

İskemik Önkoşullanma

Dr. Harun Evrengül, Dr. Dursun Dursunoğlu, Dr. Ender Semiz
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Özet: Tekrarlayan kısa süreli koroner tıkanmaların daha uzun sürecek bir iskemik periyoda karşı miyokardın direncini artırdığı gösterilmiştir. İskemik önkoşullanma (Ischemic Preconditioning) olarak bilinen bu fenomen iskemiye karşı miyokardiyal toleransı artırarak infarktüs alanının sınırlanmasını sağlar. İskemik önkoşullanma aynı zamanda kalbi akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası sol ventrikül disfonksiyonuna ve ventriküler aritmilere karşı da korur. İskeminin indüklediği adenozin reseptörlerinin aktivasyonu ile ATP duyarlı potasyum kanallarının açılması ve stres proteinlerinin sentezi olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir. İskemik önkoşullanmanın altında yatan mekanizmanın tam olarak anlaşılması ile gelecekte AMİ`da yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi mümkün olabilir. (*Anadolu Kardiyol Derg*, 2003; 3: 144-149)

Key Words: İskemik önkoşullanma, akut miyokard infarktüsü, kardiyoproteksiyon

Giriş

Son otuz yılda tanı ve tedavideki büyük ilerlemelere rağmen, akut miyokard infarktüsü (AMI) gelişmiş ülkelerde halen en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Akut miyokard infarktüsü ile ilgili ölümlerin %50`si ilk bir saat içinde olmaktadır ve en sık neden ise gelişen ventriküler aritmilerdir (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre 2020 yılında AMİ dünyadaki tüm ölümler içinde ilk sırayı alacaktır (3). Modern koroner yoğun bakım ünitelerinin kurulması, trombolitik tedavi veya anjiyoplasti ile erken reperfüzyon AMİ`dan ölümleri belirgin olarak azaltmasına rağmen halen hastane içi mortalite yaklaşık %7`dir (4, 5).

Akut miyokard infarktüsünün nedeni hastaların büyük bir kısmında tıkaçıcı intrakoroner trombus gelişmesine neden olan ateromatöz bir plağın rüptürüdür. Hayvan modellerinde akut koroner tıkanmadan 20 dk sonra geridönüşümsüz hasar başlayarak endokarddan epikarda doğru yayılır ve altı saat içinde nekroz tamamlanır. İnsanda ise infarktüsün tamamlanması için geçen süre iskemik alana kollateral varlığı, miyokardın iskemik önkoşullanması ve kısa spontan reperfüzyon periyodlarının oluşması gibi faktörlerden etkilenir. Endojen fibrinolitik sistem intrakoroner

trombusu spontan olarak eritebilir. Doksanıncı dakikada infarkt ile ilişkili damarın açıklık oranı herhangi bir revaskülarizasyon girişimi yapılmamış hastalarda %20 dir. Doku tipi plazminojen aktivatörü, streptokinaz gibi trombolitik ajanlarla erken dönemdeki tedavi bu açıklık oranını belirgin olarak artırır. Böyle bir tedavi ile hastaların en az %75`inde reperfüzyon sağlanır (6). Reperfüzyonun en önemli sonucu daha iyi miyokard fonksiyonu, daha iyi uzun dönem prognoz ve daha az aritmik olaydır (1, 7).

Klinik pratikte trombolitik tedavi, nadiren büyük doku kaybını önlemeye yetecek kadar erken verilebilmektedir. Bu nedenle, trombolitik tedavi ile reperfüzyon sağlanıncaya kadar miyokardın canlılığını koruyabilecek ek tedavi yöntemleri yıllardan beri araştırılmaktadır. İskemik dokuda hücre ölümünü başlatan asıl olayın hala tam olarak bilinmemesi bu araştırmaları oldukça komplike hale getirmektedir. Son yıllarda iskemik önkoşullanma miyokardı infarkta karşı daha dirençli hale getiren yeni bir fenomen olarak ortaya çıkmıştır (4).

