

Atriyal natriüretik peptid infüzyonunun izole sıçan kalbinde iskemi sonrası oluşturduğu hemodinamik değişikliklerde egzersizin rolü*

Selma Arzu Vardar¹, Orkide Palabıyık², Tülin Yalta³, Serap Topçu Özen¹, Zuhale Guksu¹,
Ruhan Topuz⁴, Çetin Hakan Karadağ⁴

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Fizyoloji, ²Biyofizik, ³Patoloji ve ⁴Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalları, Edirne

Amaç: Bu çalışmada düşük akımlı iskemi sonrası reperfüzyon döneminde atriyal natriüretik peptid (ANP) uygulamasının sol ventrikül hemodinamik yanıtına etkisi ve bu etkide egzersizin rolü araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Çalışmada yer alan tüm sıçanlara 60 dakika düşük akımlı iskemi ve takiben 120 dk reperfüzyon uygulandı. Egzersiz (E) gruplarına ardışık olarak beş gün süreyle yürüyüş egzersizini takiben iskemi ve reperfüzyon uygulandı. Reperfüzyonun ilk 15 dakikasında 0.1 µM/L ANP infüzyonu yapılan iki grup; ANP (n=6) ve Egzersiz-ANP (n=6) gruplarını oluşturdu. Tüm gruplarda sol ventrikül gelişim basıncı (SVGB), maksimum ve minimum sol ventrikül basınç değişim oranları (+dP/dt and -dP/dt) kaydedildi. **Bulgular:** Kontrol (K), E, ANP ve E-ANP gruplarının SVGB, +dP/dt, -dP/dt ve kalp hızı değerleri iskemi öncesinde ve iskemi sonrası reperfüzyonun 1, 60 ve 120. dakikalarında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi. Benzer şekilde infarkt alanlarının yüzde değerleri karşılaştırıldığında dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. **Sonuç:** Kısa süreli yoğun egzersiz, reperfüzyon döneminde ANP uygulamasına bağlı kardiyak kontraktilitede oluşan değişimleri etkilememektedir.

Anahtar sözcükler: Egzersiz, atriyal natriüretik peptid, iskemi, reperfüzyon, kalp

The role of exercise on the hemodynamic alterations which was occur following infusion of atrial natriuretic peptid after ischemia in isolated perfused rat heart

Objectives: The effect of atrial natriuretic peptide (ANP) infusion on left ventricle hemodynamic responses following low flow ischemia and the role of exercise in this effect were investigated in this study. **Material and methods:** All rats were applied low flow ischemia during 60 minutes and reperfusion during 120 minutes. Ischemia and reperfusion were applied for Exercise (E) groups throughout five consecutive days following Walking exercise. Two groups which were applied 0.1 µM/L ANP at the first 15 minutes of exercise constituted ANP (n=6) and Exercise-ANP (n=6) groups. Left ventricle developed pressure (LVDP), maximum-minimum rates of change in left ventricular pressure (+dP/dtmax and -dP/dt) were recorded in all groups. **Results:** When SVGB, +dP/dt, -dP/dt and heart rate values of LVDP, dP/dtmax and dP/dtmin were compared before ischemia and after at 1st, 60th and 120th minutes of reperfusion a statistically significant difference was not observed among groups. Similarly, when percent values of infarct areas were compared a statistically significant difference was not found among four groups. **Conclusion:** Short duration and intense exercise may not affect the alterations occurred at cardiac contractility resulted from ANP application in reperfusion period.

Keywords: Exercise, atrial natriuretic peptide, ischemia, reperfusion, heart

*23. Ulusal Biyofizik Kongresi, Edirne 2011'de sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Giriş

Kalp atriyumuna ait miyokardiyal hücrelerde sentez edilen bir hormon olan atriyal natriüretik peptid (ANP), natriüretik peptid ailesini oluşturan peptidlerden biridir.

