

İskemik Ön Koşullanma ve Warm-Up Fenomeni

Dr. Sabri DEMİRCAN, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Dr. Korhan SOYLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Prodromal angina pectoris akut miyokart infarktüsünün başlangıcından kısa süre önce görülen ve infarktüs sonrası hastalığın gidişinde faydalı olduğu gösterilen angina veya iskemik atak olarak tanımlanır. Prodromal anginanın faydalı etkilerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte mekanizmalardan en çok kabul gören iskemik ön koşullanmadır (preconditioning). İskemik ön koşullanma, preinfarktüs iskemik ataklar sonucunda, infarkt alanının sınırlanmasına yol açan miyokardın iskemiye karşı hazırlığı olarak tanımlanır. Ön koşullanmanın faydalı etkilerini engelleyen ilaçların (sülfonilüre vb.) daha bilinçli kullanılması ve özellikle riskli hastalarda "preconditioning mimetikler" gibi güncel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından iskemik ön koşullanmanın kesin mekanizmasının belirlenerek bu faydalı korunmanın daha iyi anlaşılması önemlidir. Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 640-646

Anahtar kelimeler: Prodromal angina, iskemik ön koşullanma, warm-up fenomeni

Prodromal (Preinfarktüs) Angina

Prodromal angina pectoris akut miyokard infarktüsünün başlangıcından kısa süre önce görülen ve infarktüs sonrası hastalığın gidişinde faydalı olan angina veya iskemik atak olarak tanımlanır (1-5). İnfarktüs öncesi kabul edilen süre genellikle 48 saat olmakla birlikte, bu süre 72 saate kadar uzatılabilir. Bununla birlikte, prodromal angina ile infarktüsün başlangıcı arasındaki süre 24 saatten daha az olduğunda klinik gidiş üzerine olan olumlu etkisi daha belirgindir (4). Prodromal anginanın sıklığı değişken olup miyokart infarktüsü geçiren hastalarla ilgili farklı serilerde hastaların ortalama %25-50'sinde prodromal angina ataklarına rastlanmaktadır (5). İnsanlardaki kısıtlı patofizyolojik veriler, prodromal anginanın infarkt alanında azalmaya ve infarktüs öncesi anginası olmayanlara göre daha iyi sol ventrikül fonksiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Yapılan geniş prospektif çalışmaların ışığında; prodromal anginası olan hastalarda infarkt sahası daha az, ejeksiyon fraksiyonu daha iyi, bölgesel duvar hareketleri

daha iyi, kollateral gelişimi daha fazla, erken enzim piki kantitatif olarak daha az, hastane içi ölüm, atriyoventriküler blok, kardiyojenik şok, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği ve reinfarktüs sıklığı daha az ve son olarak 30 günlük yaşam süresi daha iyi olarak saptanmıştır (2-6). Prodromal anginanın faydalı etkileri tüm hasta gruplarında aynı değildir. Prodromal anginanın yaşlılarda faydalı etkilerinin olmadığına dair veriler olmakla birlikte (2,7) yararlı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8). Yine preinfarktüs anginası olan ve akut miyokart infarktüsü nedeniyle primer angiyoplasti yapılan bir hasta grubunda yapılan çalışmada preinfarktüs anginanın koruyucu etkisi görülmemiştir (9).

Prodromal anginanın faydalı etkilerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlar; **1) iskemik ön koşullanma** etkisiyle infarkt alanını sınırlar, **2) tekrarlayan iskemi epizodları kollateral gelişimini artırarak** sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmasına ve daha iyi hastalık seyrine yol açar, **3) aralıklı tıkanma** prodromal anginaya yol açarak miyokardiyal korunmayı sağlar ve **4) trombolitik tedaviyle daha hızlı reperfüzyon**(10) sağlar (6). Biz bu yazımızda bu mekanizmalardan en çok kabul gören iskemik ön koşullanma üzerinde durmak istedik.