İskemik Önkoşullanmanın Özellikleri

Miyokardın iskemik önkoşullanması ilk defa 1986 yılında Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8). Bu araştırmacılar miyokardın 40 dakikalık koroner tıkanma öncesinde her biri 5`er dakikalık reperfüzyonlarla ayrılmış koroner tıkanmalarla karşı

karşıya bırakıldığında nekroz gelişiminin %75 civarında azaldığını göstermişlerdir. Önceki iskemiyin bu güçlü koruyucu etkisi, miyokardın iskemiye cevabında temel bir değişikliği düşündüren koroner kollateral kan akım değişiklikleri ile açıklanamamıştır. Aslında, tekrarlayan miyokardiyal iskemik atakların birikmiş bozucu bir etkiye sahip olduğu ve bir infarktüse neden olabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir (9, 10). Bununla beraber bu hipotezin doğruluktan uzak olduğu son 10 yılda yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışmayla gösterilmiştir (11-19). Gerçekte kısa miyokardiyal iskemik periyodlar daha uzun sürecek bir iskemik periyodun neden olacağı nekrotik hasarı belirgin olarak azaltır. Bu iskemik önkoşullanma olarak bilinir ve iskemiye takiben gelişen miyokard nekrozuna karşı en güçlü endojen koruma mekanizmasıdır (20, 21). İskemik önkoşullanma aynı zamanda kalbi postiskemik disfonksiyona, ventriküler aritmilere ve refrakter tromboza karşı da korur (22-24). Bu durumun altında yatan mekanizmayı anlamak akut koroner sendromlu hastalarda kalbi korumak için yeni farmakolojik veya gen tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayabilir (25). Önkoşullanmanın koruyucu etkisi koroner tıkanma süresi uzarsa veya reperfüzyon gelişmezse ortadan kalkar (8). Önkoşullanma, nekrozun gelişmesi için gereken süreyi uzatarak reperfüzyon ile daha fazla miyokardın kurtarılmasını sağlar (20). Nekrozu geciktirici bu etki en iyi köpeklerle yapılan çalışmalarda saptanmıştır (26). Önkoşullanmaya uğramamış köpek kalbinde nekroz total tıkanma sonrası 20 dakikada gelişirken önkoşullanma sonrası 40 dakikaya kadar nekroz gelişmemektedir. Böylece yaklaşık 20 dakikalık bir zaman kazanılmaktadır.

İskemik Önkoşullanma Zamansal Yönü

1. Erken önkoşullanma: Önkoşullanmada en önemli özellik, korumanın zamansal yönüdür ve gözlenen koruyucu etki iki fazlıdır. Erken faz 'klasik önkoşullanma' olarak bilinir ve yaklaşık iki saat sürer, iki saatlik bu fazdan sonra koruyucu etki kaybolur, bunu 24 saat sonra ortaya çıkan 72 saat süren ikinci bir koruma fazı izler ve 'korunmanın ikinci penceresi' olarak tanımlanır. Erken faz geç faza göre çok daha güçlüdür (27-29).

2. Geçikmiş önkoşullanma: Geçikmiş önkoşullanma ilk defa 1993 yılında tavşan ve köpeklerle yapılan çalışmalarda gösterilmiş ve bu ikinci koruma fazının 24 saat sonra ortaya çıktığı 72 saat devam ettiği bildirilmiştir (30). Geçikmiş önkoşullanmada daha

belirgin "anti-stunning" etki görülmesine rağmen klasik önkoşullanmaya göre daha az güçlüdür (31,32). Geçikmiş korumanın mekanizmasında strese karşı gen transkripsiyonu ile sentezlenen pek çok protein görev yapmaktadır (intraselüler antioksidanlar, süperoksit dismutaz, ısı şok proteinleri, nitrik oksit sentaz ve K-ATP kanalları) ancak bilinen bu proteinlerin rolü hala kesinlik kazanmamıştır (30, 33, 34, 35).

İskemik Önkoşullanmanın Olası Mekanizmaları

Kısa süreli iskemi sırasında ATP yıkımı ile ortaya çıkan adenozinin, adenosin A1 ve olasılıkla A3 reseptörlerine etki ederek kompleks bir sinyal zinciri ile erken önkoşullanmayı başlattığı düşünülmektedir (36). Birçok çalışma adenosin reseptör aktivasyonunun önkoşullanmayı başlatan temel mekanizma olduğu hipotezini desteklemektedir (28, 29, 37, 38). Spesifik reseptör ligandları ile yapılan deneyler, tümü iskemi sırasında salınabilen bradikinin, opiatlar (28), noradrenalin, asetilkolin, endotelin, angiotensin II ve reaktif oksijen türevlerinin de (39) önkoşullanma cevabında tetikleyici bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Önkoşullanma protokolü ve çalışılan türe göre bu mediatörlerin pek çoğu iskemik önkoşullanmanın gelişimine katkıda bulunabilir ve türe spesifik bir mediatör birincil önemde olabilir (25, 28, 40). Tüm bu hormonal tetikleyiciler protein kinaz C`yi (PKC) aktifleme özelliğine sahiptirler. Protein kinaz C pek çok substrat proteinini fosforilleyerek aktifleyebilen bir izoenzim ailesidir. Geçici iskemi PKC izoenzimlerinin aktivitesini artırır ve bazı türlerde önkoşullanmanın koruyucu etkisi PKC inhibitörlerinin varlığında kaybolur (41). Protein kinaz C tarafından fosforile edilen ve kalbin korunmasında yer alan substratlar tam olarak bilinmemektedir.