Yazışma Adresi:

Selma Arzu Vardar
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne

E-posta: arzuwardar22@hotmail.com

Natriüretik peptidler başlıca etkilerini diüretik, natriüretik, vazodilatör rol oynayarak gösterir. Son yıllardaki bulgulara göre, ANP'nin anti-iskemik etkili olduğu da gösterilmiş, iskemi ve reperfüzyon durumunda infarkt alanını küçülttüğü belirtilmiştir (1-3). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, anjina pectoris yakınması olan 14 hastada egzersize bağlı iskemik miyokardiyal değişikliklerde ANP'nin etkisi incelenmiştir. ANP'nin miyokardiyal iske-miyi azalttığı saptanmıştır (4). Bu azalmada ANP etkisine bağlı vasküler dilatasyonun rol oynayabileceği düşünül-

müştür.

ANP'nin hücresele düzeydeki anti-iskemik etki mekanizmasının, cGMP'yi uyararak ve bu yolak üzerinden ATP duyarlı K⁺ kanallarının açılmasını sağlayarak oluştuğu bildirilmektedir (1). Kalpte iskemi sonrası reperfüzyon döneminde kardiyomyositlerde vasküler düz kasta ve endotel hücrelerinde cGMP sentezi değişmektedir. Özellikle reperfüzyon döneminde cGMP sentezi belirgin bir azalma göstermekte ve natriüretik peptidler aracılığıyla hücre içinde cGMP uyarılarının artışı, insanda ya da hayvan modellerinde reperfüzyon sırasında koruyucu etki oluşturmaktadır (3). Bu koruyucu etkinin özellikle reperfüzyonun erken döneminde gerçekleştiği belirtilmektedir (5).

ANP, sağ atriyum basıncının yükselmesine yanıt olarak kalp atriyumundan salgılanan bir hormondur. Daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı kişilerde plazma ANP düzeyinin egzersize bağlı arttığını göstermiştir (6, 7). Ayrıca, düzenli spor yapan kişilerde ANP düzeylerinin artış gösterdiği daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (8, 9). Egzersiz belki de ANP artışına yol açan bir faktör olarak, iskemi sonrasındaki reperfüzyon döneminde koruyucu etkiler meydana getirebilir. Egzersize maruz kalan kalplerde iskemi sonrası reperfüzyon döneminde ANP uygulandığında kardiyak hemodinamik açıdan nasıl bir etki ya da değişim olduğu tam olarak açıklanamamış değildir. Bu çalışmanın amacı iskemiye takiben reperfüzyon döneminde uygulanan ANP'nin hemodinamik etkilerini egzersize maruz kalmış veya kalmamış izole sıçan kalplerinde karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Deney Grupları

Bu çalışma erkek Sprague-Dawley tipi sıçanlar üzerinde yapıldı. Tüm sıçanlar ortalama sıcaklığı 21±2 °C olan ortamda 12 saatlik karanlık-aydınlık döngüsünde tutuldu ve standart yemle beslendi. Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (TÜHDYEK-2011/27).

Çalışmada dört grup oluşturuldu. 1) Kontrol (K) grubu (n=6), 2) ANP grubu (n=6), 3) Egzersiz (E) grubu (n=5) ve 4) E-ANP grubu (n=6). Çalışma protokolünde tüm gruplarda 15 dakika süreyle Krebs- Henseleit solüsyonu ile perfüzyon uygulanarak hemodinamik değerlerde bir dengeleme oluşması sağlandı. Dengeleme periyodunu takiben 60 dk düşük akımlı iskemi (0.3 ml/dk) ve takiben 120 dk reperfüzyon uygulandı (Şekil 1). ANP ve E-ANP gruplarında, iskemi sonrası reperfüzyonun ilk 15 dakikasında, perfüzyon solüsyonuna 0.1 µM/L ANP eklendi. Ayrıca, E ve E-ANP gruplarındaki sıçanlara iskemi öncesi 5 gün boyunca koşu bandında egzersiz yaptırıldı ve son egzersiz periyodunu takip eden bir saat içinde kalpler çıkarılarak Langendorff düzeneğinde perfüze edildi (Şekil 1).

