• **مقاله تحقیقی**

بررسی تأثیر محرومیت از خواب بر عملکرد قلبی و پاسخ‌دهی قلب به آسیب ناشی از ایسکمی– پرفیوژن مجدد در موش‌های صحرایی نر

سجاد جدی[1]، جلال زمان[1]، *امیر نظامی اصل[2]، اصغر قاسمی[1]

چکیده

مقدمه: بین محرومیت خواب و بیماریهای قلبی عروقی ارتباط وجود دارد. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر محرومیت خواب بر عملکرد قلبی و پاسخ‌دهی قلب به آسیب ناشی از ایسکمی– پرفیوژن مجدد (IR) در موش‌های صحرایی نر بود.

روش بررسی: موش‌های صحرایی نر ویستار به ۲ گروه کنترل و محرومیت خواب (به مدت ۴ روز با مدل سکو) تقسیم شدند (۸ رت در هر گروه). قلب حیوانات با دستگاه لانگندرف به مدت ۳۰ دقیقه ایسکمی گلوبال و ۴۵ دقیقه پرفیوژن مجدد دریافت کردند. متغیرهای همودینامیکی بطن چپ شامل فشار انتهای دیاستولی، اختلاف فشار سیستولی با دیاستولی، قدرت انقباضی و همچنین تعداد ضربان قلب در طول مطالعه اندازه‌گیری شدند. در انتهای IR متابولیت‌های اکسید نیتریک (NO) قلبی و در ابتدای پرفیوژن سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) مایع کرونری اندازه‌گیری گردیدند.

یافته‌ها: در گروه محرومیت از خواب سطح پایه فشار انتهای دیاستولی (۱۹٪)، حداکثر قدرت انقباضی در واحد زمان (۱۸٪) و حداقل قدرت انقباضی در واحد زمان (۲۱٪) کمتر و تعداد ضربان قلب (۳۲٪) بیشتر از گروه کنترل بود ($p<0/05$). بعد از ایسکمی قلب در گروه با محرومیت خواب، افزایش ضربان قلب همراه با کاهش بازگشت عملکرد همودینامیکی مشاهده شد. همچنین سطح NO در قلب و مقادیر LDH و CK-MB در مایع کرونری بعد از ایسکمی در گروه محرومیت خواب به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: قلب موش‌های صحرایی با محرومیت خواب دارای عملکرد قلبی پایه ضعیف‌تری بوده و نیز مقاومت کمتری به آسیب ناشی از IR دارند که می‌تواند به علت افزایش تولید NO در قلب بعد از ایسکمی باشد.

کلمات کلیدی: محرومیت خواب، آسیب ایسکمی پرفیوژن مجدد، موش صحرایی

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال هفدهم، شماره اول، بهار ۱۳۹۴، مسلسل ۵۰)

تاریخ دریافت:۹۳/۱۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۴

۱. تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد و مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم

۲–استادیار، تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده طب هوافضا و زیرسطحی (*مؤلف مسئول)

مقدمه

خواب که بیشتر از یک سوم زندگی را شامل می‌شود یکی از نیازهای فیزیولوژیک انسان به‌صورت تکرار شونده و منظم است و نقش تنظیم کننده در عملکرد قلب در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد. محرومیت از خواب یکی از عوارض جدی شب کاری و جت لگ بوده و می‌تواند موجب افزایش فشار خون، دیابت، ایسکمی قلبی و مرگ ناشی از بیماریهای کرونری قلب گردد [۳-۱].

بیماری‌های ایسکمیک قلب بیماریهایی هستند که توسط بسته شدن ترومبوتیک کامل عروق کرونر و به دنبال ایسکمی ایجاد می‌شوند و یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشند [۴، ۵]. پرفیوژن مجدد قلب، راه نجات قلب ایسکمیک از مرگ می‌باشد. با این حال پرفیوژن مجدد خالی از خطر نبوده و به‌طور بالقوه موجب افزایش آسیب قلبی علاوه بر آسیب ایسکمی می‌گردد که به آن آسیب پرفیوژن مجدد گفته می‌شود و به مجموع این دو آسیب، آسیب ایسکمی- پرفیوژن مجدد (IR) گفته می‌شود [۶، ۷].

