

اثر تجویز مکرر سیانید به رت بر مقاومت قلب مجزا شده حیوان در برابر ایسکمی

دکتر داریوش شکیبایی*؛ دکتر مهدی نعلینی**؛ دکتر علی اکبر نجاتی صفا***

چکیده:

سابقه و هدف: با توجه به اینکه بیماری‌های ایسکمی قلبی یکی از شایع‌ترین عوامل مرگ و میر در دنیای امروز به‌شمار می‌روند، شناسایی روش‌هایی که قلب را در برابر ایسکمی محافظت می‌کنند، بسیار با اهمیت است. مکانیسم‌های تطابقی متعددی در این خصوص شناسایی شده که بعضاً توسط مهار متابولیک در سطح سلولی القا گردیده‌اند. با توجه به اینکه سیانید یک مهارکننده متابولیک قوی است و موجب مهار آنزیم سیتوکروم اکسیداز و تنفس سلولی می‌گردد، هدف مطالعه حاضر بررسی این نکته است که به کارگیری سیانید تا چه میزان در افزایش مقاومت قلب نسبت به ایسکمی مؤثر می‌باشد؟

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به روش تجربی روی رت‌های نر بالغ دردو گروه تست و کنترل صورت گرفت. در گروه تست حیوانات روزانه ۱/۷ mg/kg سیانید پتاسیم را از طریق داخل صفاقی به مدت ۳۵ روز متوالی دریافت داشتند. در گروه کنترل به همان میزان سالی‌نر مال تجویز گردید. سپس قلب کلیه حیوانات طبق روش لانگندورف مجزاشدند و هریک سه مرحله کنترل اولیه، دوره ایسکمی (با کاهش پرفیوژن به ۴۰٪ میزان اولیه) و بازگشت به پرفیوژن آزاد را گذراندند. برای بررسی آماری از آزمون t جفت‌نشده استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان جریان مایع کرومر، فشار بطن چپ LVP و قابلیت انقباضی dp/dt در مرحله اول و همچنین وزن قلب‌ها در دو گروه تفاوت معناداری نداشتند، اما در مرحله ایسکمی درصد تغییرات LVP و dp/dt نسبت به حالت اولیه در گروه تست (۲/۸۸ ± ۳۱/۸ - ۲/۵۳ ± ۴۴/۳۲ -) نسبت به گروه کنترل (۵/۱۹ ± ۵۵/۲۹ - ۴/۷۳ ± ۶۰/۴۸ -) به طور معناداری تفاوت داشتند (P < ۰/۰۰۵). در مرحله سوم نیز درصد تغییرات در گروه تست (۴/۵۹ ± ۱۱/۴۹ و ۴/۲۴ ± ۱۰/۲۸) به طور معناداری با گروه کنترل (۷/۶۲ ± ۸/۱۲ - ۷/۱۳ ± ۹/۱۹ -) متفاوت بود (P < ۰/۰۰۵).

بحث: این نتایج حاکی از حفظ مناسب تر عملکرد قلب در طول دوره ایسکمی و بازگشت پرفیوژن آزاد در گروه تست نسبت به گروه کنترل می‌باشد که احتمالاً از طریق تأثیر سیانید در مهار متابولیک و تحریک مکانیسم‌های مقاوم‌سازی داخل سلولی صورت گرفته است. در مجموع به نظر می‌رسد که سیانید عامل مناسبی برای القای مقاوم‌سازی قلبی نسبت به ایسکمی بوده است. مطالعات تکمیلی به منظور روشن شدن مکانیسم‌های دقیق سلولی و مولکولی در این خصوص پیشنهاد می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: سیانید، ایسکمی، قلب مجزا شده، فشار بطن چپ، حفاظت قلبی.

* عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی کرمانشاه.

*** پزشک عمومی.

** پزشک مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* عهده دار مکاتبات: کرمانشاه، باغ ابریشم، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی قلب.