İzole Kalplerde Perfüzyon

Bu çalışmada yer alan tüm deney gruplarında kalpleri izole etmeden önce 500 U/kg dozda heparin (Nevparin Flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. İstanbul/Turkey) intraperitoneal yolla uygulandı. Sonrasında anestezi ajanı olarak 100 mg/kg dozda tiyopental (I.E. Ulagay A.Ş., İstanbul/Türkiye) intraperitoneal uygulandı. Anestezi sonrasında batin ve göğüs kafesi açıldı ve kalpler Langendorff düzeneğine aorttan bir kanül yardımıyla asılarak Krebs-Henseleit solüsyonu ile 15 dakika boyunca hemodinamik ölçümler öncesi dengeleme sağlamak için perfüze edildi. Bu çalışmada kullanılan Krebs Henseleit solüsyonu NaCl 118.3 mmol L⁻¹, NaHCO₃ 25.0 mmol L⁻¹, KCl 4.7 mmol L⁻¹, KH₂ PO₄ 1.2 mmol L⁻¹, MgSO₄ 1.2 mmol L⁻¹, CaCl₂ 2.5 mmol L⁻¹, ve glukoz 11.1 mmolL⁻¹ içermekteydi. Deney sırasında kullanılan perfüzyon solüsyonu ayrıca %95 oksijen ve %5 karbondioksit içeren gaz karışımı ile oksijenlendirildi ve her gruptaki izole kalpler için perfüzyon sıvısının pH düzeyi 7.4 olacak şekilde tutuldu. Dengeleme periyodunda perfüzyon basıncının 65-70 mmHg'lık sabit basınç olacak şekilde tutulması hedeflendi. Kalpler Langendorff düzeneğine asıldıktan sonra bir lateks balon mitral kapaktan geçirilerek sol ventriküle yerleştirildi. Bu şekilde sol ventrikül gelişim basıncı (SVGB), maksimum sol ventrikül basınç değişimi (+ dp/dt), minimum sol ventrikül basınç değişimi (- dp/dt) ve aort perfüzyon basınçları ve kalp hızları veri toplama sistemi yardımıyla (Biopac MP36 System, Inc., USA) deney boyunca kaydedildi. Çalışmada yer alan SVGB, sistol sonu ve diyastol sonu basınç farklarından belirlendi. dp/dt ölçümünün belirlenmesinde sol ventrikül basıncı P, zaman t ve değişim hızı d ile ifade edilmektedir. +dp/dt ventriküldeki inotropik özelliklerin belirlenmesinde değer taşımaktadır ve bu parametre inotropik indeks olarak adlandırılmaktadır (10).

Bu çalışmada dengeleme periyodunun sonunda alınan bazal düzeydeki (B) hemodinamik ölçümleri ve reperfüzyonun 1. dakikası (R-1), 60. dakikası (R-60) ve 120. dakikasında (R-120) alınan hemodinamik ölçümler gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırıldı.

Egzersiz

Bu çalışmada egzersiz grubunda yer alan sıçanlarda daha önceki bir çalışmaya benzer bir egzersiz programı uygulandı (11). E ve E-ANP gruplarında yer alan sıçanlara koşu bandında 5 günlük bir egzersiz programı uygulandı. Bu gruplardaki sıçanlara egzersiz programına başlamadan 3 gün öncesinden birkaç dakikalık yürüyüşler yaptırılarak daha sonra yaptırılacak egzersiz programına alışmaları sağlandı. Deneyin ilk 4 egzersiz gününde sıçanlara 8 m/dk hızda ve 15 dk boyunca yürüyüş egzersizi yaptırıldı. Deneyin beşinci gününde ise 25 m/dk hızla ve 25 dk süren egzersiz yaptırıldı. Bu egzersiz periyodu sonrasındaki bir saat içinde kalpler izole edildi ve Langendorff düzeneğine asıldı.

İskemik Alanların Histopatolojik Değerlendirmesi

İzole kalplerde hemodinamik ölçümlerin bitiminde histopatolojik inceleme amacıyla sol ventrikül dokularından 2 mm kalınlığında kesitler alındı. Tüm gruplardaki sıçan kalplerinden alınan kesitlerde infarkt alanının büyüklüğü tetrazolium ile boyanarak belirlendi. Bu çalışmada, tetrazoliumun trifenil tetrazolium formu kullanıldı. Kesitlere ayrılan ventrikül dokuları, %1'lik tetrazolium içeren ve pH'sı 7.4 olan tampon solüsyonda, 37°C de 15-20 dakika süreyle tutularak tüm yüzeylerin solüsyonla temas etmesi sağlandı. Bu histopatolojik inceleme sırasında miyokardiyal dokularda canlılığını koruyan alanlar, koyu kırmızı renkte boyandı. İskemik ve nekrotik alanlar ise daha önceki çalışmalara benzer şekilde kahverengi ya da soluk sarı renkte belirlendi (12).