اکسید نیتریک (NO) در قلب توسط آنزیم‌های نیتریک اکساید سنتاز ساخته می‌شود و دارای نقش حیاتی در تنظیم عملکرد قلب در شرایط پایه می‌باشد. ایسکمی قلب موجب افزایش تولید NO می‌شود و ممکن است در آسیب ایجاد شده توسط IR دارای نقش اساسی باشد [۸، ۹].

با وجود مطالعات مختلف در ارتباط با اثرات عوامل خطر مختلف روی عملکرد قلبی و پاسخ به ایسکمی-پرفیوژن مجدد قلب، مطالعات در مورد اثرات محرومیت از خواب در این زمینه محدود است. نظر به اهمیت خواب و تأثیر آن بر فعالیت‌های قلبی و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در مورد تغییرات محتوی NO در شرایط ایسکمی و محرومیت از خواب گزارش نشده است، هدف این مطالعه بررسی تأثیر محرومیت از خواب بر فعالیت قلب‌های جدا شده و میزان پاسخ‌دهی آنها به ایسکمی در موش‌های صحرایی نر می‌باشد. همچنین محتوی NO به دنبال آسیب IR در قلب‌ها اندازه‌گیری شد.

روش بررسی

موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار در حیوان‌خانه‌ی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و در دمای ۲±۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. استانداردهای لازم اخلاقی در مورد روش کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. حیوانات به ۲ گروه تقسیم شدند (تعداد=۸): (۱) گروه کنترل (۲) گروه محرومیت از خواب.

برای ایجاد مدل محرومیت از خواب از روش سَکو یا Disk over water با کمی تغییراستفاده گردید. در این مدل موش صحرایی می‌تواند به خواب Non-REM برود ولی در موقع خواب REM عضلات گردن شل شده و موش با آب برخورد می‌کند که موجب بیداری آن می‌گردد. محرومیت از خواب به مدت ۴ روز اعمال گردید [۱۰].

گروه‌های مورد آزمایش به‌صورت داخل صفاقی با کتامین (۵۰mg/kg) و زایلازین (۱۰mg/kg) بیهوش شده و قلب آنها توسط جراحی سریعاً از بدن جدا شد و به دستگاه قلب ایزوله لانگندرف با فشار ثابت انتقال داده شد. سپس بالون داخل بطنی متصل به کانول مخصوص اندازه‌گیری فشارهای بطنی از طریق دریچه‌ی میترال به آرامی وارد بطن چپ شد و از طریق کانول آن که متصل به ترانسدیوسر فشار است به آمپلی فایر مربوطه متصل گردید. شاخص‌های همودینامیک قلب به سیستم پاورلب جهت ثبت، ذخیره و پردازش اطلاعات فرستاده می‌شود بدین وسیله فاکتورهای همودینامیکی بطن چپ و ضربان قلب ثبت شدند. این فاکتورها شامل LVDP[1] (از تفاضل فشار سیستولی بطن چپ از فشار دیاستولی بطن چپ حاصل می‌شود و نشان دهنده فشار ایجاد شده در بطن