İSKEMİK ÖN KOŞULLANMA

İskemik ön koşullanma; preinfarktüs iskemik ataklar sonucunda, infarkt alanının sınırlanmasına yol açan miyokardın iskemiye karşı hazırlığı olarak tanımlanır. Miyokart infarktüsüne karşı kalbin endojen korunmasının bir formu olan bu fenomen, ilk kez 1986 yılında Murry tarafından köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışma sonucunda tanımlanmıştır (1). İnfarktüs öncesi tekrarlayan 40 dakikalık iskemik atakların koruyucu mekanizmaları tetikleyerek miyokartta daha az yüksek enerjili fosfat kullanımı ve daha az laktat üretimine neden olduğu ve infarkt alanında yaklaşık olarak %75 azalma olduğu gösterile-

Alındığı tarih: 1 Nisan 2002, revizyon 27 Ağustos 2002
Yazışma adresi: Dr. Sabri Demircan, İstiklal Cad. Çınar apt., No: 208/4 Samsun Tlf: (0362) 239 0434 - (0533) 429 4136
E-posta: sabridemircan@yahoo.com

rek bu fenomen "iskemik ön koşullanma (preconditioning)" olarak adlandırılmıştır. Bu faydalı mekanizma ile ilişkili başlangıçtaki bulgular birçok hayvan deneyi (11-13) ve son zamanlarda insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarca (14) desteklenmiştir. Hayvan modellerinde ön koşullanmanın derecesinin iskemik atağın hem zamanı hem de süresine bağımlı olduğu gösterilmiştir (15,16) İskemik ön koşullanma yalnızca infarktüs sırasında miyokardiyal nekrozu azaltmakla sınırlı kalmayıp, aritmiler, reperfüzyon hasarı (17) ve infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna (18) (stunning) karşı da koruyucu etkisi vardır. Bununla birlikte ön koşullanmanın, öldürücü hücre hasarına karşı koruyucu etkisi ile aritmiler ve stunning'e olan koruyucu etkisinin aynı mekanizma ile olup olmadığı bilinmemektedir (19). Literatürde ön koşullanma ile ilgili diğer bir kavram "farmakolojik preconditioning"tir (20). Bu terimle kastedilen koroner oklüzyon öncesi verilen farmakolojik ajanların iskemiye yol açmaksızın ön koşullanmaya yol açan ikincil yolları uyararak iskemi sahasını azaltmasıdır. Bu ajanlar arasında yer alan adenosin A₁ agonistleri ve ATP duyarlı potasyum kanal açıcıları (KATP) "preconditioning mimetikler" olarak bilinir (21).

Ön koşullanmanın faydalı etkilerini engelleyen ilaçların (sülfonilüre vb.) daha bilinçli kullanılması ve özellikle riskli hastalarda "preconditioning mimetikler" gibi güncel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından iskemik ön koşullanmanın kesin mekanizmasının belirlenerek bu faydalı korunmanın daha iyi anlaşılması önemlidir.

Ön Koşullanmanın Mekanizması

İskemik ön koşullanmanın kesin mekanizması bilinmemekle birlikte adenosin reseptör uyarılması, protein kinaz C aktivasyonu ve ATP duyarlı potasyum kanallarının açılmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir (21). Preinfarktüs anginası olan hastalarla infarktüs sonrası iskemik ön koşullanmayla oluşan miyokardın korunması farklı iki fazdan oluşmaktadır. "**Klasik (erken) ön koşullanma**" cevabı infarktüs sonrası ilk 1-2 saat içinde olur ve geçici karakterlidir. 12-24. saatlerde tekrar ortaya çıkan, etkisi 72. saatte kadar devam eden, ancak faydaları erken fazlakı kadar belirgin olmayan ve "**gecikmiş ön koşullanma**" olarak adlandırılan ikinci bir faz veya pen-