ATP duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP) önkoşullanmanın mekanizmasında son etkileyici (end-effektör) olarak görev aldığına dair bulgular vardır. K-ATP kanalları, hücre içi ATP konsantrasyonu düştüğünde açılarak potasyum çıkışına izin vermekte, bu ise aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak kalsiyum girişini azaltmaktadır. Aksiyon potansiyelinin kısaltarak kalsiyum girişinin azalması, enerjinin korunmasını sağlar ve iskemi sonucu oluşan osmotik şişmeyi azaltır (4, 25, 40). K-ATP kanallarını spesifik olarak açan kromakalim, bimakalim ve pinasidil gibi ajanlar önkoşullanmaya benzer güçlü anti-iskemik etki gösterirler. Ayrıca K-ATP`yi bloke eden glibenklamid ve 5-hidroks-

sidekonoat gibi ilaçların da önkoşullanma ile sağlanan korumayı engellediği kesin olarak gösterilmiştir (4, 25, 39). Yeni ve ilgi çekici bir hipotez ise önkoşullanma ile ilgili K-ATP kanallarının hücre yüzeyinde bulunmadığı ve mitokondri iç zarında yerleştiğidir (42). Önkoşullanma ile veya K-ATP kanallarını açan ajanlarla sağlanan kalp koruması, aksiyon potansiyel zamanında kısalma olmadan da gelişebilir ve diazoksit düşük konsantrasyonda selektif mitokondriyal K-ATP aktivasyonu ile kardiyoprotektiftir (42, 44). Mitokondriyal K-ATP kanallarının açılması sonucu mitokondri fonksiyonları korunur ve ATP tüketimi azalır.

İnsan Miyokardında Önkoşullanma

İnsan miyokardında erken önkoşullanmada rol alan mekanizmalar hayvan çalışmaları ile uyum göstermektedir (4, 20, 25, 40, 45-48). İnsanda önkoşullanma ile ilgili çalışmalar pratik ve etik zorluklar içerir. Ancak bu problemleri aşan birçok yöntem geliştirilmiştir. Miyokardiyal iske mi sonucu gelişen göğüs ağrısı interstisyel adeno zin ve bradikin in birikimi ile sonuçlanır. Bu mediatörler A1, A3, B2 reseptörleri aracılığı ile iskemik önkoşullanmanın erken ve geç fazını başlatırlar (40).

Koroner anjiyoplasti: Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) sırasında intrakoroner balonun şişirilmesi ile miyokardiyal iske mi sonucu gelişen anjina pektoris benzer göğüs ağrısı oluşur. Tekrarlanan balon şişirmelerinden sonra ilk şişmeye oranla daha az göğüs ağrısı, daha az ST yükselmesi ve daha az laktat üretiminin olduğu gösterilmiştir (17, 40, 45). Bu etki radyolojik olarak saptanabilen kollaterallerle açıklanamamış, adeno zinin tetiklediği iskemik önkoşullanmaya bağlanmıştır (17, 40, 45, 48, 49). Billinger ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmada intrakardiyak EKG kayıtları ile ST segment yükselmesindeki değişikliklere etki eden faktörler PTCA yapılan hastalarda incelenmiştir. Adeno zin ile önkoşullanmaya benzer durum oluşturulan hastalarda ST yükselmesindeki düzelmeye kollateral akım indeksi ile saptanan kollateral varlığının katkısının %30, iskemik önkoşullanmanın ise %70 oranında olduğu bulunmuştur (48).

