خوانیم.

۲- **Maximum diastolic potential (MDP)**. که بیشترین پتانسیل منفی ثبت شده در اثنای دیاستول قلب می باشد و به پتانسیل قعر نام گذاری می شود.

۳- **Action potential amplitude (APA)**. حاصل جمع پتانسیل های OS و MDP بدون در نظر گرفتن علامت پتانسیل ها می باشد. این مختصه را به نام بلندی پتانسیل می شناسیم.

۴- **Maximum upstroke velocity (MUV)**. ماکزیم سرعت بالاروندگی یا همان مشتق ولتاژ است که بر حسب ولت بر ثانیه در اثنای پتانسیل عمل است و توسط دستگاه، محاسبه می شود.

۵- **Take-off potential (TOP)**. پتانسیل غشاء در جایی است که فعالیت واقعی پتانسیل عمل گره رخ می دهد. می توان آن را نقطه جهش پتانسیل عمل یا آستانه تحریک نامید.

۶- **Pacemaker slope (PS)**. شیب پتانسیل پیس میگری می باشد که براساس فاز خطی پتانسیل پیس میگری از MDP تا TOP اندازه گیری می شود.

۷- **Cycle length (CL)**. طول دوره پتانسیل عمل است که شامل زمان بین دو پتانسیل عمل بوده که در قله های هر دو پتانسیل عمل اندازه گیری می شود.

۸- **Action potential duration (APD)** زمان بین دیپولاریزه و هایپرپولاریزه شدن است که در محل ۳۰- میلی ولت اندازه گیری می شود.

۹- **Rate**. یا میزان فعالیت خودبخودی گره در تولید پتانسیل عمل که بر حسب هرترز و توسط دستگاه، اندازه گیری می شود.

داده ها به صورت میانگین و خطای معیار میانگین ها (SEMs) نشان داده شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

محاسبات، توسط نرم افزار Cstat و Excell انجام و تست T جفت شده به منظور بررسی تفاوت ها به کار گرفته شده

Kodama و Boyett به کار گرفته شد [۱۷]، جهت تهیه قطعات کراهی یا توپ مانند انجام گرفت.

(۱) رشته هایی از بافت به عرض $0.3-0.4$ میلی متر و طول $3-4$ میلی متر و در مسیر عمود بر کریستاتر مینالیس و توسط قیچی مخصوص بریده می شوند.

(۲) هر رشته توسط نخ به یک سری از قطعات کراهی کوچک گره زده می شوند که به طور معمول ۴ یا ۵ قطعه یا توپ کوچک به دست می آید؛ که نزدیک ترین قطعه تویی به ستیغ انتهایی یا کریستاتر مینالیس، به نام A خوانده می شود؛ بقیه توپ ها از منطقه بینابینی و مرکزی به ترتیب از B تا D نامگذاری می شوند.

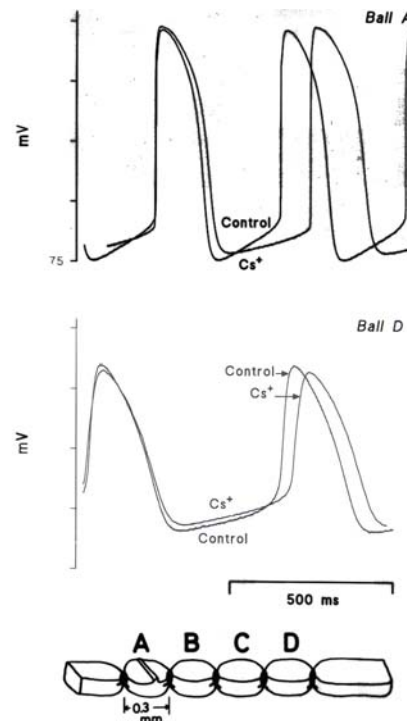
(۳) به هر رشته سریالی توپ ها، زمان کافی جهت بازیابی فعالیت الکتریکی داده می شود و سپس هر رشته سریالی جهت ثبت فعالیت های الکتریکی، در اتاقک ثبت کننده قرار می گیرد و با سوزن های بسیار ظریفی که با چشم غیر مسلح دیده می شوند در دیش و یا ظرف شیشه ای حمام بافتی (Tissue bath) فیکس شده و دائماً توسط محلول Tyrode ($4/4$ میلی لیتر در دقیقه) در درجه حرارت 32°C تغذیه می گردد.

