

İskemik Önkoşullama : Genel Özellikleri ve Klinik Uygulama Alanları

Berrin GÜNAYDIN*, İclal ÇAKICI**°

İskemik Önkoşullama : Genel Özellikleri ve Klinik Uygulama Alanları

Özet : İskemik önkoşullama birçok hayvan türünde iskemik nekroz, aritmiler ve postiskemik miyokardiyal disfonksiyona karşı güçlü bir koruma sağlamaktadır. Geçici olan bu koruma, önkoşullamadan saatlerce sonra tekrar ortaya çıkabilmektedir.

Önkoşullamanın insanlarda da olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Bunlar; anjiyoplasti sırasında tekrarlayan balon şişirilmelerine toleransın artması, infarktüs öncesi anjinanın yararlı etkileri, tekrarlayan egzersiz ya da pacingle oluşturulan iskemiyeye karşı hastalarda tolerans gelişmesi, kardiyotorasik cerrahide aralıklı aort klemp tekniğiyle miyokarda ATP'nin korunması ve in vitro izole insan trabeküler kası ve ventriküler miyositlerinde önkoşullama ile uyumlu sonuçlar gözlenmesidir.

Gelecekte önkoşullama ya da önkoşullama yapan ajanlar kardiyopulmoner bypas, kalp transplantasyonu, anjina ve miyokard infarktüsünde uygulanabilecek ve kalbin daha iyi bir korunmasına neden olabilecektir.

Anahtar kelimeler: İskemik Önkoşullama, Miyokard

Geliş : 05.12.1997

Düzeltili : 24.02.1998

Kabul : 06.03.1998

Ischemic Preconditioning : General Characteristics and Clinical Implications

Summary : Ischemic preconditioning provides powerful protection against ischemic necrosis, arrhythmias and post-ischemic myocardial dysfunction in a wide variety of animal species. This transient protection returns several hours later after preconditioning.

There are various studies demonstrating that preconditioning also exists in humans: Increased tolerance to repetitive balloon inflations during angioplasty, beneficial effects of preinfarction angina, tolerance development in patients to ischemia induced by repetitive exercise or pacing, preservation of myocardial ATP by intermittent aortic cross-clamping during cardiothoracic surgery and observation of consistent results with preconditioning in in vitro isolated human trabecular muscle and ventricular myocytes.

In future, preconditioning or preconditioning mimetic agents could be applied in cardiopulmonary bypass, heart transplantation, angina and myocardial infarction and might result in better preservation of the heart.

Key words: Ischemic Preconditioning, Myocardium

İSKEMİK ÖNKOŞULLAMA, kısa süreli ve tekrarlanan iskemik streslerin daha uzun süreli benzer strese karşı miyokarda belirgin bir direnç oluşturmasıyla gerçekleşen koruyucu, adaptif bir mekanizmadır. İskemik önkoşullamanın koruyucu etkisinin bifazik olarak geliştiği son yıllarda aydınlatılmış bir gerçektir:

- korumanın akut fazı (klasik önkoşullama)
- subletal miyokard iskemisine moleküler adap-

tasyonun bir sonucu olarak gelişen korumanın geç fazı (korumanın ikinci penceresi]

Korumanın akut fazı (klasik önkoşullama):

İlk kez 1986'da Murry ve ark. risk altındaki miyokarda her biri 5'er dakikalık reperfüzyon ile ayrılan 4 kez 5 dakikalık koroner arter oklüzyonu gerçekleştirerek, takip eden daha uzun süreli (40 dakikalık) koroner arter oklüzyonuyla oluşan in-

* G.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalında Uz. Dr. ve G.Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji Anabilim Dalında Doktora Öğrencisi