1. Left Ventricular Developed Pressure

چپ در زمان سیستول می‌باشد)، LVEDP[1] (فشار انتهای دیاستولی بطن چپ می‌باشد که شاخصی برای مشخص کردن میزان سفتی قلب در زمان ایسکمی و بعد از آن است و هر چه این سفتی بیشتر باشد نشان دهنده آسیب بیشتر توسط قلب است)، ±dp/dt (نشان دهنده سرعت انقباض و شل شدن قلبی بوده و شاخصی از قدرت انقباضی قلب است) و تعداد ضربان قلب (HR) می‌باشند. برای ایجاد ایسکمی، ایسکمی گلوبال داده می‌شود که در این مدل ایسکمی کل جریان ورودی به قلب بسته می‌شود. قبل از گرفتن ثبت اولیه و انجام هر آزمایشی بر روی قلب ایزوله در تمامی گروه‌های مورد مطالعه به شرح زیر، حدود ۲۰ دقیقه جهت تثبیت فعالیت‌های قلبی درنظر گرفته شد. سپس یک ثبت پایه از تمامی پارامترهای همودینامیکی و تعداد ضربان قلب گرفته شد. دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه و پرفیوژن مجدد ۴۵ دقیقه اعمال گردید. در انتهای پرفیوژن مجدد، قلب از دستگاه جداشده و برای اندازه‌گیری NO مورد استفاده قرار گرفت. همچنین مایع کرونری در شروع پرفیوژن مجدد جمع‌آوری شد و برای اندازه‌گیری کراتین کیناز (CK-MB) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) مورد استفاده قرار گرفت.

برای اندازه‌گیری NO از روش گریس[2] استفاده شد [۱۱]. ۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر سولفات روی[3] جهت پروتئین‌زدایی به نمونه‌های قلبی هموژن شده اضافه شد و پس از مخلوط کردن به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور سانتریفوژ شدند. سپس به ۱۰۰ میکرولیتر از محلول بالایی، ۱۰۰ میکرولیتر وانادیوم کلرید III[4] (۸ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) اضافه شد تا نیترات را به نیتریت احیا کند. سپس ۵۰ میکرولیتر سولفانیل آمید[5] (۲٪) و ۵۰ میکرولیتر اتیلین دی آمید دی هیدروکلرید[6] (۰/۱٪) به محول اضافه گردید و ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد. رنگ به‌دست آمده در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده شد و با استفاده از منحنی استاندارد (۰ تا ۱۰۰ میکرومولار نیترات سدیم) غلظت نمونه‌ها محاسبه شد.

برای اندازه‌گیری سطح CK-MB و LDH در مایع کرونری، نمونه‌ی کرونری در ۱۰ دقیقه اول پرفیوژن مجدد از قلب ایزوله شده گرفته شد [۱۲]. CK-MB سرم با روش رنگ سنجی شیمیایی اندازه‌گیری و برحسب واحد در لیتر بیان شد؛ حساسیت این روش ۱ واحد در لیتر است (کیت رنگ سنجی CK-MB، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران). LDH سرم با روش رنگ سنجی آنزیمی اندازه‌گیری و برحسب واحد در لیتر بیان شد؛ حساسیت این روش ۵ واحد در لیتر است (کیت رنگ سنجیLDH، شرکت پارس آزمون، تهران، ایران).

تمامی نتایج حاصل از مطالعه حاضر به صورت میانگین ±انحراف معیار گزارش شده‌اند. برای تجزیه و تحلیل آماری از برنامه نرم افزار آماری SPSS 20 استفاده گردیده است. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای همودینامیکی قلب ایزوله در بین گروه‌های مختلف از روش آماری آنالیز-واریانس دو طرفه[7] و به‌دنبال آن در صورت معنی‌دار بودن اختلاف میانگین‌ها از توکی به‌عنوان آزمون تعقیبی استفاده شده است. برای آنالیز نتایج مربوط به تغییرات NO قلب و نیز اندازه‌گیری CK-MB و LDH مایع کرونری در بین گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه[8] و در صورت معنی‌دار بودن اختلاف میانگین‌ها از توکی به‌عنوان آزمون تعقیبی استفاده شده است. سطح معنی‌داری در کلیه موارد $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

نتایج حاصل از ثبت پارامترهای همودینامیکی LVEDP، LVDP، ±dp/dt و همچنین HR در دوره تثبیت، در بین گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

1. Left ventricular end-diastolic pressure
2. Griess
3. Zinc sulfate
4. Vanadium (III) chloride
5. Sulfanilamide
6. N-1-(naphthyl) ethylenediamine
7. Two way ANOVA
8. One way ANOVA