ابتدا به عنوان کنترل، ثبت فعالیت های الکتریکی گره سینوسی-دهلیزی از نواحی A تا D انجام گرفت و سپس نمونه در معرض ۲ میلی مولار سزیم قرار گرفته و مجدداً فعالیت های الکتریکی، ثبت گردید. فعالیت الکتریکی تمام نمونه ها از نوع ثبت داخل سلولی و توسط Conventional glass microelectrode بوده است. میکروالکترودها ۳ با مولار کلرور پتاسیم پر شده و به یک آمپلی فایر یا تقویت کننده، وصل شدند. مقاومت میکروالکترودها بین ۱۵ تا ۴۰ میکرو اهم بوده است. خروجی ها بر روی صفحه مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده بوده و در کامپیوتر، ذخیره می گردیدند. دستگاه CED1401 که تبدیل کننده آنالوگ به دیجیتال می باشد؛ در مسیر قرار داده شد. از طرفی فعالیت های الکتریکی بر روی کاغذ شطرنجی قلم ثبت نیز ثبت می گردید. از هر پتانسیل عمل ثبت شده، مختصه های زیر مورد اندازه گیری قرار گرفتند.

است. تعداد نمونه‌ها به ترتیب از توپ A تا D عبارتند از ۵، ۷، ۵ و ۴ بوده است.

نتایج

شکل ۱ نمونه‌ای از پتانسیل‌های عمل ثبت شده از توپ‌های کوچک بافتی A از ناحیه محیطی و D از ناحیه مرکزی گره سینوسی-دهلیزی در قبل و هنگام استفاده از ۲ میلی‌مولار سزیم را نشان می‌دهد. همان‌طور که از شکل پیدا است انتقال از پتانسیل پیس‌میکری به پتانسیل عمل در توپ A یا ناحیه محیطی، تند ولی در توپ D یا ناحیه مرکزی، ملایم است. سایر مختصات در زیر، مورد بحث قرار گرفته‌اند.



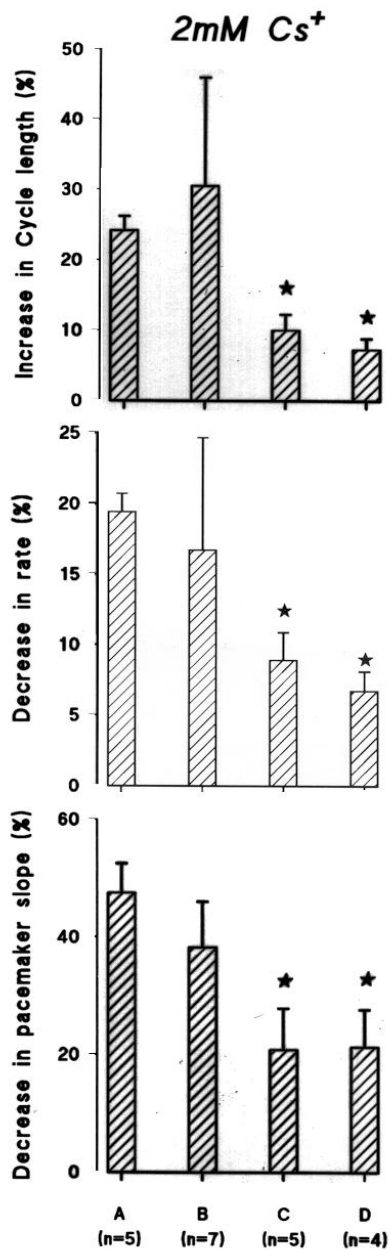
شکل ۱. اثر ۲ میلی‌مولار سزیم بر پتانسیل عمل سلول‌های توپ کوچک بافتی A از ناحیه محیطی و سلول‌های توپ کوچک بافتی D از ناحیه مرکزی گره سینوسی-دهلیزی. پتانسیل‌های عمل کنترل و در حضور سزیم بر روی هم رسم گردیده و نشان داده شده‌اند.

از توپ A تا توپ D يك توسعه و پیشرفت در کاهش پتانسیل قله (OS)، پتانسیل قعر (MDP)، بلندی پتانسیل (APA)، جهش پتانسیل عمل (TOP) و MUV نداشته است. همین‌طور تأثیر پایداری بر APD نشان داده نشده است (APD در شکل ۱ نشان داده نشده‌اند). از طرفی همان‌طور که از شکل شماره ۲ پیدا است؛ سزیم به‌طور معنی‌داری ($P < 0.05$) موجب کاهش شیب پیس‌میکری در توپ‌های A، B، C و D و مقدار فعالیت خودبخودی یا Rate در توپ‌های A، C و D و به‌طور معنی‌داری باعث افزایش طول يك دوره پتانسیل عمل یا CL در توپ‌های A، C و D شد.