Email: d-shackebaei@yahoo.com

مقدمه :

موجود در هم سیتوکروم‌های سلولی واکنش می‌دهد و با مهار تنفس سلولی منجر به نوعی هیپوکسی سلولی می‌گردد (۹-۱۲)، آیا می‌توان با استفاده از این مهارکننده متابولیک تاثیرات محافظتی ذکر شده را در کاردیومیوسیت‌ها القا نمود؟ در واقع هدف مطالعه حاضر بررسی این احتمال است که به‌کارگیری ظرفیت‌های تطابقی کاردیومیوسیت‌ها با استفاده از سیانید تا چه میزان در افزایش مقاومت قلب نسبت به ایسکمی مؤثر می‌باشد؟

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه که به روش تجربی و با رعایت استانداردهای کار با حیوانات صورت گرفت، از رت‌های نر بالغ نژاد N- MARI با وزن ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم استفاده شد که به صورت تصادفی به دو گروه تست و کنترل تقسیم شدند. حیوانات گروه تست (n=۳۲) روزانه به میزان ۱/۷ mg/kg سیانید پتاسیم از طریق داخل صفاقی به مدت ۳۵ روز متوالی دریافت داشتند (این دوز در یک مطالعه راهنما به دست آمده بود و معادل ۱۷٪ مقدار LD50 سیانید در رت می‌باشد) (۱۳). در گروه کنترل با توجه به سایر مطالعات مشابه تعداد ۱۰ حیوان تحت تزریق داخل صفاقی سالی‌ن نرمال با حجم و مدت زمان مساوی قرار گرفتند. پس از طی دوره مذکور بلافاصله هریک از حیوانات ابتدا با اتر و اکسیژن بیهوش شده و سپس قفسه سینه آن‌ها باز می‌شد. قلب به سرعت خارج می‌شد و به درون محلول لاک‌صفر تا چهار درجه سانتی‌گراد وارد می‌گشت. قلب که در این مرحله از ضربان باز می‌ایستاد، به سرعت از طریق

بیماری‌های ایسکمی قلب یکی از شایع‌ترین عوامل مرگ و میر و ایجاد ناتوانی در دنیای امروزه شمار می‌روند (۲۰). با توجه به اینکه قلب عضوی حساس به هیپوکسی است (۳). شناسایی روش‌هایی که آن را در برابر هیپوکسی محافظت می‌کند، بسیار با اهمیت است. از جمله این روش‌ها تطابق است. در خصوص تطابق بیولوژیک نسبت به هیپوکسی ناشی از ارتفاعات زیاد، مطالعات متعددی صورت گرفته است. از جمله نشان داده شده که تحت چنین شرایطی ظرفیت بستر عروق کرونر تا دو برابر افزایش و توانایی و راندمان سیستم تأمین انرژی قلبی نیز افزایش می‌یابد. در واقع چنین قلبی ۴۰-۳۰ درصد کمتر از حدعادی اکسیژن مصرف می‌کند، اما فعالیت نرمال دارد. با توجه به این نکات استفاده از این روندهای تطابقی در پیشگیری از بیماری‌هایی همچون ایسکمی قلبی پیشنهاد شده است (۴). یکی از مهم‌ترین روندهای سازگاری قلبی، مکانیسمی موسوم به IPC (Ischemic Preconditioning) می‌باشد (۵). در این پدیده دوره‌های کوتاه مدت و تکراری ایسکمی موجب حفاظت موقت قلبی در برابر ضایعات ناشی از دوره‌های طولانی ایسکمی بعدی می‌گردد و در مجموع مقاومت قلب را نسبت به ایسکمی‌های طولانی مدت بعدی افزایش می‌دهد (۵-۸). همچنین در مطالعه روی قلب رت‌ها مشاهده شده که اثرهای محافظتی متابولیک و انقباضی مشابه آنچه در IPC رخ می‌دهد، با استفاده از مهار متابولیک حاصله از دوره‌های کوتاه مدت مواجهه با سیانید به وجود آمده است (۵). با توجه به اینکه ترکیبات سیانید با آهن

که در آن میزان پرفیوژن مایع به ۴۰٪ مقدار اولیه کاهش داده می‌شد و قلب را به مدت ۳۰ دقیقه در شرایط ایسکمی قرار می‌داد (مرحله ایسکمی) (۱۵-۱۶) و مرحله سوم که مجدداً پرفیوژن آزاد مایع برقرار می‌شد و عملکرد قلبی به مدت ۳۰ دقیقه ثبت می‌گردید (مرحله بازگشت پرفیوژن). (۱۷، ۱۴، ۱۵). پارامترهای مختلف قلبی در کلیه این مراحل ثبت می‌شد. میزان تغییرات هریک از پارامترها در هر نمونه، مشخص و سپس میانگین آن‌ها در دو گروه تست و کنترل با یکدیگر مورد مقایسه و بررسی قرار گرفتند. علاوه بر پارامترهای مختلف قلبی، میانگین وزن قلب حیوانات و میانگین نسبت وزن قلب به وزن بدن در دو گروه نیز مشخص شد و مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه نتایج از آزمون T زوج نشده استفاده شد.