Kardiyak dokuda renk değişimi oluşuktan sonra, renk ayırımının belirginleşmesini sağlamak amacıyla kesitler %10'luk formalin içerisinde yaklaşık olarak 20 dakika bekletildi. Ardından, bu kesitler iki cam levhanın arasına yerleştirilerek nekrotik bölge sınırları (tetrazolium negatif doku) ve risk zonları (ultraviyole ışığı altında floresan partikülleri tutmayan alan) çalışma gruplarına kör bir araştırmacı (T.Y.) tarafından çizildi. Nekroz alanları ve risk zonları bilgisayar destekli planimetrik yöntem ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada yer alan veriler ortanca (çeyrek değerler genişliği) olarak ifade edildi. Hemodinamik bulguların ve iskemik alanların gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Grup içi hemodinamik ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Friedman Test ve Wilcoxon Test kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

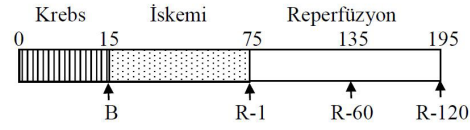
Çalışmada yer alan dört grubun SVGB değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca $+dp/dt$, $-dp/dt$ ve kalp hızı değerlerinin karşılaştırılmasında da gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 1).

İnfarkt alanlarının yüzde değerleri, K grubunda % 14(23), E grubunda % 9(8), ANP grubunda % 14(22) ve E-ANP grubunda % 10(13) olup gruplar arası karşılaştırmada dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.401$) (Şekil 2).

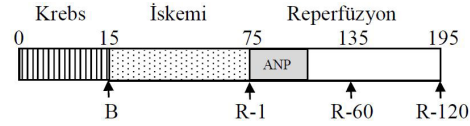
Egzersiz uygulanan E grubunun egzersiz öncesi 332(35) gr ve sonrası 311(36) gr vücut ağırlıkları anlamlı düzeyde değişim göstermedi ($p=0.144$). Benzer şekilde E-ANP grubunda da egzersiz öncesi 373(71) gr ve sonrası 363(52) gr vücut ağırlıkları farklı değildi ($p=0.168$).

Bu çalışmada ayrıca her bir grubun iskemik öncesi ve son-

K Grubu (n=5) ve E (n=6) Grubu: İskemi+ Reperfüzyon



ANP Grubu (n=6) ve E-ANP (n=6) Grubu: İskemi+ Reperfüzyon



Şekil 1: Çalışma protokolü. B, bazal ölçüm, R-1, reperfüzyonun 1. dakikası, R-60, reperfüzyonun 60. dakikası, R-120, reperfüzyonun 120. dakikası.

rasında elde edilen hemodinamik ölçümleri grup içinde karşılaştırıldı. K grubunun SVGB düzeylerinin grup içi karşılaştırmalarında ölçümler arasında farklılık olduğu görüldü ($p=0.004$). SVGB'da reperfüzyon döneminde azalma olup B'ye göre R-1, R-60 ve R-120 değerlerinin azalmış olduğu saptandı. Ayrıca R-120 değerleri, R-1 ve R-60'a göre azalmış bulundu (Tablo 1). E grubunun SVGB düzeylerinin grup içinde karşılaştırılmasında da farklılık olduğu görüldü ($p=0.007$). E grubunda, B'ye göre R-1, R-60 ve R-120 değerlerinin azalmış olduğu saptandı. Ayrıca R-120 değerlerinin R-1'e göre azalmış olduğu saptandı. ANP grubunun SVGB düzeylerinin grup içi karşılaştırılmasında farklılık bulundu ($p=0.024$). ANP grubunda B'ye göre R-1, R-60 ve R-120 değerlerinin azalmış olduğu saptandı. Ancak, E-ANP grubunun SVGB değerlerinin grup içi karşılaştırmaları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

Çalışmada $+dp/dt$ değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında, K grubunda ölçümler arasında farklılık olduğu görüldü ($p=0.007$). K grubunda, B'ye göre R1, R60 ve R-120'da ölçülen $+ dp/dt$ değerlerinin azalmış olduğu saptandı. Ayrıca R-1 değerlerinin R-60'a göre daha düşük olduğu bulundu. E grubunda da ölçümler arasında farklılık olduğu görüldü ($p=0.029$). R-1'e göre R-120 değerleri azalmıştı. Bu çalışmada ANP ve E-ANP gruplarının $+ dp/dt$ değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında ise anlamlı bir azalma saptanmadı (Tablo 1).