Isınma (Warm-up) anjinası: Bir anjina epizodunu takiben dinlenme periyodu ardından hastaların göğüs ağrısı hissetmeden daha uzun süre egzersiz yapabilmesi ısınma anjinası (warm-up anjina) olarak bilinir ve bu klinik durum insanda gelişen önkoşullanmaya diğer bir örnektir. Isınma anjinasından sonra

gelişen korunma, deneysel önkoşullanmada da olduğu gibi kollateral damarların açılması ile değil eforun ikinci periyodunda miyokardın önkoşullanması sonucu oksijen tüketimini azaltan artmış toleransına bağlıdır (4, 25, 40, 50).

Preinfarkt anjina: Miyokard infarktüsü öncesi gelişen göğüs ağrısının da doğal olarak oluşan bir iskemik önkoşullanma olduğu ve miyokardiyal nekroz gelişimini azalttığı saptanmıştır (19, 50-55). Trombolitik tedavinin yaygın olarak kullanılmadığı dönemlerde yapılan çalışmalarda preinfarkt anjinanın postinfarkt mortalite ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine yararlı bir etkisinin olduğu gösterilememiştir (56). Daha sonraki dönemlerde trombolitik tedavi uygulanan ve reperfüzyon sağlanan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda preinfarkt anjinanın, infarkt alanını sınırladığı, daha düşük hastane içi mortalite ve daha az aritmik olay ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19, 37, 51-54, 57). Miyokard infarktüsü öncesinde hastaların %35 ile %67`sinde anjinal ataklar olduğu bilinmektedir. Bu 20 dakikadan kısa süren ve öldürücü olmayan iske mi epizodları miyokardiyal iskemik önkoşullanma gelişmesini uyarır ve deneysel çalışmalarda görülen geçmiş önkoşullanmayı (korumanın ikinci penceresi) yansıtır (58). Miyokard infarktüsü öncesinde anjina pektoris olan hastalar anjinası olmayan hastalara göre bir çok klinik farklılıklar gösterirler. Örneğin; anjinası olan hastalar daha erken hastaneye başvurarak daha erken trombolitik tedavi alırlar, daha yaygın kollateral desteği vardır ve antianjinal ilaç kullanımı daha fazladır (56, 59, 60). Yine infarktüs öncesi ağrısı olan olgular trombolitik tedaviden daha fazla yarar görürler, reperfüzyon zamanı daha kısa olmaktadır ve aritmijenik substratı gösteren geç potansiyeller bu hastalarda azalmaktadır (43). Tüm bu değişkenler göz ardı edildiğinde preinfarkt anjina daha sınırlı infarkt alanı, daha az aritmik olay ve daha iyi prognoz için bağımsız bir prediktördür. Bununla birlikte MI öncesi anjinası olan vakalarda çok damar hastalığının ve postinfarkt anjina sıklığının arttığı da bir gerçektir (27, 61). Yapılan çalışmalarda anjina ile infarktüs arasındaki süre için farklı sınırlar alınmış ve alınan zaman aralıklarına göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre MI öncesi 72 saat içinde olan anjinaların, kreatinin-kinaz enzimi ile ölçülen infarkt alanını sınırladığı, postinfarkt ventriküler fonksiyonları düzelttiği, konjestif kalp yetmezliği, ventriküler rüptür, kardiyojenik şok ve aritmi sıklığını azalttığı saptanmıştır (13-16, 54). Bu antiaritmik etkinin iskemik önkoşullanmaya sekonder mi yoksa kendine özgü patofizyolojik ve

hücrel mekanizmaları olan ayrı bir fenomen mi olduğu henüz belli değildir.

Koroner arter baypas cerrahisi: Koroner arter baypas cerrahisi sırasında kullanılan kros-klemp fibrilasyon tekniği miyokardı intermittan akımlarla iskemik bırakır. Bu teknik bölgesel olmaktan çok genel bir iske mi oluşturduğundan kollateral akım nedeni ile oluşan kalp koruması kolayca dışlanabilir. Yellon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kros-klemp fibrilasyon tekniği öncesinde uygulanan kısa iki global iske mi periyodunun miyokard ATP konsantrasyonundaki düşmeyi önemli derecede azaltabileceği gösterilmiştir (59).