** G.Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji Anabilim Dalında Doç. Dr.

° Yazışma Adresi

farkt büyüklüğünde %75 azalma olabileceğini gözlemlemişlerdir¹. Bu olgudan önce, kısa süreli iskemi ataklarının adenin nükleotidlerinin tüketimini arttıracığı ve tekrarlayan iskemi ataklarının kümülatif etki gösterip, miyokarda metabolik ve fonksiyonel bozukluklar oluşturarak letal kardiyomiyosit hasarına neden olduğu görüşü hakimdi. Ancak intakt hayvan modellerinde, tekrarlayan kısa kardiyak iskemi ataklarından ilkinde adenin nükleotidleri önemli ölçüde tüketilirken, takip eden ataklarda böyle bir etkinin ya çok az ya da hiç gözlenmediği, bu etkinin kardiyak nekrozda azalmaya neden olduğu ve uzun kümülatif iskemi ataklarında devam edebildiği bilinmektedir². İskemik önkoşullamanın özellikleri şöyle özetlenebilir: ATP tüketim hızında yavaşlama, sıçan, tavşan, domuz kalbinde önkoşullamanın kolateral dolaşıma bağımlı olmaması ve uzun süreli iskemiden önce kısa tek bir koroner arter oklüzyonunun bile kalbi önkoşullayabilmesi (örn; köpekte 5 dk süreli³, sıçanda 3 dk süreli tek bir oklüzyon⁴), önkoşullamanın koruyucu etkisinin sürekli iskemi periyodu 90 dk. - 3 saat sınırlarını aştığında ya da başlangıçtaki iskemik önkoşullama atağı ile sürekli koroner oklüzyonu arasında gecikme olduğunda kaybolması, ancak başlangıçtaki iskemik ataktan 24 saat sonra tekrar korumanın ortaya çıkabileceği (korumanın ikinci penceresi), önkoşullamaya tolerans gelişebilmesi, uzun süreli iskemiden önce uygulanan çeşitli streslerin (hipoksi, gerim, endotoksin, sıcak şoku, alfa-1 adrenerjik stimülasyon vs gibi) önkoşullama benzeri etkiyle sonuçlanabilmesi ve önkoşullamanın mekanizmasının birçok türde endojen adozinle açıklanmasıdır. Önkoşullama iskemi ve reperfüzyon hasarının sonuçlarına karşı da koruma sağlamaktadır. Aritmilerin şiddetini azaltır, infarktüs oluşumunu geciktirir, miyokardın iskemiden sonra kontraktıl fonksiyonun geri dönmesini iyileştirir, laktat oluşumunu azaltır, laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin kinaz (CK) salınımını azaltır^{5,6}.

Korumanın geç fazı [korumanın ikinci penceresi = Second Window of Protection (SWOP)]:

Uzun süreli mekanik yüklenmeyle oluşan kardiyak hipertrofidan başka, strese karşı gelişen ikinci bir kardiyak adaptasyon formu olan geç adaptasyondan; korumanın geç fazından sözedilmektedir:

*Murry ve ark.1986'da köpekte¹, **Yang ve ark. (1993) tavşanda⁷ ve ***Li ve Kloner (1994) sıçanda⁸ önkoşullamanın koruyucu etkilerinin önkoşullama ile sürekli iskemi periyodu arasında belirli süre geçtiğinde kaybolduğunu bildirmişlerdir (*2 saat, **1 saat, ***1.5 saat). Ancak Sack ve ark. 1993'te domuzda 1 saatte kaybolan bu korumanın 4 gün sonra tekrar kazanılabileceğini belirtmişlerdir⁹. Önkoşullamanın yararlı etkilerinin önkoşullama ile sürekli iskemi atağı arasında 1 saatlik gecikme olduğunda ortadan kalkmasına rağmen, Li ve Kloner (1994) sıçanda 1 saat sonra tekrarlanan önkoşullama ile infarkt büyüklüğü ve aritmiler üzerine olan etkilerinin tekrar elde edilebileceğini göstermişlerdir⁸. Marber ve ark. (1993) tavşanda hem vücut sıcaklığında artışla (15 dk. 42°C) hem de 4 kez 5 dakikalık koroner arter oklüzyonuyla önkoşullama uygulandıktan 24 saat sonra 30 dakikalık koroner arter oklüzyonu yapıldığında infarkt büyüklüğünde azalma gözlemlemişlerdir¹⁰.

Köpekte ve tavşanda kısa süreli hızlı ventriküler "pacing" den 24 ve 48 saat sonra yapılan "pacing" lerin EKG'de ST segment sapmasında azalma oluşturduğu bildirilmiştir¹¹.