Çalışmada $-dp/dt$ değerlerinin grup içi karşılaştırılmasında, K grubunda ölçümler arasında farklılık olup ($p=0.003$), B'ye göre R-1, R-60 ve R-120 değerlerinin azalmış olduğu saptandı. R-120 değerleri R-1 ve R-60'a göre azalmış bulundu. E grubunda $-dp/dt$ ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.029$). R-120 değerlerinin, R-1 ve R-60'a göre daha düşük olduğu saptandı. Çalışmada ANP grubunun $-dp/dt$ ölçümlerinin grup içinde anlamlı farklılık gösterdiği saptandı ($p=0.029$). R-120 değerlerinin, R-60'a göre azalmış olduğu bulundu.

Tablo 1: Grupların iskemi öncesi ve iskemi sonrası reperfüzyonun bir, altmış ve yüzirmi dakika sonrasındaki hemodinamik değerleri.

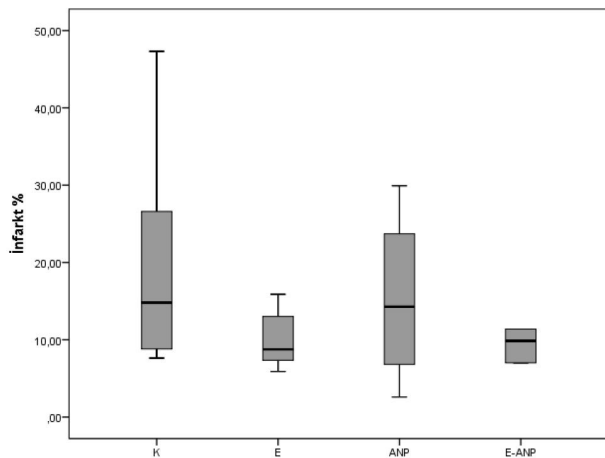
		K (n=5)	E (n=6)	ANP (n=6)	E-ANP (n=6)	p
SVGB (mmHg)	SVGBB	94(26)	110(41)	96(16)	54(39)	0.102
	SVGBR1	24(29)*	17(13)*	4(26)*	2(27)	0.521
	SVGBR60	9(15)*	5(31)*	27(62)*	17(41)	0.700
	SVGBR120	2(9)*^#	3(11)*^	16(43)*	11(39)	0.137
+ dp/dt (mmHg/sn)	+ dp/dt B	3195(785)	3418(1105)	3136(123)	1494(88)	0.116
	+ dp/dt R1	447(683)*#	111(248)	107(387)	187(551)	0.789
	+ dp/dt R60	-201(743)*	-364(1223)	-52(2907)	22(1600)	0.759
	+dp/dt R120	-52(796)*	-314(342)	50(1111)	-35(1415)	0.386
- dp/dt (mmHg/sn)	- dp/dt B	-1733(1085)	-2031(278)	-1756(292)	-700(12)	0.113
	- dp/dt R1	-231(179)*	-253(174)	-111(167)	-382(347)	0.345
	- dp/dt R60	-631(183)*	-713(417)^	-657(1023)	-680(502)	0.878
	- dp/dt R120	-413(316)*^#	-563(203)^#	-547(635)#	-652(350)	0.504
KH (atım/dk)	KH B	241(49)	227(67)	254(65)	217(54)	0.274
	KH R1	66(239)	88(195)	44(7) #¥	113(143)	0.262
	KH R60	273(149)	256(76)	227(122)	204(177)	0.075
	KH R120	285(173)	265(72)	238(81)	243(126)	0.546

*B değerine göre anlamlı farklılık. ^ R-1'e göre anlamlı farklılık. # R-60'a göre anlamlı farklılık. ¥ R-120'ye göre anlamlı farklılık. SVGB, Sol ventrikül gelişim basıncı; +dp/dt, maksimum sol ventrikül basınç değişimi, -dp/dt, minimum sol ventrikül basınç değişimi, KH, kalp hızı. B, bazal ölçüm, R-1, reperfüzyonun 1. dakikası, R-60, reperfüzyonun 60. dakikası, R-120, reperfüzyonun 120. dakikası.