نتایجی است که قبلاً در خصوص نواحی محیطی، بینایی و مرکزی گره سینوسی-دهلیزی سالم و دست نخورده قلب خرگوش گزارش شده است [۱]. اما در توپ‌های کوچک بافتی برخلاف نمونه‌های نواحی محیطی، بینایی و مرکزی گره سینوسی-دهلیزی سالم و دست نخورده (که بیشترین مقدار شیب پیس‌میکری از ناحیه مرکزی و کمترین آن از ناحیه محیطی گره سینوسی-دهلیزی ثبت گردیده) زمانی که از توپ A مربوط به ناحیه محیطی به توپ D مربوط به ناحیه مرکزی گره سینوسی-دهلیزی پیش می‌رویم شیب پیس‌میکری به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر کمترین مقدار شیب پیس‌میکری از ناحیه مرکزی (توپ D) و بیشترین مقدار شیب پیس‌میکری از ناحیه محیطی (توپ A) گره سینوسی-دهلیزی ثبت شده است. سزیم موجب کاهش شیب پیس‌میکری و میزان فعالیت خودبخودی یا Rate شد. در شکل شماره ۱، این کاهش در شیب پیس‌میکری در توپ A از ناحیه محیطی به ۶۵ درصد و در توپ D از ناحیه مرکزی به ۱۶ درصد و کاهش Rate به ترتیب ۲۰ و ۷ درصد در توپ‌های A و D رسیده است.

در شکل شماره ۲ ستون‌های هاشور خورده، مختصات توپ‌های A تا D را در شرایط استفاده از ۲ میلی‌مولار سزیم به مدت ۲ دقیقه نشان می‌دهند. این یافته‌ها به‌همراه سایر نتایج، در ۲۱ نمونه مورد تأیید واقع شد. سزیم هیچ تأثیر معنی‌داری ($P < 0.05$) بر پتانسیل قله (OS)، پتانسیل قعر (MDP)، بلندی پتانسیل (APA)، جهش پتانسیل عمل (TOP) و MUV نداشته است. همین‌طور تأثیر پایداری بر APD نشان داده نشده است (APD در شکل ۱ نشان داده نشده‌اند). از طرفی همان‌طور که از شکل شماره ۲ پیدا است؛ سزیم به‌طور معنی‌داری ($P < 0.05$) موجب کاهش شیب پیس‌میکری در توپ‌های A، B، C و D و مقدار فعالیت خودبخودی یا Rate در توپ‌های A، C و D و به‌طور معنی‌داری باعث افزایش طول يك دوره پتانسیل عمل یا CL در توپ‌های A، C و D شد.

پیس میگری و Rate در توپ های ناحیه محیطی بزرگتر از توپ های ناحیه مرکزی است.