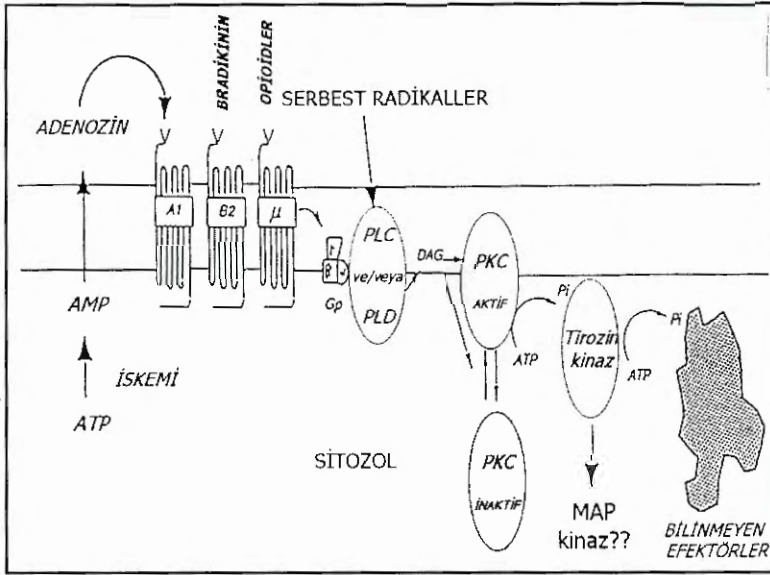
cere mevcuttur (22,23). Miyokardiyal adaptasyonun bu iki formunun aynı iskemik uyarana karşın farklı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir.

Klasik İskemik Ön Koşullanma

Klasik iskemik ön koşullanma; miyokart kan akımında önemli miktarda azalmaya yol açan uyarıların neden olduğu bir veya daha fazla iskemik atağın infarkt gelişimini geciktirmesi olarak tanımlanır. Kollateral akımın yaygınlığı ile ilişkisi yoktur (24) ve oluşumunda protein sentez inhibitörlerinin varlığı gereklidir (25). Downey ve ark.(12,26-28) tarafından iskemik uyarın sonrası ön koşullanmada rolü olan *adenozin, asetilkolin, katekolaminler, kalsiyum, angiotensin-2, bradikinin, nitrik oksit, endotelin, reaktif oksijen ürünleri ve opioidler* gibi çok sayıda nöroendokrin, parakrin ve eksojen tetikleyiciler tanımlanmıştır. Bu tetikleyiciler miyokardın hücre membranındaki G proteini aracılığıyla fosfolipazları (fosfolipaz D ve C) uyarır. Uyarılmış fosfolipazlar membran fosfolipidlerini yıkarak diacilgliserole (DAG) dönüştürür ve daha sonra sarkolemmal ATP duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanalları başta olmak üzere bilinmeyen efektörlerinin fosforilasyonunu sağlayan protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. K_{ATP} kanallarının açılması ile bölgesel "kardiyoplejik" etkili K⁺ iyonu hücre dışına çıkarak aksiyon potansiyel süresini kısaltır ve hücrenin kalsiyum yükünü azaltır. Sonuçta hem hücrenin oksijeni etkin kullanımı hem de hücrenin oksijen ihtiyacı azaltılarak hücrenin canlılığının devamı sağlanır (21) (Şekil 1).

İskemik ön koşullanma sadece hücre metabolizmasını düzenleyerek hücrenin canlılığını korumakla kalmayıp aynı zamanda hücrenin apoptozisini de engellemektedir. Bu olayda PKC'nin epsilon izoformunun aktivasyonunun (PKC-epsilon) ve mitokondrial K_{ATP} kanallarının önemli rolü vardır. Kültüre edilmiş ventriküler miyositlerde yapılan deneysel bazı çalışmalarda K_{ATP} kanallarının açılmasının PKC-epsilonu aktive ederek apoptozisi engellediği gösterilmiştir (29).

İskemik ön koşullanma ile ilgili hipotezler deneysel modellerde bu önemli sinyal yollarının antagonizmasıyla ön koşullanmanın yararlı etkilerinin bloke edilmesi ve agonistler tarafından iskemik ön koşullanmaya benzer etkilerin gösterilmesiyle desteklenmiştir.