Grup içi ölçümler kalp hızı açısından karşılaştırıldığında K grubunda, E grubunda ve E-ANP grubunda kalp hızlarının grup içinde anlamlı bir değişim göstermediği belirlendi. Ancak ANP grubunda kalp hızı değerlerinin farklılık gösterdiği saptandı (p=0.008). Bu grupta B'ye göre R-1 ve R-120 değerleri azalmıştı. Ayrıca R-1 değerlerinin R-60 ve R-120'ye göre azalmış olduğu saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada düşük akımlı iskemi sonrasında ve reperfüz-



Şekil 2: Grupların iskemi sonrası sol ventrikül infarkt düzeyleri (ortalama±standart sapma olarak)

yon döneminin ilk 15 dakikasında, ANP uygulanmasının sol ventrikülden meydana getirdiği hemodinamik etkiler egzersize maruz kalmış veya kalmamış sıçan kalplerinde karşılaştırmış bulunmaktadır. Çalışma verilerine göre kardiyak hemodinami göstergesi olarak incelenen SVGB, +dp/dt ve -dp/dt değerleri, egzersiz ve ANP uygulanan ya da uygulanmayan dört grup arasında gerek iskemi öncesinde, gerekse iskemi sonrası reperfüzyonun 1, 60 ve 120. dakikalarında farklılık oluşturmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın bulguları egzersiz yapmış ya da yapmamış gruplarda, iskemi sonrası reperfüzyon döneminde ANP içeriğinden zengin perfüzyon uygulanmasının kardiyak hemodinamik yanıtta belirgin bir farklılığa yol açmadığı göstermektedir.

Egzersiz, iskemi sonrası miyokardiyal kontraktıl performansın korunmasında rol oynayan önemli bir faktördür (13, 14). Kısa süreli egzersizlerin kalpteki iskemi-reperfüzyon hasarı açısından pozitif yönde değişiklikler oluşturduğu, miyokardiyal tolerans ve kan akımıyla uyarılan vazodilatasyonda artış meydana getirdiği bildirilmektedir (11, 13, 14). Sıçanlar üzerinde uygulanan kısa süreli egzersizler genelde 1-10 günlük bir zaman periyodunda yaptırılan egzersizlerdir. Bu çalışmada, sıçanlara beş günlük bir egzersiz programı uygulanmıştır. Bu zaman periyodunda yaptırılan yürüyüş egzersizlerinin sıçanlarda kardiyak açıdan koruyucu etkilere yol açtığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmada uygulanan egzersiz programının ilk dört günü orta düzeyde egzersiz, beşinci

ve son gün ise yoğun egzersiz içermekteydi. Bu yoğun egzersizi takiben kalpler izole edilmiş ve sonrasında hemodinamik incelemeler yapılmıştır.

Dickson ve ark.(11) tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer bir egzersiz programı uygulanmış ve sıçanlara ardışık olarak dört gün orta düzeyde ve beşinci günde ise yoğun egzersiz yaptırılmış olup bu şekilde egzersiz yapan grupta 20 dakikalık global iskemi sonrası reperfüzyon döneminde belirlenen infarkt alanının belirgin düzeyde daha az olduğu ve kontrol grubunda yaklaşık %40 olan infarkt alanı değerlerinin egzersiz grubunda %20 kadar değerlerde olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da iskemi reperfüzyon periyodu sonrası infarkt alanları belirlenmiş durumdadır. Elde edilen verilere göre, infarkt alanı yüzdesi değerlerinin K grubunda %14, E grubunda %9, ANP grubunda %14 ve E-ANP grubunda %10 olduğu saptanmış ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.401$; Şekil 2). Bu verilere göre egzersiz uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrole göre daha düşük değerler saptandığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda uygulanan iskemi modelinin düşük akımlı iskemi olması, global iskemide saptanan değerlere göre daha düşük oranda infarkt alanı görülmesine yol açmış olabilir.