جدول ۱- متغیرهای همودینامیکی در گروه‌های مطالعه در حالت تثبیت

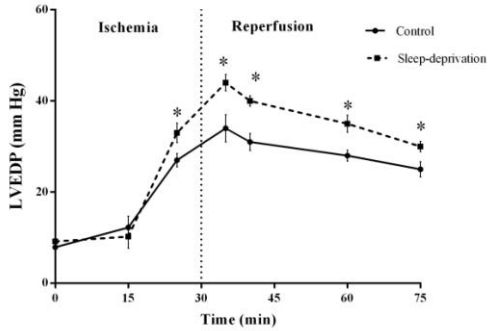
	LVDP	HR	max dp.dt	min dp.dt
گروه کنترل	۹۳±۴	۲۶۲±۱۱	۲۸۹۷±۷۵	۲۵۵۵±۲۲۷
گروه محرومیت از خواب	۷۵±۳*	۳۴۷±۱۹*	۲۳۶۷±۲۲۲*	۱۷۸۸±۱۰۵*

LVDP: فشار ایجاد شده توسط بطن چپ، dp/dt±: میزان قدرت انقباض بطن چپ

مقادیر به صورت میانگین± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (p<۰/۰۵).

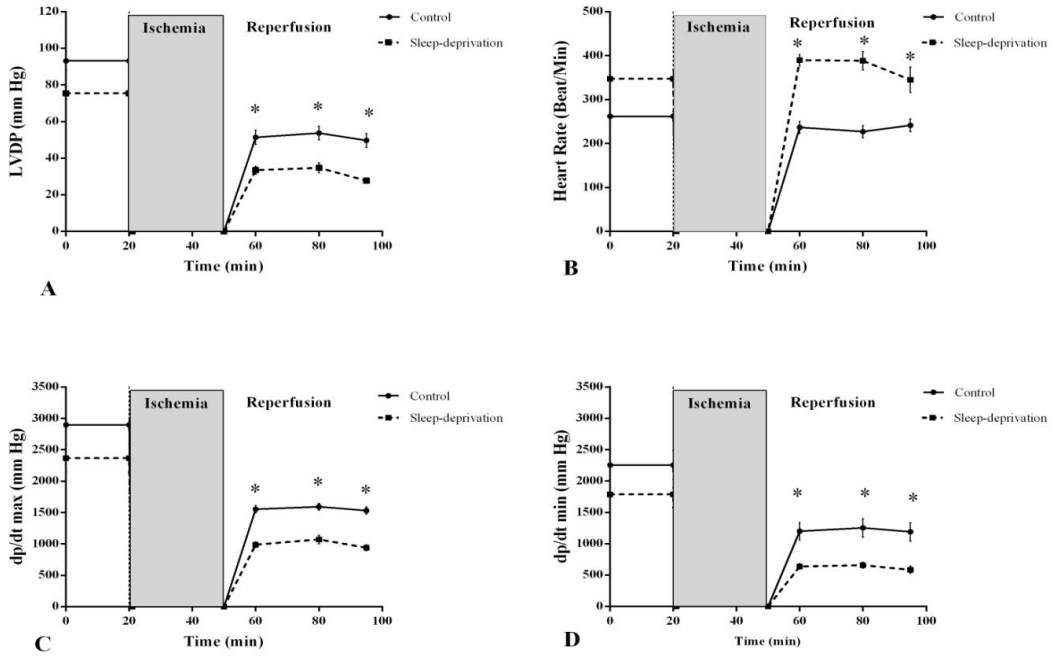
همان‌طور که مشاهده می‌شود در دوره تثبیت، گروه با محرومیت خواب کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۵) در LVDP وdp/dt± و افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۵) در HR نسبت به گروه کنترل نشان داد. زمانی‌که ایسکمی گلوبال از طریق متوقف کردن جریان کرونری ایجاد شد LVDP و HR قلب ایزوله در تمامی گروه‌ها سریعاً کاهش یافته و به‌طور کامل متوقف شدند. در طول ایسکمی افزایش پیشرونده در LVEDP در دو گروه مشاهده گردید با این تفاوت که در گروه اختلال خواب نسبت به گروه کنترل افزایش بیشتری مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار ۱). در دوره پرفیوژن مجدد میزان بازگشت LVDP، dp/dt± در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵)