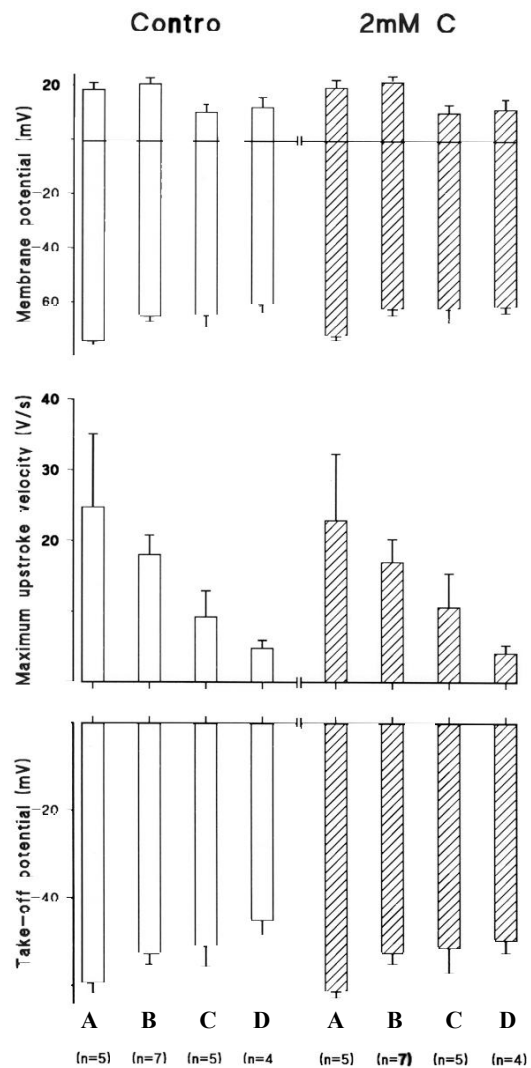


شکل ۳. پنل بالایی، درصد افزایش در طول یک دوره پتانسیل عمل (CL)، پنل میانی درصد کاهش در میزان فعالیت خودبخودی یا Rate و پنل پایینی درصد کاهش در شیب پتانسیل پیس میگری بر اثر مصرف ۲ میلی مولار سزیم در توپ های A تا D در نواحی محیطی، بینابینی و مرکزی گره سینوسی-دهلیزی. میانگین ها و خطای معیار میانگین ها (SEMs) نشان داده شده اند. تعداد نمونه ها به ترتیب از توپ A تا D عبارتند از ۵، ۷، ۴ و ۵.

* تفاوت معنی دار ($p < 0.05$) از کنترل

بحث

یافته اصلی در بررسی و مطالعه حاضر این است که نشان داده شد Cs^+ بر فعالیت پیس میگری و شیب پتانسیل



شکل ۴. اثر ۲ میلی مولار سزیم بر فعالیت الکتریکی در توپ های A تا D در نواحی محیطی، بینابینی و مرکزی گره سینوسی-دهلیزی. پنل بالایی سمت چپ طول یک دوره پتانسیل عمل (CL)، پنل پایینی سمت چپ میزان فعالیت خودبخودی یا Rate، پنل بالایی سمت راست شیب پیس میگری یا (PS) و پنل پایینی سمت راست APD در قبل (هیستوگرام های خالی) و در اثنای به کارگیری سزیم (هیستوگرام های هاشورخورده) را نشان می دهد. میانگین ها و خطای معیار میانگین ها (SEMs) نشان داده شده اند. (تعداد نمونه ها به ترتیب از توپ A تا D عبارتند از ۵، ۷، ۴ و ۵). * تفاوت معنی دار ($p < 0.05$) از کنترل.

میانگین درصد افزایش CL و میانگین درصد کاهش شیب پیس میگری و Rate در توپ های A تا D در پاسخ به ۲ میلی مولار سزیم در شکل شماره ۳ نشان داده شده اند. میانگین درصد کاهش شیب پیس میگری و Rate و میانگین درصد افزایش CL در توپ های C و D که نزدیک به ناحیه مرکزی می باشند، به طور معنی داری ($P < 0.05$) از همین مختصات در توپ A از ناحیه محیطی کمتر هستند. کاهش در هر دوی شیب

۵- ۲ میلی مولار سزیم به میزان حدود ۷۲ درصد موجب مسدود شدن جریان یونی جدید K^+ (Ikdd) در سلول‌های پورکنتر گاو شد [۳۱]؛ اما این جریان یونی در سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش وجود ندارد [۳۳، ۱۳].

۶- سزیم، جریان یونی پتاسیمی موسکارینی را مسدود می‌کند اما اولاً این اثر از نوع وابسته به ولتاژ (Voltage dependent) است و ثانیاً در پتانسیل‌های مثبت نسبت به پتانسیل تعادل پتاسیم این اثر یا بسیار جزئی بوده و یا اینکه اصلاً وجود ندارد [۴].

ب: اثر سزیم بر میزان فعالیت‌های خودبخودی پتانسیل عمل یا Rate و CL و مقایسه آن با نتایج به دست آمده از نمونه‌های گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده. در گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده، مقدار Rate انعکاسی از فعالیت پیس‌میکری سلول‌های ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی در قبل، حین و بعد از استفاده از ۲ میلی مولار سزیم است. کاهش مقدار فعالیت خودبخودی یا Rate به مقدار $1 \pm 12\%$ درصد ($n=21$) سهم و نقش احتمالی جریان یونی if را در فعالیت پیس‌میکری سلول‌های ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده به دست می‌دهد. در توپ‌های کوچک بافتی تهیه شده از نواحی متفاوت گره سینوسی - دهلیزی، مقدار Rate در هنگام استفاده از ۲ میلی مولار سزیم موجب کاهشی از $1 \pm 7\%$ درصد در توپ D از ناحیه مرکزی تا $1 \pm 19\%$ درصد در توپ A از ناحیه محیطی گردیده است. حال اگر مقدار کاهش Rate در گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده با توپ‌های کوچک بافتی C از ناحیه مرکزی مقایسه شود [۳] ملاحظه خواهد شد که مقادیر کاهش، مشابه می‌باشند و این کاملاً منطقی و قابل انتظار است زیرا توپ‌های کوچک بافتی C و D هر دو از ناحیه مرکزی هستند.