Şekil 1. Klasik iskemik ön koşullanmanın öne sürülen mekanizması (21)

DeneySEL çalışmalarca ortaya konmuş iskemik ön koşullanmanın yararlı etkilerini azaltan ajanlar; 1) adenosin antagonisti olan *teofilin*,⁽¹²⁾ 2) PKC blokerleri olan *staurosporine*, *chelerythrine*, *calphostin* ve *polymixin*,^(26,30) 3) K_{ATP} kanal blokerleri olan *glibenclamide* gibi sülfonilüre ve *5-hydroxydecanoate* (*5-HD*) gibi sülfonilüre grubu olmayan ilaçlardır (31,32). Çalışmalarda gösterilen "preconditioning mimetikler"i ise 1) adenosin ve adenosin A₁ reseptör agonisti olan *R(-)-N⁶-(2-phenylisopropyl)-adenosine* (*PIA*),⁽¹²⁾ 2) PKC'nin direkt aktivatörleri olan *di-octanoyl glycerol*,⁽³³⁾ *ingenol* ve *phorbol esterleri*,⁽³⁴⁾ 3) *bradikinin*, *anjyiotensin*, *fenilefrin* (32) ve 4) K_{ATP} kanal açıcıları olan *nicorandil*,⁽³⁵⁾ *östrojen*,⁽³⁶⁾ *pinacidil* ve *bimakalin* (37) oluşturmaktadır.

Gecikmiş İskemik Ön Koşullanma

Gecikmiş ön koşullanma, subakut miyokardiyal adaptasyonun bir formudur. Miyokardiyal korunmanın bu ikinci penceresi hayvan modellerinde tekrarlayan koroner oklüzyonla oluşturulan iskemik uyarı takip eden total koroner arter oklüzyon veya infarktüstün 24 saat sonra öldürücü hücre hasarına karşı artmış toleransın ortaya konmasıyla tanımlanmıştır (38). Tavşan modellerinde gecikmiş ön koşullanmanın bu anti-infarkt etkisinin 3 güne kadar uzayabildiği gösterilmiştir (39). İskemik ön koşullanmanın erken fazının aksine gecikmiş koruma fazının daha güçlü bir anti-stunning etkisi vardır (40).

Gecikmiş ön koşullanmanın mekanizmasını ortaya koymak için bir çok hipotez olmakla birlikte endojen nitrik oksidin miyokardiyal korunmanın bu geç fazında anahtar bir tetikleyici ve mediatör olarak rol aldığı kabul edilmektedir. Adenosin agonistleriyle oluşturulan deneysel gecikmiş ön koşullanmada ortamdaki PKC aktivasyonu ve nitrik oksit sentezinin arttığı gösterilmiştir (40-42). Yine başka bir preconditioning uyarını alfa-adrenoreseptör agonisti olan fenilefrin ile yapılan bir çalışmada oluşan gecikmiş ön koşullanmanın nitrik oksit sentezindeki artış aracılığıyla olduğu ve bu reseptörlerin farmakolojik blokajı veya NO sentezinin inhibisyonunun bu gecikmiş kardiyak korunmayı

engellediği gösterilmiştir (43). Klasik iskemik ön koşullanmada anahtar enzim olan PKC'ye ek olarak oluşan tirozin kinaz ve MAPK (mitogen activated protein kinase) enzimlerinin aktivasyonunun gecikmiş antiinfarkt etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gecikmiş koruma fazında bu kinazların yeri dikkat çekmekle birlikte yeni protein sentezi veya membran kanalları arasındaki kompleks uyarı sistemi henüz tam aydınlatılmamıştır. Bu bahsedilen hücre koruyucu "putatif efektörler" adı verilen proteinlerden en çok üzerinde durulanlar manganez süperoksit dismutaz (SOD) (44) ve "heat shock protein (HSP72)"dir (38). Bu proteinlerin miyokard içeriğindeki artışı miyokardiyal korunmanın bu gecikmiş fazında oldukça önem taşır. Her iki protein de stresle ortaya çıkar ve hücre koruyucu özellik taşırlar. Manganez-SOD, süperoksit anyonları detoksifiye eden mitokondrial bir antioksidandır. HSP72'nin ise; proteinlerin katlanmalarını artırma, anormal proteinlerin yıkılmasını sağlama, apoptozisi engelleme, hücre iskeletini koruma ve nitrik oksit sentezini artırma gibi koruyucu etkileri vardır (40).