Miyokard iskemisi ve anoksiye karşı katekolamin uygulaması ile oluşan korumada oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki imbalanstan hem beta hem de alfa reseptör uyarımının sorumlu olduğu; bu dengesizliğin de iskemiye benzer şekilde kalpte gecikmiş korumaya neden olduğu belirtilmektedir¹¹.

7-okzo-prostasiklinin sıçan, kobay, kedi, köpek ve tavşanlara uygulanması kalpte geç oluşan ve uzun süren bir korumaya neden olmaktadır¹¹.

E.coli'den türetilen endotoksinin *in vivo* olarak eksojen katekolaminlere karşı kardiyak cevapları deprese ettiği bilinmektedir. Önceden E.Coli endotoksini uygulanmış sıçanların kalpleri çıkarıldıktan sonra sabit akımda perfüze edilip koroner arter oklüzyonu uygulandığında, ventriküler aritmilerin ciddiyetindeki azalmanın serum fizyolojik verilere göre endotoksin uygulamasından özellikle 8 ve 24 saat sonra belirgin olduğu; dek-sametazon önuygulaması yapılanlarda ise ortadan kalktığı ve mekanizmanın NO sintaz ve siklooksijenaz 2'nin indüksiyonu ile olduğu bildirilmiştir¹¹.

Sıcak şokuna bağlı olarak kalpte oluşan gecikmiş koruma, sıcak proteinlerinin indüksiyonuyla gerçekleşmektedir¹¹. Egzersiz ve kronik hipoksiye maruz kalma sonucu oluşan korumaların mekanizmasının ise farklı olabileceği öne sürülmektedir.

Önkoşullamanın Olası Mekanizmaları:

Korumanın akut fazının mekanizması tam olarak açıklanmamış olmasına rağmen, en azından tavşanda adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılmasının erken korumanın hem bir mediyatörü hem de tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir¹². Ancak gecikmiş korumanın tavşanda benzer mekanizmayla olup olmadığı bilinmediğinden Baxter ve Marber (1994) tavşan modelinde tekrarlayan kısa koroner arter oklüzyonlarından 24 saat sonra miyokarda infarktüse duyarlılığın azaldığını gözlemleyerek gecikmiş korumanın da adenozinle ilgili mekanizmalarla başlatılabileceğini öne sürmüşlerdir¹². Borchert ve ark. (1994) geç adaptasyonun Na⁺/K⁺-ATPaz ve fosfodiesteraz I ve IV gibi enzimlerin indüksiyonundaki artışla birlikte olduğunu göstermişlerdir¹³. Buradan yola çıkarak Krause ve Szekeres 1995'de geç adaptasyona bağlı korumanın mekanizmasında adrenerjik uyarılara cevabın azalmasının, miyokarddaki cAMP düzeylerinde benzer değişikliklerle korelasyon gösterip göstermediğini araştırmışlardır¹⁴. Hatta bu değişikliklerin geç adaptasyona bağlı fosfodiesteraz I ve IV ile nasıl bir ilişkisi olduğu ve strese bağlı geç adaptasyonla miyokarda oluşan korumanın terapötik olup olamayacağını ortaya koymaya çalışmışlardır. Bazı araştırmacılar da önkoşullamanın geç fazının adenozin aracılı olması yanında mRNA transkripsiyonu ve antioksidan proteinler gibi koruyucu proteinlerin sentezini de içerdiğini bildirmişlerdir^{15,16}. Hoshida ve ark.(1993) önkoşulllanmış köpek kalbinde 24 saatlik subletal iskemiden sonra antioksidan aktiviteyi incelediklerinde, infarkt büyüklüğündeki azalmanın manganez-süper oksit dismutaz'da artışla birlikte olduğunu bulmuşlardır¹⁷. Zhou ve ark.(1996) kolateral kan akımının söz konusu olmadığı ve önkoşullama üzerine serbest radikallerin spesifik etkilerinin çalışılmasında iyi bir model olan izole sıçan miyositlerinde, miyokarddaki geç dönemdeki korumanın baştaki oksidatif stresle indüklenen antioksidan enzim aktivitesindeki artışla birlikte olup

olmadığını araştırmışlardır¹⁸. Bu çalışmada kısa ve aralıklı anoksi sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin, anoksi ve reoksijenasyon hasarına karşı miyositlerin korunmasından sorumlu olan antioksidan enzimlerin aktivitesinin artmasına neden olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁸.