به عوض مقدار فعالیت خودبخودی یا Rate، می‌توان به نتایج تغییرات CL اشاره کرد. مسدود کردن جریان یونی if موجب افزایش طول يك دوره پتانسیل عمل یا CL به میزان $2 \pm 24\%$ درصد در ناحیه مرکزی یا توپ D و به میزان $2 \pm 7\%$ درصد در ناحیه محیطی یا توپ A در گره سینوسی - دهلیزی

پیس‌میکری سلول‌های ناحیه محیطی زمانی که با سلول‌های ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی مقایسه شوند اثر بزرگتری اعمال می‌نمایند. این موضوع در کار قبلی [۳] نیز در گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست نخورده مورد بررسی قرار گرفته بود. نتایج حاصله پیشنهاد می‌کند که احتمالاً جریان یونی if نقش بزرگتری را در ناحیه محیطی گره ایفا می‌نماید.

الف: بررسی عمل مسدودکنندگی سزیم. قبل از هر چیز باید متذکر شد بحث بر این پایه استوار است که ما CS^+ را بر اساس گزارشات علمی [۸] يك مسدودکننده انتخابی برای جریان یونی if در سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش بدانیم. در سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش و در محدوده پتانسیل‌های پیس‌میکری، جریان یونی if اغلب به طور کامل توسط ۲ میلی مولار سزیم بلوکه می‌شود.

به طور خلاصه عدم تأثیر سزیم بر جریان‌های یونی را یادآور می‌شویم:

۱- ۲ میلی مولار سزیم بر جریان یونی نوع طولانی مدت کلسیمی یا L-type Ca^{2+} Current که مسئول سرعت بالاروندگی در ناحیه مرکزی گره سینوسی - دهلیزی است اثری ندارد [۱۹].

۲- بر جریان یونی سریع سدیمی یا I_{Na} که مسئول سرعت بالاروندگی در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی می‌باشند [۲۶، ۱۹] اثری ندارد.

۳- بر جریان یونی K^+ تصحیح‌کننده تأخیری یا K^+ delayed rectifier current که به نوعی نامزد ایجاد شیب پیس‌میکری می‌باشند، اثری ندارد [۹، ۷].

۴- ۲۰ میلی مولار سزیم بر جریان یونی I_{K1} که در سلول‌های فیبرهای پورکنتر وجود دارد اثر داشته و آن را مسدود می‌نماید، اما شایان ذکر است یادآور شویم که جریان نامبرده شده، در سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش موجود نمی‌باشد [۱۴] علاوه بر آن حتی ۲ میلی مولار سزیم هیچ تأثیری بر جریان یونی I_{K1} ندارد [۲۹].

در نتایج، نشان داده شد، توپ‌های کوچک بافتی A که از ناحیه محیطی گره استخراج گردیده‌اند، شیب پیس‌میکری تندتری دارند که این موضوع کاملاً مغایر با نمونه‌های ثبت شده از ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی دست نخورده و سالم می‌باشد زیرا در نمونه‌های مذکور در ناحیه مرکزی شیب پیس‌میکری، تندتر و در ناحیه محیطی آرام‌تر است. این مغایرت قبلاً نیز توسط ما و دیگران گزارش شده بود [۲۵، ۱۷، ۱] و علت احتمالی آن نیز در بند قبلی مورد بحث قرار گرفت. از طرفی مشاهده شد که سزیم اگر چه جریان یونی i_f را در توپ‌های کوچک بافتی A مسدود کرده؛ اما از آنجا که هنوز پتانسیل عمل، ایجاد می‌گردد نشانه آن است که جریان (یا جریان‌های یونی) دیگری در فعالیت ذاتی و سریع‌تر تولید شیب پیس‌میکری مؤثر می‌باشد. یکی از این جریان‌ها، جریان یونی سدیمی سریع یا I_{Na} است که نقش آن در فعالیت پیس‌میکری در ناحیه محیطی به اثبات رسیده اما در ناحیه مرکزی هیچ نقشی ایفا نمی‌کند [۱۹]؛ بنابراین حداقل دو جریان یونی i_f و I_{Na} در ایجاد فعالیت ذاتی پیس‌میکری در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی نقش اساسی ایفا می‌کنند.