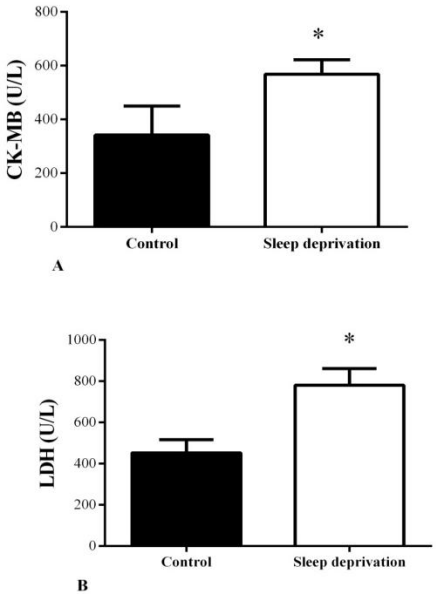
نمودار ۱- میزان تغییرات فشار انتهای دیاستولی بطن چپ (LVEDP) در طول پرفیوژن مجدد در گروه‌های مورد مطالعه

محرومیت از خواب موجب تاکیکاردی در ابتدای دوره پرفیوژن مجدد گردید (p<۰/۰۵). (نمودار ۲).

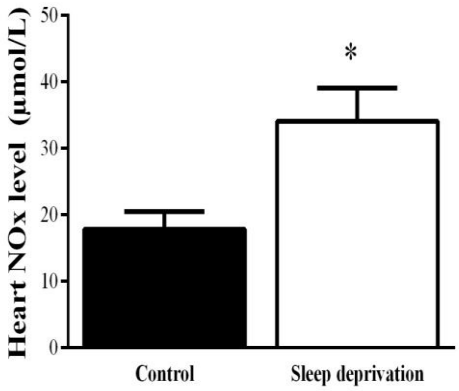
در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل سطح LDH و CK-MB در مایع کرونری بالاتر بود (p<۰/۰۵) (نمودار ۳). همچنین میزان NO در قلب گروه محرومیت از خواب به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۵). (نمودار ۴).



نمودار ۲- تأثیر محرومیت از خواب بر روی متغیرهای همودینامیکی (LVDP، dp/dt± و Heart rate) در زمان پرفیوژن مجدد



نمودار۳- تأثیر محرومیت از خواب بر میزان آزاد شدن کراتین کیناز قلبی(CK-MB) و لاکتات دهیدروژناز قلبی (LDH) در مایع کرونری آزاد شده از قلب در گروه‌های مورد مطالعه



نمودار ٤- تأثیر اختلال خواب برروی میزان متابولیت‌های NO قلب در گروه‌های مورد مطالعه

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد که موش‌های صحرایی با محرومیت خواب به مدت ۹۶ ساعت دارای عملکرد قلبی پایه ضعیف‌تر بوده و نیز مقاومت کمتری به آسیب ناشی از IR دارند که با افزایش سطح CK-MB و LDH در مایع کرونری و کاهش فعالیت همودینامیکی قلب نشان داده شد که می‌تواند به علت افزایش NO در قلب در طول ایسکمی و بعد از آن باشد.