Sonuç

Kısa iskemik periyodların uyardığı iskemik önkoşullanma miyokardın en güçlü endojen koruma mekanizmasıdır. Hayvan deneylerinde infarkt alanını ve ölümcül ventriküler aritmi sıklığını azalttığı kesin olarak gösterilen bu fenomenin insan miyokardında da geliştiğini gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Erken ve geç önkoşullanmanın hücrel mekanizmalarının tam olarak anlaşılması ile miyokard infarktüsü riski altında bulunan hastalarda endojen koruyucu mekanizmaları değiştirerek infarkt gelişimini geciktirecek, öldürücü ventriküler aritmi sıklığını azaltacak, kontraktıl fonksiyonu iyileştirecek köklü farmakolojik yaklaşımların gelişimi sağlanabilir. Yoğun araştırmalar adenozin reseptör agonistleri, nikorandil, kromakalim gibi ATP duyarlı potasyum kanal açıcılarını, önkoşullanma cevabını indükleyen olası tedavi edici ajanlar olarak ortaya koymuştur. Bu tür tedavi metodlarının yaygın olarak kullanılabilmesi için öncelikle iskemik önkoşullanmanın altında yatan mekanizma veya mekanizmaların kesin olarak saptanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Verheugt FWA. Early phase of acute myocardial infarction. In: Crawford MH, DiMarco JP. Cardiology. St Louis: Mosby International Ltd; 2001. p.14.1-14.10.
2. Waldo AL, Biblo LA, Carlson MD. Ventricular arrhythmias in perspective. A current review. Am Heart J 1992; 123: 1140-7.
3. Lopez AD, Murray CCJL. The global burden of disease 1990-2020. Nature Med 1998; 4: 1241-3.
4. Downey JM, Cohen MV. Preconditioning: What it is and how it works. Dialogues 1997, vol: 2, numb: 4, 179-97.
5. Alexander RW, Pratt CM, Ryan TJ. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarcti-

- on. V. Fuster, R. Alexander RW, O`Rourke RA, editors. Hurst`s The Heart. 10th edition. New York: McGraw-Hill Companies, inc.; 2001. p.1275-1360.
6. Wong GC, Murphy JG. Trombolytic trial for acute myocardial infarction. In: Murphy JG editor. Mayo Clinic Cardiology Review. 2nd edition;. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 175-184.
7. Aguirre F, Kern M, Hsia J. Importance of myocardial infarct artery patency on the prevalence of ventricular arrhythmias and late potentials after trombolysis in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991; 68: 1410-6.
8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia. Circulation 1986; 74: 1124-36.
9. Midwall J, Ambrose J, Pichard A. Angina pectoris before and after myocardial infarction. Chest, 1982; 681-6.
10. Matsuda M, Matsuda Y, Ogawa H. Angina pectoris before and during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1985; 55: 1255-8.
11. Andreotti F, Pasceri V. Ischaemic preconditioning. The Lancet 1996; 348: 204
12. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. Am J Physiol. 1987; 253: H1470-6.
13. Kobayashi Y, Miazaki S, Miyao Y. Effect on survival of previous angina pectoris after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 79: 1534-8.
14. Kobayashi Y, Miazaki S, Itoh A. Previous angina reduces in-hospital death in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 81: 117-22.
15. Inoue K, Ito H, Kitakaze M. Antecedent angina pectoris as a predictor of better functional and clinical outcomes in patients with an inferior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 159-63.
16. David WM, Muller M, Topol EJ. Relationship between antecedent angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Am Heart J 1990; 119: 224-31.
17. Tomoda H, Aoki N. Comparison of protective effects of preinfarction angina pectoris in acute myocardial infarction treated by trombolysis versus by primary coronary angioplasty with stenting. Am J Cardiol 1999; 84: 621-5.
18. Kloner RA, Muller J, Davis V. Effect of previous anjina pectoris in patients with first acute myocardial infarction not receiving thrombolytics. Am J Cardiol 1995; 75: 615-7.
19. Li Y, Whittaker P, Kloner R.A. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. Am Heart J 1992; 123: 346-53.
20. Lawson CS, Downey JM. Preconditioning: State of the art myocardial protection. Cardiovasc Res 1993; 27: 542-50.

21. Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. *Circulation*. 1990; 82: 2266-8.
22. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning of the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-7.
23. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR. Preinfarction angina as a more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 7-12.
24. Gho BC, Schoemaker RG, Doel MA. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193-200.
25. Baxter GF, Walker DM. Myocardial ischemic preconditioning. *Current Medical Literature* 1999; 1; 35-40.
26. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82: 609-19 (Abstract).
27. Jennings RB: Preconditioning with Ischemia: Stunning and Hibernation in the Heart. Venice: Canal Press; 1995. p. 108-110.
28. Li Y, Kloner RA. The cardioprotective effects of ischemic preconditioning are not mediated by Adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993; 87: 1642-8.
29. Liu GS, Thornton J, Winkle MV. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 Adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-356
30. Currie RW, Tonguay RM, Kingma JG. Heat-Shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion/reperfusion in rabbit hearts. *Circulation*. 1993; 87; 963-73.
31. Sung J, Tang X, Knowlton AA. Late preconditioning against myocardial stunning. *J Clin Invest* 1995; 95: 388-403.
32. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992; 85: 2247-54.
33. Kida M, Fujiwara H, Ishida M. Ischemic preconditioning preserve creatine phosphate and intracellular pH. *Circulation* 1991; 84: 2495-503.
34. Marber MS, Latchman DS, Walker M. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-72.
35. Tenckhoff B, Lalue M, Stangl K. Release of inducible human heat shock protein 72 in acute myocardial infarction depends on preceding angina. *Circulation* 1996; 94 (Suppl): I-184.
36. Seiler C, Billinger M. Adenosine-induced preconditioning of human myocardium? *Circulation* 1998; 98: 824-5.
37. Thornton JD, Liu G, Olsson RA. Intravenous pretreatment with A1-selective Adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 1992; 85: 659-65.
38. Yellon DM, Baxter GF. Protection the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: Distant dream or near reality?. *Heart* 2000; 83: 381-7.
39. Mizumura T, Nithipaticom K, Gross G. Bimakalim an ATP-sensitive potassium channel opener, mimic the effects of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dog. *Circulation* 1995; 95: 1236-45.
40. Yellon DM, Baxter GF, Marber MS. Angina reassessed: pain or protector?. *Lancet* 1996; 347: 1059-62.
41. Migrino RQ, Moliterno DJ, Topol EJ. Preinfarction angina. *New Engl J Med* 1996: 335; 59-60.
42. Zucchi R. Mechanism of ischemic preconditioning. *Circulation* 1996; 93: 200-1.
43. Sung J, Tang X, Knowlton AA. Late preconditioning against myocardial stunning. *J Clin Invest*. 1995. 95: 388-403
44. Birnbaum Y, Kloner RA. Percutaneous transluminal coronary angioplasty as a model of ischemic preconditioning and preconditioning-mimetic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1036-9.
45. Schwarz ER, Whyte WS. Ischemic preconditioning. *Curr Opin Cardiol* 1997, 12: 475-81.
46. Leeser MA, Stoddard M, Ahmed M. Preconditioning of human myocardium with Adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 2500-7.
47. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 82: 2044-51.
48. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia or to collateral recruitment?. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1027-35.
49. Williams D, Bass T, Gewirtz H. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1985; 71: 687-92.
50. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T. Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 133: 297-301.
51. Jacquemin L, Danchin N, Suty-Selton C. Prognostic significance of angina pectoris >30 days before acute myocardial infarction in patients >75 years of age. *Am J Cardiol* 1997; 149: 198-200.
52. Anzai T, Yoshikawa T, Asakua Y. Effect on short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 755-9.
53. Ottani F, Galvani M, Ferrini D. Prodromal angina limits infarct size. *Circulation* 1995; 91: 291-5.

54. Marber MS, Baxter GF, Yellon DM. Prodromal angina limits infarct size: A role for ischemic preconditioning. *Circulation* 1995; 92: 1061-2.
55. Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E, et al. The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalized patients. *Am Heart J* 1992; 123: 1481-6.
56. Pasceri V, Lanza GA, Patti G. Preconditioning by transient myocardial ischemia-induced ventricular arrhythmias in variant angina. *Circulation*. 1996; 94: 1850-6.
57. Braunwald E. Acute myocardial infarction-the value of being prepared. *New Engl J Med* 1996; 334 1: 51-2.
58. Sasayama S, Fujita M. Recent insights in to coronary collateral circulation. *Circulation* 1992: 85: 1197-204.
59. Saito Y, Yasuno M, Ishida M. Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1259-63.
60. Evrengül H, Can L, Kayıkçıoğlu M. The effect of pre-infarction angina on ventricular late potentials in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2000: 21 (Suppl); P2323 (abstr.)
61. Pierard L, Dubois C, Smeets J. Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 984-7.
62. Zaman AG, Morris JL, Smyllie JH. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. *Circulation*. 1993: 88; 905-14.