تفاوت فعالیت پیس‌میکری، بین ناحیه محیطی و مرکزی گره سینوسی - دهلیزی ممکن است مهم باشد. این موضوع می‌تواند دلیل محکمی بر حساسیت کم گره سینوسی - دهلیزی به حالت‌های غیرنرمال و پاتولوژیک باشد. در این شرایط ممکن است یک حالت غیرنرمال و پاتولوژیک باعث شود که یک ناحیه از گره، خفه شده (Suppressed) و کارش مختل شود؛ ولی در همان زمان ناحیه دیگری بهتر کار کند. این برداشت به خوبی توسط مشاهدات زیادی از قبیل کاهش درجه حرارت، کاهش کلسیم خارج سلولی، مسدود کردن جریان یونی پتاسیمی توسط E-4031 و مسدود کردن نسبی جریان کلسیمی توسط نافیدین [۳۲، ۳۰، ۲۹، ۲۱، ۱۵، ۶] که موجب شیف و جابجایی جایگاه پیس‌میکری می‌شود تأیید می‌گردد.

گردید (شکل ۳). این نتایج تجربی در مشابه سازی (Simulation) که از گره سینوسی - دهلیزی ارایه گردیده [۳۷] هم‌خوانی دارد.

ج: بررسی اثرات سزیم بر کاهش شیب پیس‌میکری و مقایسه آن با نتایج به‌دست آمده از نمونه‌های گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست‌نخورده. در گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست‌نخورده قلب خرگوش ۲ میلی‌مولار سزیم موجب کاهش شیب پیس‌میکری به میزان 27 ± 5 درصد ($n=6$) در ناحیه مرکزی شده است [۳]. در بررسی حاضر ۲ میلی‌مولار سزیم موجب کاهش شیب پیس‌میکری به میزان 21 ± 9 درصد ($n=4$) در توپ کوچک بافتی D از ناحیه مرکزی گردیده که این دو مقدار به‌طور آماری با هم متفاوت نیستند؛ اما ۲ میلی‌مولار سزیم موجب کاهش شیب پیس‌میکری به میزان 47 ± 5 درصد ($n=5$) در توپ کوچک بافتی A از ناحیه محیطی گردیده که این مقدار، به‌طور آماری ($P < 0.005$) با کاهش شیب پیس‌میکری به میزان 83 ± 8 درصد ($n=8$) در ناحیه محیطی گره سینوسی - دهلیزی سالم و دست‌نخورده کاملاً متفاوت و کوچک‌تر می‌باشد. این احتمال وجود دارد که تفاوت مذکور مرتبط با اثر القایی جریان هایپرپولاریزه کننده از ماهیچه دهلیزی به ناحیه محیطی باشد که اکنون در توپ کوچک بافتی A، این اثر غایب می‌باشد و بدین ترتیب نقش واقعی جریان یونی i_f در ناحیه محیطی به‌دور از اثر ماهیچه دهلیزی به نمایش گذاشته شده و معلوم گردیده که این جریان در ناحیه محیطی علی‌رغم حذف جریان هایپرپولاریزه‌کننده القایی از ماهیچه دهلیزی، بزرگتر از ناحیه مرکزی است.

در مدل ریاضی ارایه شده از گره سینوسی - دهلیزی، اثر مسدودشدگی جریان یونی i_f در ناحیه محیطی به دانسیته بیشتر جریان مذکور در ناحیه محیطی نسبت داده شده است [۳۷]. به‌طوری‌که اگر مدل محیطی دانسیته جریان یونی i_f تا مدل مرکزی دانسیته جریان یونی مذکور کاهش داده شود افزایش مدل CL به نوع تجربی آن نزدیک می‌شود.

د: بررسی نقش با اهمیت‌تر و بزرگتر جریان یونی i_f در ناحیه محیطی بر عملکرد گره سینوسی - دهلیزی. همان‌طور که

تقدیر و تشکر

Martinus Nijhoff, The Hague Boston London, 1978, pp: 245-257.

[7] Denyer, J.C. and Brown, H.F., Pacemaking in rabbit isolated sino-atrial node cells during Cs^+ block of the hyperpolarization-activated current i_f , *J. Physiol.*, 429 (1990) 401-409.

[8] DiFrancesco, D., Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu. Rev. Physiol.*, 55 (1993) 455-472.

[9] DiFrancesco, D., The on set and autonomic regulation of cardiac pacemaker activity: relevance of the f current, *Cardiovas. Res.*, 29 (1995) 449-456.

[10] DiFrancesco, D. and Zaza, A., The cardiac pacemaker current I_f , *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 3 (1992) 334-344.