İnsanlarda akut miyokard enfaktüsü sonrasında natriüretik peptid hormonların salınımında artış olduğu ve bu artışın infarkt alanı büyüklüğü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (17). Ayrıca, ANP'nin kardiyak cerrahi hastalarında iskemi reperfüzyon hasarından koruyucu olduğu belirtilmektedir (18). Ancak bu konu tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Miyokard enfaktüsü sonrası miyokardiyal dokuda belirgin işlev bozukluğu olmasının natriüretik peptid salınımının doğru olarak belirlenmesini önleyen bir faktör olabileceği de belirtilmektedir (19). Bu çalışmada ANP düzeyi perfüzyon sıvısında eksojen olarak artırılarak ANP'nin iskemi reperfüzyon dönemindeki muhtemel etkileri deneysel bir model üzerinde incelenmiş bulunmaktadır. Bu konuda insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda dahil edilme kriterlerinin belirlenmesi, numunelerin alınma zamanının saptanması gibi farklılıklar söz konusudur. Bu nedenle deneysel modellerde yapılan incelemeler insan çalışmaları ile tam olarak desteklenebilmiş değildir.

Bu çalışmada incelenen SVGB, sol ventrikül kontraktilite işlevini göstermektedir. Ayrıca incelenen diğer hemodinamik parametrelerden biri olan $+dp/dt$ sol ventriküldeki inotropik özelliklerin belirlenmesinde bir gösterge olarak değer taşımaktadır ve inotropik indeks olarak adlandırılmaktadır (10). $-dp/dt$ ise ventrikülde diyastolün erken fazında zamana bağlı basınç değişimini göstermekte ve ventriküler relaksasyonu gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada tüm bu hemodinamik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması yanı sıra grup içi karşılaştırma sonuçları değerlendirildiğinde, egzersize maruz kalmış ve ANP uygulanmış olan E-ANP grubunda

SVGB'nda belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Bu grupta iskemi öncesinde 54 mmHg olarak belirlenen SVGB'nın iskemi sonrası reperfüzyonun 120. dakikasında 11 mmHg olduğu saptanmıştır. SVGB'da bir azalma mevcuttur ancak bu azalma diğer gruplardaki gibi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir düşüş değildir. Aynı grupta $+dp/dt$, $-dp/dt$ ve kalp hızı değerlerinde reperfüzyon döneminde görülen azalma da istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlı değildir. Bu durumda her ne kadar gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmamış olsa da reperfüzyon döneminde ANP uygulanmasının sol ventrikül hemodinamisinde koruyucu yönde bir etki oluşturduğu da düşünülebilir. Bu nedenle egzersize maruz kalan kalplerde iskemi sonrası reperfüzyonda ANP uygulamasının SVGB, $+dp/dt$ ve $-dp/dt$ düzeyini artırıcı etkisinin olup olmadığının farklı çalışmalarla incelenmesi yararlı olabilir. Vücutta endojen olarak salınım göstermekle birlikte, kalp yetmezliği tedavisinde ilaç olarak da kullanılan ANP'nin iskemi sonrası reperfüzyon döneminde uygulanmasının ne gibi etkilere yol açabileceğinin anlaşılması, egzersizin bu açıdan etkin bir faktör olup olmadığının belirlenmesi, gelecekte iskemik olaylarda ANP kullanımının düşünülmesi açısından yarar sağlayabilir.