İnsanda önkoşullama oluşuyor mu?

İnsanlarda önkoşullamanın varlığını destekleyen çalışmalar başlıca 4 grup altında toplanabilir¹⁹:

1.Balon anjiyoplasti çalışmaları:

Anjiyoplasti sırasında aralıklı olarak balonun şişirilmesiyle iskemik ataklar oluşturulmakta ve böylece reversibl hasar oluşumunun modülasyonu araştırılabilmektedir. Klinik olarak ilk resmi adaptasyon çalışması 1990'da Deutch ve ark. tarafından yapılmıştır²⁰. Sol ön inen koroner artere perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) yapılacak olgularda 2 kez 90 sn süreyle balon şişirilerek oklüzyon yapılmıştır. İkinci balon şişirilmesi sırasında vizüel analog skala ile belirlenen anjinal ağrı sırasında ST segmentindeki yükselmenin ve hem arteriyel hem de venöz kandan ölçülen laktat düzeyinin ilkinde göre daha az olduğu, pulmoner arter basıncının ve koroner sinüs akımının da daha düşük olduğu bulunmuştur. Buna karşın Oldroyd ve ark. (1992) ise balonu 60 saniye süreyle şişirdiklerinde ciddi ST segment değişiklikleri ya da laktat oluşumunda farklılık bulamamışlardır²¹. De Jong ve ark. (1993) 60-90 saniye arasında değişen sürelerle balon şişirdiklerinde miyokarda laktat ya da hipoksantin azalmadığını bulmuşlardır²². Bu bulgular korumayı başlatmak için gerekli bir eşik iskemi süresi olduğunu ve bu eşik 90 saniye olduğunu göstermektedir. Cribier ve ark. (1992) sol ön inen koroner arteri tıkalı 17 olguda ortalama 231 sn (120-370sn) süren, her biri arasında 3 ile 5 dk. reperfüzyon süresi olan ve 5 kez balon şişirilen bir anjiyoplasti çalışmasında ST segment yükselmesinin derecesinin, sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki yükselmenin ve ejeksiyon fraksiyonundaki bozulmanın son iki balon şişirilmesi sırasında öncekilere göre daha az olduğunu bulmuşlardır²³. Taggart ve ark. (1993) her biri 2 dakikalık reperfüzyonlarla ayrılan 2 kez 90 sn. süreyle balon şişirilen PTCA'larda ikinci balon şişirilmesi sırasındaki anjiyoplasti kateterinin kılavuz telinden

epikardiyal EKG ile kaydedilen ST segment yükselmesinin derecesinin ve aksiyon potansiyelinin devam süresinin ilkinde göre daha az olduğunu saptamışlardır²⁴. 1993'te Tomai ve ark. farklı basınçla 2 kez 2 dk. süreyle anjiyoplasti balonunu şişirdikleri çalışmada, ikinci oklüzyon sırasındaki ST segment kaymasının aynı basınçla balon şişirilen çalışmalardakine benzer şekilde ilkinde göre daha az olduğunu ancak ikinci oklüzyon sırasında ilkinde göre daha yüksek basınçla oklüzyon oluşturulduğunda daha ciddi anjina görüldüğünü bildirmişlerdir²⁵. Bu çalışmada kolateral kan akımı ise ölçülmemiştir. Yine Tomai ve ark. (1994) başka bir çalışmada koroner anjiyoplastilerde selektif ATP'ye duyarlı K⁺ kanal blokörü glibenklamid ön uygulamasıyla önkoşullamanın koruyucu etkisinin ortadan kalktığını ve insanlarda da hayvanlarda olduğu gibi önkoşullamanın ATP'ye duyarlı K⁺ kanallarının aktivasyonu ile olabileceğini göstermişlerdir²⁶. Okishige ve ark. (1996) iskemik önkoşullamanın miyokardın repolarizasyonu üzerine etkilerini belirlemek için koroner anjiyoplastilerde koroner arter oklüzyon ve reperfüzyonuyla provoke olan QT dispersiyonunda (ventriküler repolarizasyon ve kardiyak elektriksel instabilitedeki değişiklikleri yansıtan) azalma tespit etmişlerdir²⁷. 1996'da Claeys ve ark. anjiyoplasti sırasında iskemiye adaptasyonun adenozin reseptör antagonisti aminofilin ile inhibe olduğunu, böylece insanlarda da iskemik önkoşullamanın adenozin reseptörlerinin uyarımıyla olduğunu bildirmişlerdir²⁸.