یافته‌ها:

مقادیر متوسط وزن حیوانات در دو گروه تست و کنترل (۵/۸ ± ۲۸۶ گرم و ۸/۵ ± ۲۸۸ گرم)، وزن قلب (۲۹ ± ۱/۳۲ گرم و ۵۷ ± ۱/۲۸ گرم) و نسبت وزن قلب به وزن بدن در دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند.

نمونه‌ای از پارامترهای مختلف قلبی ثبت شده در دو گروه تست و کنترل در شکل ۱ و مقادیر پارامترهای مختلف قلبی نیز در ضمن مراحل سه گانه آزمایش در دو گروه، در جدول ۱ نشان داده شده است.

در مرحله اول، میانگین تعداد ضربانات قلبی در گروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنترل بود ($P < ۰/۰۵$)، در صورتی که در سایر پارامترها تفاوت

آئورت و مطابق روش لانگندورف تحت پرفیوژن با محلول لاک قرار می‌گرفت (محتویات محلول لاک برحسب گرم در صد میلی لیتر: ۰/۹ NaCl، ۰/۱ NaHC03، ۰/۲۴ CaCl2، ۰/۰۱ KCl، ۰/۰۴۲ Glucose). pH محلول در حد ۷/۴۵-۷/۳۵، حرارت آن ۳۷ درجه سانتی‌گراد و فشار آن در حدود ۶۰ میلی‌متر جیوه تنظیم می‌گردید. در این مرحله جهت اندازه‌گیری فشار بطن چپ (Left L.V.P=Ventricular Pressure) یک بالن کوچک به حجم حدوداً ۰/۰۵ میلی‌لیتر از طریق دهلیز چپ به بطن چپ وارد می‌شد. این بالن از طریق یک Pressure Transducer به کوپلر Strain gauge و از این طریق به فیزیوگراف متصل بود. علاوه بر آن با استفاده از فشار بطن چپ و به وسیله یک Differentiator coupler میزان قابلیت انقباضی بطن چپ (dp/dt) نیز سنجش می‌شد.

همچنین الکترودهای ظریفی بر سطح قلب قرار داده می‌شد که از طریق Hi - gain coupler متصل شده به فیزیوگراف، الکترود کاردیوگرام را ثبت نماید. به منظور اندازه‌گیری میزان جریان مایع کرونر (C.S.F.=coronary solution Flow) نیز از یک Drop counter که در سطح زیرین قلب قرار می‌گرفت و از طرف دیگر به فیزیوگراف اتصال داشت، استفاده می‌گردید.

پروتکل آزمایش به این ترتیب بود که هریک از قلب‌ها پس از مجزاشدن سه مرحله ذیل را می‌گذراندند: مرحله اول که در آن عملکرد طبیعی قلب تحت پرفیوژن آزاد مایع به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه ثبت می‌شد (۱۴) (مرحله کنترل). مرحله دوم

جدول ۱- میانگین مقادیر پارامترهای مختلف قلبی در مراحل سه گانه مطالعه دردو گروه تست و کنترل.

مرحله سوم (بازگشت پرفیوژن)		مرحله دوم (ایسکمی)		مرحله اول (کنترل اولیه)		مراحل و گروههای آزمایش
گروه کنترل	گروه تست	گروه کنترل	گروه تست	گروه کنترل	گروه تست	پارامترهای قلبی
۱۹۴/۴۰ ± ۱۴/۲۳	۱۹۷/۷۲ ± ۹/۰۰	۱۴۳/۸۳ ± ۱۳/۳۶	۱۴۳/۳۲ ± ۷/۴۵	۱۸۸/۸۲ ± ۱۳/۰۳	۲۲۲/۱۱ ± ۸/۰۴ *	تعداد ضربان قلب (Beat/min)
۵۶/۴۳ ± ۳/۹۶	۸۱/۲۷ ± ۴/۳۸ **	۲۸/۲ ± ۴/۵۹	۴۹/۳۲ ± ۲/۴۰ ***	۶۵/۰۱ ± ۶/۲۷	۷۳/۷۴ ± ۴/۷۷	فشار بطن چپ (mmHg)
۱۸۲۳ ± ۱۳۱	۲۸۳۱ ± ۱۷۶ **	۸۰۴ ± ۱۱۶	۱۳۸۲ ± ۶۷ ***	۲۰۸۰ ± ۱۶۴	۲۵۵۳ ± ۱۲۸	قابلیت انقباضی (mmHg/sce)
۸۸/۴۸ ± ۷/۸۹	۸۷/۸۴ ± ۴/۵۸	۴۰/۴۸ ± ۲/۶۰	۴۰/ ۵۸ ± ۱/۸۰	۹۷/۶۱ ± ۷/۱۷	۱۰۴/۲۲ ± ۵/۳۳	جریان مایع کرونر (Drop/min)