İskemik Ön Koşullanma ve Klinik Pratikteki Yeri

İnsanlarda iskemiyeye karşı miyokardiyal adaptasyon ilk kez Deutsch ve ark.⁽⁴⁵⁾ tarafından yapılan koroner anjiyoplasti sırasında gösterilmiştir. Çalışmada,

2 kez ardarda 90 saniyelik balon şişirme esnasında, ilk balon şişirilmesine göre ikinci şişirme esnasında anginal ağrının azaldığı, daha az ST değişikliği olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular yapılan diğer birçok anjiyografik çalışmayla desteklenmiştir (46,47). Anjiyoplasti sırasında oluşan iskemik ön koşullanmanın kollateral dolaşımı ile ilişkili olmadığı gösterilmiş olup, (48) sorumlu mekanizmanın büyük ölçüde ATP duyarlı K kanalları üzerinden olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu K_{ATP} kanallarını bloke eden glibenclamide gibi sulfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçların verilmesi anjiyoplasti yapılan hastalarda ikinci balon şişirilmesi sırasında görülen ST segmentinde düzelmeyi kaybolmasına ve kardiyak ağrının artmasına yol açmaktadır (46). Yeni bir çalışmada koroner anjiyoplasti öncesi intrakoroner verilen östrojenin K_{ATP} kanallarının aktivasyonu ile iskemiyi adaptasyonu artırdığı ve glibenclamide ile bu etkisinin önlendiği gösterilmiştir (36). Bunların yanında adenozin reseptör antagonistleri de tekrarlayan balon şişirilmesi sonrasında oluşan iskemiyi adaptasyonu önlemektedir (49). Koroner anjiyoplasti sırasında görülen iskemik ön koşullanma tüm hasta gruplarında aynı olmayıp özellikle hiperlipidemisi olan hastalarda bu etkinin kaybolduğuna dair bulgular mevcuttur (50).

Aortaya konan kross klemp ile ortaya çıkarılan aralıklı iskemi, koroner arter bypass cerrahisi (CABG) sırasında iskemik ön koşullanma için bir model oluşturur. Bu durumda global bir iskemi olduğu için kollateral akımın etkisi de ortadan kalkar. Kısa iskemik ataklar oluşturulan bu hastalardan alınan miyokart biyopsilerindeki ATP içeriği kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (51). Revaskularizasyon işleminin başlangıcında 2 kez 3 dakikalık miyokart iskemisi uygulanan grupta miyokart ınsülinin göstergesi olan troponin-T salınımının daha az olduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca bypass cerrahisi sırasında adenozin verilen hastalarda postoperatif sol ventrikül fonksiyonları daha iyi olarak saptanmıştır (53).

Diyabetik hastalardaki akut miyokart infarktüsü ve koroner anjiyoplasti sonrası mortalite ve geç komplikasyon insidansı infarkttan sorumlu arter açıklığı ve anjiyografi bulgular benzer olan diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksektir (54,55). Tip II diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda sulfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaç kullanımı ile kardiyak morta-

lite ve morbiditede daha fazla artışın olduğuna dair bulgular mevcuttur (56,57). Bunun nedeni, ATP duyarlı K reseptörlerini inhibe ederek pankreastan insülin salınımına yolaçan sulfonilüre grubu ilaçların aynı zamanda kardiyomiyositlerdeki K kanallarını da inhibe ederek iskemik ön koşullanmayı bozmaktadır (58). Diyabetli hastalardaki bozulmuş adaptasyon mekanizmalarının insülin tedavisi ile düzeltilmediğine dair bulguların olması koroner arter hastalığı olan bu hasta grubunda insülinin sulfonilüre grubu ilaçlara tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (59). Tüm bunların yanında sulfonilüre grubu ajanların kardiyovasküler hastalıkların uzun dönem seyrini olumsuz etkilemediğinin gösterildiği geniş kapsamlı çalışmalar da bulunmaktadır (60).

Klinik pratikte iskemik ön koşullanmayla ilgili diğer bir konu genel anestezi ilaçları ile ilgilidir. Hayvan çalışmalarında, geleneksel olarak kardiyak açıdan güvenli bir anestetik olduğu bilinen *ketamin*'in K_{ATP} kanallarını bloke ederek ön koşullanmayı engellediği, (61) başka bir anestetik olan *isoflurane*'in aynı K_{ATP} kanalları aracılığı ile özellikle gecikmiş ön koşullanma üzerine olumlu etkileri olduğu (62) gösterilmiştir. Bu sonuçlar operasyona girecek olan koroner arter hastalarında anestetik seçimi açısından dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymuştur.