2. Miyokard infarktüsünden önce görülen (prodromal) anjinanın etkilerini bildiren çalışmalar:

Klasik iskemik önkoşullamaya en çok benzeyen klinik durum akut miyokard infarktüsünden hemen önce, bir ya da daha fazla stabil olmayan anjina ataklarının görülmesidir. Bu gruptaki çalışmalar da miyokard infarktüsünden önce görülen anjinanın olumlu veya olumsuz sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Cortina ve ark. (1985) miyokard infarktüsünden en az 1 ay önce anjina geçirmiş olan hastaların çoğunun birden fazla koroner arterinde hastalık olduğundan koroner kolateral skorunun yüksek olduğunu, bu nedenle de ön duvar infarktüsünden sonra sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasının sadece kolateral gelişmesine bağlı olmadığını belirtmişlerdir²⁹. Matsuda ve ark.

(1984) miyokard infarktüsünden en az 6 hafta önce anjina geçirmiş olan hastaların hem global hem de bölgesel sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir³⁰. Ancak bu yararlı etkinin iskemik önkoşullamaya atfedilmesinin olanaksız olduğunu, çünkü infarktüsle ilgili arterin tüm hastalarda kronik olarak tıklandığını, önkoşullamanın ise sadece nekrozu geciktirdiğinden reperfüzyon yokken kalbin korunmasının da mümkün olmayacağını bildirmişlerdir. Hirai ve ark. (1992) infarktüsteden en az 1 hafta önce anjinası olan hastalarda kontraktıl fonksiyonun korunduğunu ve bunun kolateral dolaşımdaki iyileşme ile birlikte olduğunu göstermişlerdir³¹. 1 haftadan daha kısa süre içinde anjinası olanlarda ise, aksine infarkt bölgesinde kolaterallerin gelişmediği ve sol ventrikül fonksiyonunun önceden anjinası olmayanlara göre farklı olmadığını görmüşlerdir³¹. Ottani ve ark. (1993) infarktüs başladıktan sonra 24 saat içinde anjinası olanlarda Hirai ve ark.'nın (1992) aksine anjinası olmayanlara göre infarktın daha küçük olduğunu bildirmişlerdir³². Bu çalışma bugüne dek önkoşullama ile direkt olarak kıyaslanabilecek en önemli retrospektif klinik çalışma olarak kabul edilmesine rağmen, prodromal faz çok uzun olduğundan alternatif koruyucu mekanizmaların katılması olasıdır. Müller ve ark. (1990) infarktüsteden en az 1 hafta önce anjinası olan hastaların mortalitelerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir³³. Açıklanamayan nedenlerle, infarktüsle ilgili arterin tekrar tıkanmasının bu hastalarda daha zor olduğunu ve bunun da azalan mortaliteye katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir³³.

3. Anjinaya adaptasyon :

Hastalarda egzersizle ya da " pacing" le oluşturulan anjinaya karşı aniden tolerans gelişebileceği, bu toleransın kolateral akımdaki artmaya değil, miyokardın bölgesel oksijen tüketimindeki değişikliğe bağlı olduğu bildirilmiştir. Jaffe ve Quinn (1980) 30 dk. yürütüp 20 dk. dinlendirerek bir kez egzersiz yaptırıldıkları hastalara ikinci kez egzersiz yaptırıldıklarında ilkinde göre daha az ST segment saptaması, ancak hız basınç ürününde yükselme bulmuşlardır³⁴. Okazaki ve ark. (1991) egzersiz testlerinden ikincisinde ilkinde göre daha az ST segment depresyonu olduğunu ve miyokardın bölgesel oksijen tüketiminin daha düşük olduğunu ve ikinci

test sırasında büyük kardiyak venlerden adenozin salınımının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir³⁵. Williams ve ark. (1985) 5-15 dakikalık dinlenme periyotlarıyla ayrılan iki benzer " pacing" le indüklenen takikardiyle anjina oluşturdıkları çalışmada ikinci " pacing" de ilkinde göre anjina ciddiyetinde, ST segment depresyonunda ve laktat atılımında azalma ve egzersiz çalışmalarına benzer şekilde miyokardın oksijen tüketiminde azalma bulmuşlardır³⁶.