*P<0.05.001

** P<0.005

*** P<001

گروه کنترل

گروه تست

ECG

CSF

LVP

Dp/dt

مرحله بازگشت پرفیوژن مرحله ایسکمی مرحله کنترل مرحله بازگشت پرفیوژن
 مرحله ایسکمی مرحله کنترل مرحله بازگشت پرفیوژن مرحله ایسکمی

شکل ۱- ثبت پارامترهای مختلف قلبی در یک نمونه از قلبهای مجزا شده در گروه تست و کنترل.

معناداری مشاهده نگردید. در مرحله دوم ، میانگین پارامترهای قلبی فشار بطن چپ (LVP) و قابلیت انقباضی آن (dp/dt) به طور معناداری در گروه تست بیشتر از گروه کنترل بود (P< ۰/۰۰۱).

جدول ۲- میانگین درصد تغییرات پارامترهای مختلف قلبی در مرحله دوم نسبت به مرحله اول در گروه‌های تست و کنترل.

نتیجه آزمون	گروه کنترل	گروه تست	گروه‌های آزمایشی پارامترهای قلبی
$P < 0/05$	$-24/07 \pm 5/48$	$-35/30 \pm 2/33$	تعداد ضربان قلب
$P < 0/001$	$-55/29 \pm 5/19$	$-31/8 \pm 2/88$	فشار بطن چپ
$P < 0/005$	$-60/48 \pm 4/73$	$-44/32 \pm 2/53$	قابلیت انقباضی
NS	$-58/10 \pm 1/58$	$-60/59 \pm 0/85$	جریان مایع کرونر

جدول ۳- میانگین درصد تغییرات پارامترهای مختلف قلبی در مرحله سوم نسبت به مرحله اول در گروه‌های تست و کنترل.

نتیجه آزمون	گروه کنترل	گروه تست	گروه‌های آزمایشی پارامترهای قلبی
NS	$5/13 \pm 8/06$	$-11/17 \pm 2/20$	تعداد ضربان قلب
$P < 0/05$	$-8/12 \pm 7/62$	$11/49 \pm 4/59$	فشار بطن چپ
$P < 0/05$	$-9/19 \pm 7/13$	$10/28 \pm 4/24$	قابلیت انقباضی
NS	$-9/63 \pm 4/67$	$-14/70 \pm 2/41$	جریان مایع کرونر

درصد افت تعداد ضربانات قلبی در گروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنترل ($11/17 \pm 2/20$ - در برابر $5/13 \pm 8/06$ با $P < 0/01$) بود و در حالی که تغییرات میزان جریان مایع کرونر در دو گروه معنادار نبود، درصد افت پارامترهای LVP و dp/dt در گروه کنترل ($8/12 \pm 7/62$ و $9/19 \pm 7/13$) - به طور معناداری بیش از گروه تست ($11/49 \pm 4/59$ و $10/28 \pm 4/24$) بود ($P < 0/05$).

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که پارامترهای قلبی فشار بطن چپ و قابلیت انقباضی آن با وجودی که در ابتدای آزمایش در دو گروه با یکدیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشتند، اما در دوره ایسکمی و

در مرحله سوم نیز میانگین پارامترهای LVP و dp/dt در گروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنترل بود ($P < 0/005$).