سطح پایه فعالیت‌های همودینامیکی در این مطالعه در گروه محرومیت از خواب پایین‌تر از گروه کنترل بود که نشان دهنده اثر تضعیف کننده محرومیت از خواب بر عملکرد طبیعی قلب می‌باشد. با وجود نبودن مطالعه در این زمینه، نتایج مطالعات مختلف بررسی تأثیر محرومیت از خواب و بیماریهای قلبی عروقی نتایج مشابهی ارائه می‌دهند. به‌طوری که در مطالعه کوهورت صورت گرفته در شیکاگو[1]، مشخص شده است که محرومیت از خواب (به خواب زیر ۶ ساعت گفته می‌شود و توسط خود افراد گزارش شده است) موجب افزایش کلسیفیکاسیون عروق کرونری و افزایش مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی بعد از ۵ سال پیگیری شده است [۱۳]. این نتایج در مطالعه بر روی جمعیت آلمان نیز تأیید شده است به‌طوری که گزارش شده هم محرومیت از خواب و هم خواب اضافی (به خواب بیشتر از ۹ ساعت گفته می‌شود) موجب افزایش خطر آترواسکلروز می‌گردد [۱۴]. در یک مطالعه مروری سیستماتیک و متاآنالیز انجام شده نیز گزارش شده است که هم خواب زیاد و هم خواب کم (خواب طبیعی حدود ۷-۸ ساعت می‌باشد) موجب افزایش خطر ایجاد بیماریهای قلبی عروقی و بروز سکته می‌گردد [۱۵]. این مطالعه نشان داد که عوامل خطر قلبی عروقی مثل کلیسفیکاسیون عروق کرونری، پرفشاری خون، چاقی، دیابت نوع ۲، اختلال در متابولیسم گلوکز و اختلال در متابولیسم چربی با محرومیت از خواب در ارتباط است.

مکانیسمی که به‌وسیله آن محرومیت از خواب موجب بیماریهای قلبی عروقی می‌گردد به‌طور کامل مشخص نیست [۱۵]. ولی مشخص شده است که تغییر در سطح ترشح لپتین و گرلین به‌دنبال محرومیت از خواب موجب افزایش اشتها می‌گردد که به‌دنبال آن ورودی کالری افزایش و مصرف انرژی

1. CARDIA study

کاهش می‌یابد که موجب تسهیل در چاقی می‌گردد و در نتیجه موجب اختلال در تنظیم قند خون و افزایش خطر بیماریهای قلبی عروقی می‌گردد [۱۶]. همچنین افزایش هورمون کورتیزول و تغییر در ترشح هورمون رشد نیز می‌تواند در این ارتباط مؤثر باشد [۱۷، ۱۸]. مشخص شده است که خواب کم موجب افزایش التهاب نیز می‌گردد که با افزایش بیماریهای قلبی عروقی در ارتباط است [۱۷، ۱۹، ۲۰].

در این مطالعه نشان داده شد که تعداد ضربان قلب در دوره تثبیت و نیز در شروع پرفیوژن مجدد در گروه محرومیت از خواب بالاتر از گروه کنترل بود که موافق با نتایج به‌دست آمده در مطالعات قبلی می‌باشد که گزارش کرده‌اند محرومیت از خواب موجب افزایش تعداد ضربان قلب شده و قلب را مستعد به آریتمی بطنی می‌کند. مکانیسم دقیقی که محرومیت از خواب موجب تاکیکاردی می‌شود به‌طور واضح مشخص نشده است. یکی از دلایل عمده افزایش ضربان قلب مربوط به مدل ایجاد محرومیت از خواب می‌شود که موجب ایجاد استرس در موش‌ها می‌گردد. مشخص شده است که اختلال خواب موجب افزایش استرس به وسیله افزایش غلظت هورمون کورتیزول می‌گردد و نیز بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال هم مؤثر است که می‌تواند بر تعداد ضربان قلب مؤثر باشد [۱۰، ۲۳-۲۱].

در تحقیق حاضر، سطح CK و LDH در مایع کرونری به‌طور معنی‌داری در گروه محرومیت از خواب نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. میزان آزاد شدن LDH و CK به‌عنوان شاخصی برای تمامیت غشایی و آسیب سلولی به‌کار برده می‌شود [۲۴] و افزایش آن بیانگر میزان نکروز سلولی است [۲۵]. هم ایسکمی و هم پرفیوژن مجدد باعث ایجاد سفتی عضله در قلب می‌شوند که منجر به نکروز بافتی می‌گردند [۲۶]. سلول‌هایی که دچار سفتی می‌شوند با تحت فشار قرار دادن سلول‌های مجاور، باعث از هم پاشیدن آنها می‌شوند و بدین طریق، پیشرفت انقباض باعث گسترش نکروز می‌گردد [۲۶]. در این مطالعه، چون حجم بالون داخل بطن چپ در طول ایسکمی و پرفیوژن مجدد در حین انجام آزمایش ثابت بود، افزایش فشار انتهای دیاستولی منعکس کننده‌ی افزایش در میزان سفتی و سختی دیواره بطن چپ یا انقباض بطنی است [۲۷].