4. Aorto koroner "bypass" sırasında *in vivo* ve *in vitro* insan kardiyomiyositlerinin önkoşullanması :

Koroner arter " bypass" operasyonu sırasında aralıklı aort klemp tekniğiyle metabolik düzeyde koruma sağlanmıştır. Önkoşullanmış kalplerde kontrole göre daha az laktat oluşma eğilimi olduğu ve önkoşullanmış miyokardın ATP düzeylerinin de kontrole göre korunduğu gösterilmiştir³⁷. Yeterli sürede reperfüzyonla ayrılabilir kümlatif iskemiler miyokarda hücre nekrozuna neden olabileceğinden, bu iskemik hasarı sınırlamak için kardiyopleji kullanımı tartışılmaktadır. Menasche ve ark. (1995) global iske mi modelindeki kardiyopleji ile oluşan korumanın, nikorandil gibi potasyum kanal açıcılarıyla artırılabilirliğini bildirmişlerdir³⁸. İles ve ark. (1994) izole tavşan kalbinde uzamış hipotermik " arrest" düzeninde bile kristaloid kardiyopleji ile iskemik önkoşullamanın miyokarddaki korumayı anlamlı şekilde artırabileceğini bildirmişlerdir³⁹. Kollacassides ve ark. (1996) global normotermik iskemiden sonra izole kanla perfüze sıçan kalbinde iskemik önkoşullamanın fonksiyonel iyileşmeyi artırdığını ve önkoşullamanın bu koruyucu etkisinin kardiyoplejinin etkisine benzer olduğunu göstermişlerdir⁴⁰. Seung-Jun ve ark. (1996) kardiyoplejik "arrest" ve yeniden ısınmanın taklit edildiği modelde, önkoşullamanın miyosit kontraktilesi üzerine koruyucu etkilerinin olduğunu ve bu etkilerin ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının ya da adenozin aracılı yolların aktivasyonu ile sağlanabileceğini göstermişlerdir⁴¹. Kirvaitis ve ark. (1996) koyunlara randomize olarak kardiyopleji bazında hiperpolarizan ATP'ye duyarlı potasyum kanal açıcısı pinasidil, proteinkinaz C aktivatörü 4-(-forbol-12,13-dibütirat) ya da standart potasyum/magnezyum uyguladıklarında, kardiyoplejik " arrest" sırasındaki önkoşullamanın ajana spesifik

olup, standart potasyum/magnezyum kardiyoplejisine üstün olduğunu bulmuşlardır⁴². Zeller ve ark. (1996) kardiyoplejik " arrest" ten önce hipoksik önkoşullamanın reperfüzyon ile miyosit kontraktilesi üzerine direkt ve yararlı etkilerini araştırdıkları çalışmada, önkoşullamanın direkt olarak miyosit düzeyinde indüklenbildiği ve miyosit önkoşullamasının kardiyoplejik arrest ve yeniden ısınmadan sonra miyosit fonksiyonu ve β adrenerjik cevap vericilik üzerine koruyucu etkiler sağladığını öne sürmüşlerdir⁴³. Cleveland ve ark. (1996) da optimal korumanın; miyokarda oksijen gereksinimini azalttığı için soğuma, ılık ya da soğuk kardiyopleji ve de önkoşullama ile birlikte sağlanabileceğini bildirmişlerdir⁴⁴.