از طرف دیگر تغییرات پارامترهای مختلف قلبی در ضمن ایسکمی نسبت به مرحله اول نشان داد که درصد افت تعداد ضربانات قلبی به طور متوسط در گروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنترل ($35/3 \pm 2/33$ - در برابر $24/07 \pm 5/48$ - $P < 0/05$) و میانگین درصد افت LVP و dp/dt در گروه تست ($31/80 \pm 2/88$ و $44/32 \pm 2/53$) - به طور معناداری کمتر از گروه کنترل ($55/29 \pm 5/19$ و $60/48 \pm 4/73$ - $P < 0/005$) بود (جدول ۲).

درصد تغییرات پارامترهای قلبی در مرحله سوم نسبت به مرحله اول در جدول ۳ مشاهده می‌گردد.

اکسیداز که در آخرین مرحله انتقال الکترون میتوکندری عمل می‌کند، بنا بر موقعیت ویژه خود می‌تواند محل عمده کنترل اکسیداسیون سلولی طی هیپوکسی باشد (۱۸). با توجه به اثر مهار سیانید بر آنزیم مذکور بعضاً این ماده به عنوان یک کاندیدای قابل قبول برای ایجاد IPC در سایر مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است (۱۹، ۲۰) و در مطالعه حاضر نیز احتمالاً تغییرات عملکردی قلب در گروه تست ناشی از این تأثیرات تطابقی می‌باشد. در یکی از این مطالعات نشان داده شده که با استفاده از مهار متابولیک می‌توان تأثیرات حفاظتی ناشی از IPC را که از مکانیسم‌های مهم تطابق به ایسکمی است، در میوکارد به وجود آورد. همچنین مشخص شده که این تأثیرات بدون نیاز به کاهش جریان کرونر و صرفاً با استفاده از مهار متابولیک ناشی از سیانید می‌تواند به وقوع بپیوندد (۵). در خصوص تعداد ضربانات قلبی در گروه تست، با توجه به اینکه تاکی‌کاردی یکی از عوارض شناخته شده قلبی ناشی از تجویز سیانید می‌باشد (۲۱)، به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر نیز تعداد بالاتر ضربانات قلبی در گروه تست به همین علت باشد.

به طور کلی در مطالعه حاضر، با وجود عدم تفاوت معنادار در میزان جریان مایع کرونر، وزن قلب‌ها و پارامترهای عملکردی قلب در مرحله ابتدایی آزمایش، حفظ مناسب‌تر عملکرد قلبی در طول دوره‌های ایسکمی و بازگشت پرفیوژن در گروه تست نشان‌دهنده درجاتی از تطابق در این شرایط می‌باشد که احتمالاً از طریق تأثیر سیانید در مکانیسم‌های متابولیک داخل سلولی ایجاد شده است. در مجموع

بازگشت پرفیوژن متعاقب آن، این پارامترها که معرف عملکرد انقباضی قلب می‌باشند، در گروه تست به طور معناداری در وضعیت بهتری نسبت به گروه کنترل قرار داشتند. به عبارت دیگر گروهی که مقادیر اندکی سیانید مطابق پروتکل مذکور دریافت نموده‌اند، وضعیت مناسب‌تری از نظر حفظ فشار بطن چپ و قابلیت انقباضی آن در دوره ایسکمی و پرفیوژن متعاقب آن از خود نشان داده‌اند. این یافته‌ها بیانگر پاسخ بهتر قلبی در این شرایط و احتمالاً وقوع درجاتی از سازگاری در قلب‌های گروه دریافت‌کننده سیانید می‌باشد. این نکته در سایر مطالعات نیز نشان داده شده که اگر چه قلب به عنوان یک عضو فعال متابولیک، به حملات حاد هیپوکسی بسیار حساس است، اما با ایجاد تطابق می‌تواند دوره‌های طولانی کمبود اکسیژن را تحمل کند (۳). همچنین این واقعیت مشخص شده است که قلب تطابق یافته می‌تواند با حفظ سطح برون‌ده، اکسیژن کمتری را مصرف نماید. به عبارت دیگر در طی تطابق بهره‌برداری از اکسیژن برای عملکرد انقباضی مؤثرتر می‌گردد (۴).