Warm-Up Fenomeni

Warm-up fenomeni, koroner arter hastalığı olanlarda ilk egzersiz testini takiben, sonraki testte performansta düzelmeye olarak tanımlanır. Mekanizmasında oksijenin etkin kullanımı ve azalmış bölgesel oksijen ihtiyacı üzerinde de durulmakla birlikte temelde koroner vazodilatasyonun olduğuna dair bulgular bulunmaktadır (63).

Warm-up fenomeninde her iki test sırasında miyokardiyal kan akımında değişiklik yoktur, ikinci test sırasında ön koşullanmanın bir sonucu olarak metabolik etkinliğin arttığını gösteren oksijen ihtiyacında bir azalma vardır (64). Stabil anginal hastalarda ardarda 3 efor testinin yapıldığı bir çalışmada, birinci efordan sonraki ilk dakikalar içinde görülen warm-up fenomeninin iskemiyi adaptasyonun sonucu olarak, ikinci efordan sonraki 2 saat içinde olan warm-up fenomeninin ise periferik dokularca oluşturulan "training" (antrenman) etkisinin bir sonucu olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (65). Yine aynı

hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada; 15 günlük 10 mg transdermal nitrogliserin patch tedavisi sonrası ardarda yapılan efor testlerinde nitrogliserin tedavisi ile egzersiz toleransı ve performans indekslerinde plasebodan daha anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (66). Bu warm-up fenomeninde temelde vazodilatör mekanizmaların rol aldığı önemli bir göstergesidir. Çok damar hastalığı olan ve sol ventrikül fonksiyonları normal olan hasta grubunda yapılan bir sintigrafik çalışmada warm-up etkinin iskemiye toleransta olumlu etkinin yanında iskemik sol ventrikül disfonksiyonuna karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir (67).

Warm-up fenomeninin oluşumunda adenosin reseptörlerinin major bir rol oynadığı tam olarak gösterilememiştir. Bir adenosin reseptör antagonisti olan "bamiphyline" ile yapılan klinik bir çalışmada, koroner anjiyoplasti sırasında iskemiye adaptasyonun bloke edilebildiği gösterilirken(47) aynı ajan warm-up fenomenini önlemede yetersiz kalmıştır (68). Warm-up fenomeninde K_{ATP} kanallarının yeri net olmamakla birlikte koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada egzersiz öncesi verilen glibenclamide'in ikinci test sırasında iskemik ön koşullanmanın bulgusu olan warm-up fenomenini bozduğu gösterilmiştir (69).

Sonuç

Diyabetik hastalarda sülfonilüre tedavisinin kardiyovasküler ölümleri arttırdığının gösterilmesi ve akut miyokart infarktüsü süresince sülfonilüre alanlarda alınan kötü sonuçlar iskemik ön koşullanmanın engellenmesine bağlanabilir. Bu nedenle miyokart infarktüsü geçiren diyabetik hastalarda insülin tercih edilmelidir. İskemik ön koşullanmanın önemli koruyucu rolü olduğu düşünülen iskemik kalp hastalarında (kararsız angina, koroner anjiyoplasti veya baypas uygulanacaklarda) bu olayı önleyen adenosin reseptör antagonistleri (metilksantin, aminofilin) dikkatli kullanılmalıdır. ATP kanal açıcılar (nicorandil) ve adenosin ya da analogları miyokart iskemisinin zararlı etkisini sınırlayabilir. Bu amaçla bu ajanların kardiyak cerrahide kardiyoprotektif olarak ve transplantasyon öncesi donör kalplerinin iskemiden korunmasının artırılmasında potansiyel kullanımı olabilir. Farmakolojik yolla oluşturulan ön koşullanma akut miyokart infarktüsünde miyokart nekrozunun

progresyonunu azalttığı gibi, efektif reperfüzyon için gereken zamanı da arttırır.

Kararsız anginası olan ve yakınarda infarktüs geçiren riskli hastalarda iskemik ön koşullanmayı arttıran ilaçların verilmesi nekrozu azaltabilir. Reperfüzyon için zaman kazandırır. İskemik ön koşullanma yapan adenosin ve nicorandil ile yapılan bazı çalışmalarda bu ilaçların trombolitik tedavi ile birlikte verilmesinin taşıaritmisi insidansını ve tekrarlayan iskemi epizodlarını azalttığı gösterilmiştir (70).