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که محرومیت از خواب موجب افزایش تولید NO در قلب بعد از ایسکمی می‌شود. در پژوهش‌های متعددی ارتباط سطح سرمی NO با بیماریهای قلبی عروقی نشان داده شده است. مشخص شده است که NO برای عملکرد طبیعی قلب ضروری است و کاهش آن موجب بیماریهای مختلف می‌گردد. با این حال نقش NO در شرایط ایسکمی قلبی به‌طور کامل مشخص نشده و نتایج متناقض است. مشخص شده است که اگر NO در غلظت‌های فیزیولوژیک وجود داشته باشد موجب حفاظت از قلب از ایسکمی می‌گردد ولی اگر به مقدار زیاد تولید شود می‌تواند با رادیکال‌های آزاد تولید شده در شرایط بیماری مثل آسیب IR واکنش نشان داده و تولید پراکسی نیتریت می‌کند که باعث القا آپوپتوز می‌گردد. همچنین مشخص شده است که این واکنش همچنین موجب کاهش NO و بدنبال آن کاهش عملکرد فیزیولوژیک NO می‌شود [۸، ۹].

بنابراین قلب موشهای صحرایی با محرومیت خواب دارای عملکرد قلبی پایه ضعیف تری بوده و نیز مقاومت کمتری به آسیب ناشی از IR دارند که می‌تواند به علت افزایش تولید NO در قلب بعد از ایسکمی باشد.