Yellon ve ark.(1993) koroner arter " bypass" operasyonunda aralıklı aort klemp tekniği uygulaması sırasında alınan biyopsi örneklerinin kontrole göre metabolik düzeyde (ATP) koruma sağlayabileceğini, insan miyokard dokusunun önkoşullanabileceğini gösteren ilk araştırmacılar dandır⁴⁵. Burns ve ark.(1995) koyunlarda 3 kez 5 dakika süreyle normotermik bölgesel iske mi yaptıklarında sadece önkoşullama ve kardiyopulmoner "bypass" uygulanan gruplarda, kontrol grubu ve kardiyopulmoner " bypass" ile fentolamin ve 8-p-sülfofenil-teofilin uygulanan gruplara göre miyokarda koruma oluştuğunu ve bu korumanın da alfa adrenerjik ve adenozin reseptör uyarımı ile meydana geldiğini öne sürmüşlerdir⁴⁶. Ayrıca izole insan ventrikül miyositlerinin ve sağ atriyum trabeküllerinden elde edilen düz kasın da önkoşullanabileceği gösterilmiştir. Walker ve ark.(1993) hipoksik önkoşullama periyodunun, kontrol grubuna göre kontraktil fonksiyonun %100 geri dönmesini sağladığını saptamışlar ve bu koruyucu etkinin adenozin reseptör antagonistleriyle ortadan kaldırılmasının, insan kalbinde önkoşullamanın tavşan ve köpeklerdeki gibi adenozinle tetiklenmesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir⁴⁷. İkonomidis ve ark.(1993) da benzer şekilde insan ventrikül miyositlerinin de önkoşullanabileceğini ve önkoşullanmış hücre süpernatantlarının kontrole göre hidrojen, laktat ve LDH konsantrasyonlarının da düşük olduğunu göstermişlerdir⁴⁸. Wang ve ark. (1997) ise izole tavşan kardiyomiyositlerinde önkoşullama ile oluşan korumanın adenozin reseptör antagonistleriyle kısmen ya da tamamen ortadan kaldırılabilirliğini göstermişlerdir⁴⁹.