[11] DiFrancesco, D., The contribution of the pacemaker current (I_f) to generation of spontaneous activity in rabbit sino-atrial node myocytes, *J. Physiol.*, (Lond) 434 (1991) 23-40.

[12] Hancox, J. and Levi, A., The hyperpolarisation-activated current, I_f is not required for pacemaking in single cells from the rabbit atrioventricular node. *Pflug. Arch.*, 427 (1994) 121-128.

[13] Honjo, H., Kodama, I., Zang, J. and Boyett, M.R., Desensitization to acetylcholine in single sinoatrial node cells isolated from the rabbit heart, *Am. J. Physiol.*, 263 (1992) H1779-H1789.

[14] Isenbarg, G., Cardiac purkinje fibers: Cesium as a tool to block inward rectifying potassium currents, *Pflug. Arch.*, 365 (1976) 99-106.

[15] Kodama, I., Boyett, M.R., Nikmaram, M.R., Yamamoto, M., Honjo, H. and Niwa, R., Regional differences in effects of E-4031 within the sinoatrial node, *Am. J. Physiol.*, 276 (1999) H793-H802.

[16] Kirchhof, C.H.J., Bonke, F.I.M., Allesie, M.A. and Lammers, W.J.E.P., The influence of atrial myocardium on impulse formation in the rabbit sinus node, *Pflug. Arch.*, 410 (1987) 198-203.

[17] Kodama, I. and Boyett, M.R., Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node, *Pflug. Arch.*, 404 (1985) 214-226.

[18] Kodama, I., Boyett, M.R. and Suzuki, R., Regional differences in the response of the isolated sinoatrial node of the rabbit to vagal stimulation, *J. Physiol.*, (Lond) 495 (1996) 785-801.

[19] Kodama, I., Nikmaram, M.R., Boyett, M.R., Suzuki, R., Honjo, H. and Owen, J.M., Regional differences in the role of the Ca^{2+} and Na^+ currents in pacemaker activity in the

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از پروفیسور کوداما

که ما را در تهیه توپ‌های کوچک بافتی و همین‌طور از کلیه کارکنان دپارتمان فیزیولوژی دانشگاه لیدز به‌خصوص عکاس‌خانه که در تهیه عکس‌ها و جداول ما را یاری کرده‌اند تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

[۱] نیکمرام، م.ر. و بویت، م.ر.، تفاوت‌های ناحیه‌ای در شکل و مختصات پتانسیل عمل گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش، *مجله پزشکی کوثر*، جلد ۸، شماره ۳، ۱۳۸۲، ص ۱۹۶-۱۸۷.

[۲] نیکمرام، م.ر. و بویت، م.ر.، بررسی اثر مسدود کردن جریان یونی i_f با ۲ میلی‌مولار سزیم بر میزان فعالیت خودبخودی (Rate) و طول دوره پتانسیل عمل (Cycle length) گره سینوسی - دهلیزی در قبل و بعد از جدا کردن ماهیچه دهلیزی از گره سینوسی - دهلیزی قلب خرگوش، *مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان*، جلد ۱۰، شماره ۲، ۱۳۸۲، ص ۱۱۱-۱۰۵.

[۳] نیکمرام، م.ر. و بویت، م.ر.، تفاوت‌های ناحیه‌ای در نقش جریان یونی i_f در تولید پتانسیل‌های پیس‌میکری سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی دست نخورده و سالم قلب خرگوش، *مجله پژوهش در پزشکی دانشگاه شهید بهشتی*، سال ۲۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۲، ص ۱۰۳.

[4] Argibay, J.A.P., Dutey, M., Lidefonse, Ojeda, C., Rougier, O. and Tourneur, Y., Block by cesium of K current I_{K1} and of carbachol induced K current ICCh in frog atrium, *Pflug. Arch.*, 397 (1983) 295-299.

[5] Boyett, M.R., Holden, A.V., Zhang, H., Kodama, I. and Suzuki, R., Atrial modulation of sinoatrial pacemaker rate, *Chaos Solitons & Fractals*, 5 (1995) 425-438.