References

1. Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. Sleep. 2010;33(8):1037-1042.
2. Grandner MA, Patel NP, Gehrman PR, Perlis ML, Pack AI. Problems associated with short sleep: bridging the gap between laboratory and epidemiological studies. Sleep medicine reviews. 2010;14(4):239-247.
3. Knutsson A. Health disorders of shift workers. Occupational medicine. 2003;53(2):103-108.
4. Liem DA, Honda HM, Zhang J, Woo D, Ping P. Past and present course of cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. Journal of applied physiology. 2007;103(6):2129-2136.
5. Yin X, Zheng Y, Zhai X, Zhao X, Cai L. Diabetic inhibition of preconditioning- and postconditioning-mediated myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. Experimental diabetes research. 2012;2012:198048.
6. van Domburg RT, Sonnenschein K, Nieuwlaat R, Kamp O, Storm CJ, Bax JJ, et al. Sustained benefit 20 years after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46(1):15-20.
7. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Jiang R, Zatta AJ, Dobson GP. Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. Journal of applied physiology. 2007;103(4):1441-1448.
8. Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effects of ischemic postconditioning on the hemodynamic parameters and heart nitric oxide levels of hypothyroid rats. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2015;104(2):136-143.
9. Zaman J, Jeddi S, Ghasemi A. The effects of ischemic postconditioning on myocardial function and nitric oxide metabolites following ischemia-reperfusion in hyperthyroid rats. The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology. 2014;18(6):481-487.
10. Arthaud S, Varin C, Gay N, Libourel PA, Chauveau F, Fort P, et al. Paradoxical (REM) sleep deprivation in mice using the small-platforms-over-water method: polysomnographic analyses and melanin-concentrating hormone and hypocretin/orexin neuronal activation before, during and after deprivation. Journal of sleep research. 2015;24(3):309-319.
11. Ghasemi A, Zahediasl S. Preanalytical and analytical considerations for measuring nitric oxide metabolites in serum or plasma using the Griess method. Clinical laboratory. 2012;58(7-8):615-624.
12. Amani M, Jeddi S, Ahmadiasl N, Usefzade N, Zaman J. Effect of HEMADO on Level of CK-MB and LDH Enzymes after Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart. BioImpacts : BI. 2013;3(2):101-104.
13. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. Jama. 2008;300(24):2859-2866.
14. Wolff B, Volzke H, Schwahn C, Robinson D, Kessler C, John U. Relation of self-reported sleep duration with carotid intima-media thickness in a general population sample. Atherosclerosis. 2008;196(2):727-732.
15. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. European heart journal. 2011;32(12):1484-1492.
16. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS medicine. 2004;1(3):e62.
17. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Annals of internal medicine. 2004;141(11):846-850.
18. Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation. Essential psychopharmacology. 2005;6(6):341-347.
19. Miller MA, Cappuccio FP. Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. Current vascular pharmacology. 2007;5(2):93-102.
20. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. Journal of applied physiology. 2005;99(5):2008-2019.
21. Almeida FR, Perry JC, Futuro-Neto HA, Almeida VR, Sebastiao RM, Andersen ML, et al. Cardiovascular function alterations induced by acute paradoxical sleep deprivation in rats. Clinical and experimental hypertension. 2014;36(8):567-571.
22. Sgoifo A, Buwalda B, Roos M, Costoli T, Merati G, Meerlo P. Effects of sleep deprivation on cardiac autonomic and pituitary-adrenocortical stress reactivity in rats. Psychoneuroendocrinology. 2006;31(2):197-208.
23. Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. Journal of sleep research. 2005;14(1):83-90.
24. Downey JM, Cohen MV. Free radicals in the heart: friend or foe? Expert review of cardiovascular therapy. 2008;6(5):589-591.
25. Rossoni G, Manfredi B, Civelli M, Berti F, Razzetti R. Combined simvastatin-manidipine protect against ischemia-reperfusion injury in isolated hearts from normocholesterolemic rats. European journal of pharmacology. 2008;587(1-3):224-230.
26. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. International journal of cardiology. 2005;100(2):179-190.
27. Ko SH, Yu CW, Lee SK, Choe H, Chung MJ, Kwak YG, et al. Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. Anesthesia and analgesia. 1997;85(4):719-724.

The effect of sleep deprivation on cardiac function and tolerance to ischemia-reperfusion injury in male rats

Jeddi S[1], Zaman J[1], *Nezami-Asl A[2], Ghasemi A[1]

Abstract

Background: Studies investigating the relationship between sleep deprivation (SD) and the risk of coronary disease are scant. The aim of this study was therefore to determine the effect of SD on basal hemodynamic functions and tolerance to myocardial ischemia reperfusion (IR) injury in male rats.

Materials and methods: Male Wistar rats were divided into control and SD groups (n=8/group). Sleep deprivation was induced by flower pot model for 4 days. Isolated hearts were perfused with Langendorff setup and exposed to 30 minutes of global ischemia followed by 45 minutes of reperfusion in both groups. Left ventricular developed pressure (LVDP), heart rate (HR), and peak rates of positive and negative changes in left ventricular pressure (±dp/dt) were measured at baseline and after IR. Heart NOx level, and coronary flow CK-MB and LDH were measured after IR.

Results: In the SD group, the baseline levels of LVDP (19%), + dp/dt (18%), and - dp/dt (21%), were significantly ($p<0.05$) lower and HR was significantly higher (32%), compared to the controls. After ischemia, hearts from SD group, displayed a significant increase in HR together with a low hemodynamic function recovery compared to the controls. In SD groups, NOx level in heart and coronary flow CK-MB and LDH were significantly higher after IR.

Conclusion: Hearts from SD rats had less basal cardiac function and less tolerance to IR injury compared to control, which may be due to increase in NOx production after IR.

Keywords: Sleep Deprivation, Ischemia-Reperfusion Injury, Wistar Rats

1. Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Assistant professor, Aerospace and Subaquatic Medicine Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(*Corresponding author)