KAYNAKLAR

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
2. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, et al: Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2000;139:881-8
3. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al: Prodromal angina limits infarct size: a role of ischemic preconditioning. *Circulation* 1995;91:291-7
4. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al: Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 1998;97:1042-5
5. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Nicolini FA: Clinical relevance of prodromal angina before acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1999;68:S103-8
6. Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA: Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation* 1999;100:559-63
7. Pepe S: Dysfunctional ischemic preconditioning mechanisms in aging. *Cardiovasc Res* 2001;49:11-4
8. Navarro MJ, Doblas JJG, Briales JA, et al: Does angina the week before protect against first myocardial infarction in elderly patients? *Am J Cardiol* 2001;87:11-5
9. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al: Effect of preinfarction angina pectoris on outcome in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty (results from the myocardial infarction registry [MIR]). *Am J Cardiol* 2001;87:1-6
10. Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A: Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:7-12
11. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklenk K: Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium. *Circulation* 1992;85:779-89
12. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM: Protection against infarction af-

forded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-6

13. Li Y, Kloner RA: The cardioprotective effects of ischemic "preconditioning" are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993;87:1642-8

14. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB: Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-7

15. Schulz R, Post H, Vahlhaus C, Heusch G: Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation* 1998;98:1022-9

16. Sandhu R, Diaz RJ, Mao GD, Wilson GJ: Ischemic preconditioning. Difference in protection and susceptibility to blockage with single cycle versus multicycle transient ischemia. *Circulation* 1997;96:984-95

17. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987;253:H1470-6

18. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellen G, Conti VR: Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:H887-94

19. Connaughton M, Hearse DJ: Three questions about preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1996;91:12-5

20. Cohen MV, Downey JM: Ischaemic preconditioning: can the protection be bottled? *Lancet* 1993;324-6

21. Kloner RA, Bolli R, Marbon E, et al: Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: on NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97:1848-67

22. Carroll R, Yellon DM: Myocardial adaptation to ischemia - the preconditioning phenomenon. *Int J Cardiol* 1999;68:S93-101

23. Schulz R, Cohen MV, Behrends M, Downey JM, Heusch G: Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2001;52:181-98

24. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, et al: Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990;66:1133-42

25. Thornton J, Striplin S, Liu GS, et al: Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by preconditioning. *Am J Physiol* 1990;259:H1822-5

26. Ytrehus Y, Liu Y, Downey JM: Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994;226:H1145-52

27. Cohen MV, Liu Y, Liu G, et al: Phospholipase plays a role in ischemic preconditioning in the rabbit heart. *Circulation* 1996;94:1713-8

28. Goto M, Liu Y, Yang X-M, Ardelle JL, Cohen MV, Downey JM: The role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995;77:611-21

29. Liu H, Zhang HY, Zhu X, Shao Z, Yao Z: Preconditioning blocks cardiocyte apoptosis: role of K (ATP) channels and PKC-epsilon. *Am J Physiol* 2002;282:H1380-6

30. Li Y, Kloner RA: Does protein kinase C play a role in ischemic preconditioning in rabbit hearts? *Am J Physiol* 1995;268:H424-31

31. Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992;70:223-33

32. Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ: Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist 5-hydroxydecanoate. *Cardiovasc Res* 1992;26:1054-62

33. Speechly DME, Grover GJ, Yellon DM: Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K⁺ channel? Studies of contractile function after stimulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995;77:1030-5

34. Armstrong SC, Ganote CE: Preconditioning of isolated rabbit cardiomyocytes: effects of glycolytic blockade, phorbol esters, and ischemia. *Cardiovasc Res* 1994;28:1700-6

35. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B: Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:514-8

36. Tsung ML, Sheng FS, Tsai FC, Chang HT: Pharmacologic preconditioning of estrogen by activation adenosine triphosphate-sensitive potassium channel in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:871-7

37. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ: Bimakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, mimics the effects of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs. *Circulation* 1995;92:1236-45

38. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, et al: Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heart stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:1264-72

39. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM: Characterization of the infarct limiting effect of delayed preconditioning: time course and dose dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol* 1997;92:159-67

40. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Percoco G, Toselli T, Antonioli G: Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects. *Am Heart J* 1999;138:561-8

41. Kudo M, Wang Y, Xu M, Ayub AV, Ashraf M: Adenosine A(1) receptor mediates late preconditioning via activation of PKC-delta signaling pathway. *Am J Physiol* 2002;283:H296-301

42. Wang WZ, Stepheson LL, Anderson GL, Miller FN, Khiabani KT, Zamboni WA: Role of PKC in the late phase of microvascular protection induced by preconditioning. *J Surg Res* 2002;106:166-72

43. Tejero-Taldo MI, Gurosoy E, Zhao TC, et al: Alpha-adrenergic receptor stimulation produces late preconditioning through inducible nitric oxide synthase in mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:185-95

44. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, et al: Delayed effects of sub-lethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293-9
45. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Laskey WK: Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51
46. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al: Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K⁺ channel blocker. *Circulation* 1994;90:700-5
47. Leeser MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R: Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500-7
48. Sakai K, Yamagata T, Teragawa H, Matsuura H, Chayama K: Preconditioning effect during coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris. *Int Med* 2002;41:509-15
49. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al: Effects of A1 adenosine receptor blockade by bamiphylline on ischemic preconditioning during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1996;17:846-53
50. Kyriakides ZS, Psychari S, Iliodromitis EK, Kolettis TM, Sbarouni E, Kremastinos DT: Hyperlipidemia prevents the expected reduction of myocardial ischemia on repeated balloon inflations during angioplasty. *Chest* 2002;121:1211-5
51. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB: Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-7
52. Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM: Ischemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997;77:314-8
53. Mentzer RM, Rahko PS, Molina-Viamonte V, et al: Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1997;79:38-43
54. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-89
55. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:34-44
56. Engler RL, Yellon DM: Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease: time for reconsideration. *Circulation* 1996;94:2297-301
57. Howes LG, Sundaresan P, Lykos D: Cardiovascular effects of oral hypoglycaemic drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:201-6
58. Brady PA, Terzic A: The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol*;1998;31:950-6
59. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, et al: Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:808-12
60. Jollis JG, Simpson RJ, Cascio WE, Chowdhury MK, Crouse JR, Smith SC: Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;138:S376-80
61. Han J, Kim N, Joo H, Kim E: Ketamine abolishes ischemic preconditioning through inhibition of K(ATP) channels in rabbit hearts. *Am J Physiol* 2002;283:H13-21
62. Tonkovic-Capin M, Gross GJ, Bosnjak ZJ, Tweddell JS, Fitzpatrick CM, Baker JE: Delayed cardioprotection by isoflurane: role of K(ATP) channels. *Am J Physiol* 2002;283:H61-8
63. Ylitalo K, Niemela M, Linnaluoto M, Valkama J, Mattila K, Puhkurinen K: Evidence suggesting coronary vasodilation as the principal mechanism in the warm-up phenomenon. *Am Heart J* 2001;141:1018-25
64. Okazaki Y, Kodama K, Sato H, et al: Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1597-604
65. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al: Mechanisms of the warm-up phenomenon. *Eur Heart J* 1996;17:1022-7
66. Doğar H, Güzelsoy D, Gültekin N, Gürses N, Demiroğlu C: Acute and sustained antianginal effects of nitroglycerin patches: objective evaluation with training-effect-eliminated exercise performance index. *Am J Cardiol* 1988;61:39E-43E
67. Kelion AD, Webb TP, Gardner MA, Ormerod OJM, Banning AP: The warm-up effect protects against left ventricular dysfunction in patients with angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:705-10
68. Tomai F, Crea F, Danesi A, et al: Effects of A1 adenosine receptor blockade on the warm-up phenomenon. *Cardiologia* 1997;42:385-92
69. Övünç K: Effects of glibenclamide, a KATP channel blocker, on warm-up phenomenon in type II diabetic patients with chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23:535-9
70. Patel DJ, Purcell H, Wright C, Calrke D, Fox K, on behalf of the Nicorandil Unstable Angina Study Investigators. Nicorandil reduces myocardial ischaemia and tachyarrhythmias in unstable angina: results of a randomised placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 1997;18:165. Abstract.