[6] Boumann, L.N., Mackaay, A.J.C., Bleeker, W.K. and Becker, A.E., Pacemaker shifts in the sinus node: Effect of vagal stimulation, temperature and reduction of extracellular calcium. In: Bonke, F.I.M., (ed) *The sinus node structure, function and clinical relevance*,

- the mammalian sinoatrial node, *Euro. Heart J.*, 8 (1987) 1249-1259.
- [28] Pape, H.C., Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons, *Annu. Rev. Physiol.*, 58 (1996) 299-327.
- [29] Sohn, H.G. and Vassalle, M., Cesium effects on dual pacemaker mechanisms in guinea pig sinoatrial node, *Mol. Cell Cardiol.*, 27 (1995) 563-577.
- [30] Steinbeck, G., Bonke, F.I.M., Allesie, M.A. and Lammers, W.J.E.P., Cardiac glycosides and pacemaker activity of the sinus node a microelectrode study on the isolated right atrium of the rabbit. In: *The sinus node, structure, function and clinical relevance*. Netherland: Nijhoff, (1978) p: 258-269.
- [31] Vassalle, M., Yu, H. and Cohen, I.S., The pacemaker current in cardiac Purkinje myocytes, *J. Gen. Physiol.*, 106 (1995) 559-578
- [32] Verheijck, E.E., Pacemaker currents in the sino-atrial node, Ph.D. thesis Amsterdam, The Netherlands: Univ. of Amsterdam, 1994.
- [33] Van Ginneken, C.G. and Giles, W., Voltage clamp measurements of the hyperpolarization activated inward current I_f in single cells from rabbit sino-atrial node, *J. Physiol.*, (Lond) 434 (1991) 57-83.
- [34] Watanabe, E.I., Honjo, H., Anno, T., Boyett, M.R., Kodama, I. and Toyama, J., Modulation of the pacemaker activity of sinoatrial node cells by electrical load imposed by an atrial cell model, *Am. J. Physiol.*, 269 (1995) H1735-H1742.
- [35] Yagi, J. and Sumino, R., Inhibition of a hyperpolarization-activated current by clonidine in rat dorsal root ganglion neurons, *J. Neurophysiol.*, 80 (1998) 1094-1104.
- [36] Yu, H., Chang, F. and Cohen, I.S., Pacemaker current i_f in adult canine cardiac ventricular myocytes, *J. Physiol.*, (Lond) 485 (1995) 469-483.
- [37] Zhang, H., Holden, A.V., Kodama, I., Honjo, H., Lei, M., Varghese, T. and Boyett, M.R., Mathematical model of action potentials in the periphery and center of the rabbit sinoatrial node, *Am. J. Physiol.*, 196 (2000) H397-H421.
- sinoatrial node, *Am. J. Physiol.*, 272 (1997) H2793-H2806.
- [20] Liu, W., Zou, A.R., Demir, S.S., Clark, J.W. and Nathan, R.D., Characterization of a hyperpolarization-activated inward current in cultured pacemaker cells from the sinoatrial node, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 28 (1996) 2523-2535.
- [21] Mackaay, A.J.C., Op't Hof, T., Bleeker, W.K., Jongasma, H.J. and Bouman, L.N.L., Interaction of adrenaline and acetylcholine on cardiac pacemaker function. Functional in homogeneity of the rabbit sinus node, *J. Pharmac. and Experim. Therapeutics*, 214 (1980) 417-422.
- [22] Maruoka, F., Nakashima, Y., Takano, M., Ono, K. and Noma, A., Cation-dependent gating of the hyperpolarization-activated cation current in the rabbit sinoatrial node cells, *J. Physiol.*, (Lond) 477 (1994) 423-435.
- [23] Munk, A.A., Adjemian, R.A., Zhao, J., Ogbaghebriel, A. and Shrier, A., Electrophysiological properties of morphologically distinct cells isolated from the rabbit atrioventricular node, *J. Physiol.*, (Lond) 493 (1996) 801-818.
- [24] Nikmaram, M.R., Boyett, M.R., Kodama, I. and Suzuki, R., Regional differences in the role of the hyperpolarization-activated current i_f in the pacemaker potential in the isolated sinoatrial node of the rabbit, (Abstract) *J. Physiol.*, (Lond) 487 (1995) 126p-127p.
- [25] Nikmaram, M.R., Boyett, M.R., Kodama, I. and Suzuki, R., Variation in the effects of Cs^+ , UL-FS49 and ZD7288 within the sinoatrial node, *Am. J. Physiol.*, 272 (1997) H2782-H2792.
- [26] Nikmaram, M.R., Kodama, I., Boyett, M.R., Suzuki, R. and Honjo, H., The Na^+ current plays an important role in pacemaker activity in the periphery, but not the centre of the rabbit sinoatrial node, *J. Physiol.*, (Lond) 491 (1996) 154P.
- [27] Op't Hof, T., de Jonge, B., Jongasma, H.J. and Bouman, L.N., Functional morphology of