از جمله مکانیسم‌های پیشنهادی در این خصوص که توسط Chandel و همکاران ارائه شده بدین ترتیب است که توانایی مهار فعالیت متابولیک و مصرف ATP در ضمن هیپوکسی، می‌تواند منجر به مقاومت بیشتر سلول‌ها در برابر فشارهای ناشی از هیپوکسی شدیدتر گردد. این تطابق هیپوکسیک احتمالاً ناشی از مهار نسبی انتقال الکترون در سطح میتوکندری است که به واسطه تأثیرات تنظیم‌کننده اکسیژن مولکولی بر آنزیم‌های کاتالیتیک سیستم انتقال الکترون انجام می‌شود. آنزیم سیتوکروم C

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از سرکارخانمها دکتر مریم الماسی، دکتر ثمینا رضوانی، دکتر بهیه مرادی و دکتر روناک نعلینی که در انجام دادن مراحل مقدماتی این پروژه ما را یاری دادند، صمیمانه قدردانی به عمل می آید.

این مطالعه نشان داد که سیانید می تواند به عنوان عاملی مناسب برای القای مقاوم سازی نسبت به ایسکمی در قلب مطرح باشد. با توجه به اهمیت موضوع و مصارف احتمالی بالینی آن و همچنین برای مشخص شدن دقیق مکانیسم های سلولی و مولکولی در این باره مطالعات تکمیلی پیشنهاد می گردد.

References:

1. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease: In: Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York : McGraw-Hill; 2001, P. 1399-1410.
2. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease: In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001, P. 1272-1363.
3. Rumsey WL, Abbott B, Bertelsen D, et al. Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart. Am J Physiol 1999; 276: H71-H80.
4. Meerson FZ. Adaptation, stress and prophylaxis. Sprige-verlage; 1984, P. 2.
5. de Albuquerque CP, Gerstenblith G, Weiss RG. Importance of metabolic inhibition and cellular PH in mediating preconditioning contractile and metabolic effects in rat hearts. Circ Res 1994, 74: 139-150.
6. Finegan BA, Lopaschuk GD, Gandhi M, Clanachan AS. Ischemic preconditioning inhibits glycolysis and proton production in isolated working rat hearts. Am J Physiol 1995; 269:H1767-H1775.
7. Eaton P, Fuller W, Bell JR, Shattock MJ, Alpha B. Crystallin translocation and phosphorylation: signal transduction pathways and preconditioning in the isolated rat heart . J Mol Cell cardiol 2001, 33(9):1659-71.
8. Karck M, Tanaka S, Bolling SF, et al. Myocardial protection by ischemic preconditioning and delta opioid receptor activation in the isolated working rat heart. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122(5):986-92.

9. Hall AH, Rumack BH. Cyanide and related compounds: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998, P.899-905.
10. Wolf DH. Essential of general organic and biological chemistry. 1st, New York McGraw1986, P.432.
11. Smith EL. Principles of biochemistry, general aspects. 7th ed. New York, McGraw Hill; 1983, P. 340.
12. Delwin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlation. 2nd, New York, A Wiley Medical pub, John Wiley and Sons; 1986, P. 252.
13. Haddad LM, LEE RF. Toxic marine life: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester If, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998,P.387.
14. Mack CP, Brosamer KM, Schlafer M. Ultrastructural demonstration of peroxidative activity and peroxidation in ischemic and ischemic reperfused rabbit hearts. Cardiovasc Res 1993; 27(3):371-6.
15. Kurz RW, Mohabir R, Ren XL, Franz MR. Ischemia induced alternans of action potential duration in the intact heart: dependence on coronary flow: preload and cycle length. Eur Heart J 1993; 14(10): 1410-20.
16. Liu XK, Tosaki A, Engleman RM, Das DK. Salicylate reduces ventricular dysfunction and arrhythmias during reperfusion in isolated rat hearts. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19(2):209-15.
17. Petty MA, Grisar JM, De Jong W. Protective effects of an alpha tocopherol analogue against myocardial reperfusion injury in rats. Eur J Pharmacol 1992; 210 (1):85-90 .
18. Chandel N, Budinger GRS, Kemp RA, Schumacker PT. Inhibition of cytochrome-C oxidase activity during prolonged hypoxia. Am J Physiol 1995; L918-925.
19. Light PE, Kanji HD, Fox JE, French RS. Distinct myoprotective roles of cardiac sarcolemmal and mitochondrial KATP channels during metabolic inhibition and recovery. FASEB J 2001 Dec. 15(14):2586-94.
20. Wu S, Li HY, Wong TM. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocyte: involvement of kappa-opioid receptor. Circ Res 1999 Jun 25; 84(12):1388-95.
21. Benowitz NL, Goldschlager N. Cardiac disturbances: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester IF. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998, P. 90-119.