Miyokardiyal iskemi sırasında sitozolik kalsiyum düzeyinin değişmesi, $Ca(2+)$ ve ATP'ye bağımlı kontraksiyon artışı, hücre iskeletinin frajilitésinin artışı, mitokondrial permeabilite artışı gibi birçok değişiklik meydana gelmektedir. Natriüretik peptidler cGMP'yi uyarıcı etkileri ile, bu mekanizmalarda düzenleyici rol oynamaktadır (20). cGMP bağımlı etkiler özellikle protein kinaz G aracılı olarak gerçekleşmektedir. Sangawa ve ark'nın (21) yaptığı çalışmada, izole sıçan kalbinde normoksemik koşullarda farklı dozlarda ANP uygulanmasına bağlı olarak, inotropik açıdan bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak bizim çalışmamıza benzer dozda $0.1 \mu M/L$ ANP'nin iskemi sonrası reperfüzyon döneminde uygulanmasının kardiyak hiperkontraktilite oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın bulguları da ANP uygulanan gruplarda sol ventrikül kontraktilitesinde iyileşmeye işaret etmektedir. Ancak bu çalışmada egzersizin bu süreçteki rolü değerlendirilmiş olduğundan, öncelikle dört grup istatistiksel olarak karşılaştırılmış, doğrudan gruplar arasında ikili karşılaştırma yapılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın bulguları ANP'nin reperfüzyonda kardiyak kontraktilite üzerine etkisini doğrudan değerlendirmek açısından yeterli olmayabilir.

Sonuç olarak izole sıçan kalbinde yapılan bu çalışma, kısa süreli yoğun egzersizin ANP'nin reperfüzyon döneminde kardiyak kontraktilite üzerine olan etkilerini değiştiren bir faktör olmadığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol* 2004;99:90-3.
2. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther* 2004;101:113-9.
3. Garcia-Dorado D1, Agulló L, Sartorio CL, et al. Myocardial protection against reperfusion injury: the cGMP pathway. *Thromb Haemost* 2009;101:635-42.
4. Lai CP, Egashira K, Tashiro H et al. Beneficial effects of atrial natriuretic peptide on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable effort angina pectoris. *Circulation* 1993;87:144-51.
5. Burley DS, Hamid SA, Baxter GF. Cardioprotective actions of peptide hormones in myocardial ischemia. *Heart Fail Rev* 2007;12:279-91.
6. Karakuşoğlu Ö, Vardar SA, Kunduracılar H et al. Effects of short duration supramaximal exercise on plasma atrial natriuretic peptide concentrations in healthy subjects. *Turkiye Klinikleri J Sports Sci* 2010; 2:1-6.
7. Mandroukas K, Zakas A, Aggelopoulou N et al. Atrial natriuretic factor responses to submaximal and maximal exercise. *Br J Sports Med* 1995;29:248-51.
8. Date H, Imamura T, Onitsuka H et al: Differential increase in natriuretic peptides in elite dynamic and static athletes. *Circ J*. 2003;67:691-6.
9. Vardar SA, Aktoz M, Karakuşoğlu Ö. The alteration of plasma atrial natriuretic peptide levels induced by postural changes in archery athletes. *Balkan Medical Journal* 2010;27:275-80.
10. Opie LH. Ventricular function. *Heart physiology from cell to circulation*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:343-89.
11. Dickson EW, Hogrefe CP, Ludwig PS, et al. Exercise enhances myocardial ischemic tolerance via an opioid receptor-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H402-8.
12. Sahna E, Acet A, Ozer MK et al. Myocardial ischemia-reperfusion in rats: reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J Pineal Res* 2002;33:234-38.
13. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ et al. Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol* 2005;564:619-30.
14. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *J Appl Physiol* 2001;91:2205-12.
15. Bowles DK, Farrar RP, Starnes JW. Exercise training improves cardiac function after ischemia in the isolated, working rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:H804-09.
16. Bowles DK, Starnes JW. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. *J Appl Physiol* 1994;76:1608-14.
17. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenaho O, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1999;69:5-14.
18. Wakui S, Sezai A, Tenderich G, et al. Experimental investigation of direct myocardial protective effect of atrial natriuretic peptide in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:918-925.
19. Clerico A, Emdin M. *Natriuretic peptides The Hormones of the Heart*. 1th ed. Springer-Verlag 2006;108.
20. Burley DS, Ferdinandy P, Baxter GF. Cyclic GMP and protein kinase-G in myocardial ischaemia-reperfusion: opportunities and obstacles for survival signaling. *Br J Pharmacol* 2007; 152:855-69.
21. Sangawa K, Nakanishi K, Ishino K et al: Atrial natriuretic peptide protects against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Ann Thorac Surg* 2004;77:233-7.