Sonuç olarak genel adaptasyon formunun sadece bir komponenti olan iskemik önkoşullama gibi bir uyarının adenozin ya da analogları, ATP'ye duyarlı potasyum kanal aktivatörleri veya onkojenik olmayan proteinkinaz C aktivatörleriyle taklit edilebileceği anlaşılmıştır. İnsanlarda bu korumanın hangi koşullar altında terapötik olabileceğini belirlemek için araştırmalar sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 75,1124-36,1986.
2. İkonomidis JS, Weisel RD, Mickle DAG. Ischemic preconditioning: Cardioprotection for cardiac surgery. *J. Card. Surg. Suppl*, 526-531,1994.
3. Li GC, Vasquez JA. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 82,609-619, 1990.
4. Sarahmetoğlu M, Çakıcı İ, Demiryürek T, Abacıoğlu N, Kanzik İ. Anesteziye sıçanlarda kardiyak önkoşullamanın iskemiye bağlı aritmilere karşı koruyucu etkisinin incelenmesi. *Türk Farmakoloji Derneği XII. Ulusal Kongresi Bildiri Özetleri P3-2*, 31 Ekim -4 Kasım 1994 Tekirova-Antalya.
5. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Paulis RD, Polisca P, Chiariello L, Gioffre PA. Effects of A1 adenosine receptor blockade by bamiphylline on ischemic preconditioning during coronary angioplasty. *Eur. Heart J*, 17, 846-853, 1996.
6. Baxter GF, Yellon DM. Ischemic preconditioning of myocardium: A new paradigm for clinical cardioprotection? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 38, 381-387,1994.
7. Yang XM, Arnoult S, Tsuchida A. The protection of ischemic preconditioning can be reinstated in the rabbit heart after the initial protection has waned. *Cardiovasc. Res.* 27,556-558,1993.
8. Li Y, Kloner RA. Cardioprotective effects of ischemic preconditioning can be recaptured after they are lost. *J.A.C.C.* 23,2,470-4,1994.
9. Sack S, Mohri M, Arras M, Schwarz ER, Schaper W. Ischemic preconditioning-time course of renewal in the pig. *Cardiovasc. Res.* 551-5,1993.
10. Marber MS, Latchman DS, Walker M, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88,1264-72,1993.
11. Parrat JR, Szekeres L. Delayed protection of the heart against ischemia. *TİPS* 16,351-55,1995.
12. Baxter GF, Marber MS. Adenosine receptor involvement in a delayed phase of myocardial protection 24 hours after ischemic preconditioning. *Circulation* 90,6,2993-9,1994.
13. Borchert G, Bartel S, Beyerdörfer I, Küttner I, Szekeres L, Krause EG. Long lasting anti-adrenergic effect of 7-oxo-prostacyclin in the heart: A cycloheximide sensitive increase of phosphodiesterase isoform I and IV activities. *Moll. Cell. Biochem.* 132-57-67,1994.
14. Krause EG, Szekeres L. On the mechanism and possible therapeutic application of delayed adaptation of the heart to stress situations. *Moll. Cell.Biochem.* 147,115-122,1995.
15. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AM, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptor activation. *Circulation* 84,350-6,1991.
16. Das DK, Engelman RM, Kimura Y. Molecular adaptation cellular defences following preconditioning of the heart by repeated ischemias. *Cardiovasc. Res.* 27,578-584,1993.
17. Hoshida S, Kuzuya T, Fuji H, Oe H, Hori M, Suzuki K, Taniguchi N, Tada M. Sublethal ischemia alters myocardial antioxidant activity in canine heart. *Am. J. Physiol.* 264,H33-39,1993.
18. Zhou X, Zhai X, Ashraff M. Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to second window of protection by endogenous antioxidant enzyme in myocytes. *Circulation* 93,6,1177-1184,1996
19. Kloner RA, Yellon DM. Does ischemic preconditioning occur in patients? *J.A.C.C.* 24,4,133-1142,1994 .
20. Deutsch E, Berger M, Kusmaul WG, Hirshfeld JW, Hermann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic and metabolic features. *Circulation* 82,2044-2051,1990.
21. Oldroyd KG, Paterson JG, Rumley AG. Coronary venous lipid peroxidation concentration after coronary angioplasty: Correlation with biochemical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia. *Br. Heart. J.* 68,43-7,1992.
22. De Jong JW, Cargnoni A, Huizer T, Ferrari T, Bonnier JJ. Lactate and hypoxanthine release after coronary angioplasty: No evidence of preconditioning (abstract). *J. Moll. Cell. Cardiol.* 25 (suppl I),37,1993.
23. Cribier A, Korstaz L, Koning R. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: A prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 20,578-76,1992.
24. Taggart PI, Sutton PMI, Oliver RM, Swanton H. Ischemic preconditioning may activate potassium ATP channels in humans (abstract). *Circulation* 88 suppl (Pt 2),I-569,1993.
25. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci MPF, Paulis RD, Peppo APD, Chiariello L, Gioffre PA. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 22, 1892-6,1993.
26. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci MPF, Paulis RD, Peppo APD, Chiariello L, Gioffre PA. Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamid, a selective ATP-sensitive K channel blocker. *Circulation* 90, 2, 700-5, 1994.
27. Okishige K, Yamashita K, Yoshinaga H, Azegami K, Satoh T, Goseki Y, Fujii S, Ohira H, Satake S. Electrophysiologic effects of ischemic preconditioning on QT dispersion during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 28,70-3,1996.

28. Claeys MJ, Vrints JM, Bosmans JM, Conraads VM, Snoeck JP. Aminophylline inhibits adaptation to ischemia during angioplasty. *Eur. Heart J.* 17, 539-544, 1996.
29. Cortina A, Ambrose JA, Prieto-Granada J. Left ventricular function after myocardial infarction. Clinical and angiographic correlations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 5,619-624,1985.
30. Matsuda Y, Ogawa H, Moritini K. Effects of the presence and absence of preceding on left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 108,955-8,1984.
31. Hirai T, Fujita M, Yamanishi K, Ohno A, Miwa K, Sasayama S. Significance of preinfarction angina for the preservation of left ventricular function in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 124,19-24,1992.
32. Ottani F, Galvani M, Ferrini D. Ischemic preconditioning: Prodromal angina limits myocardial infarct size (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 149 A, 1993.
33. Müller DW, Topol EJ, Califf RM. Relationship between antecedant angina pectoris and short-term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 119,224-31,1990.
34. Jaffe MD, Quin NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet* 2,934-6,1980.
35. Okazaki Y, Kodama K, Sato H. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21,1597-604,1991.
36. Williams DO, Bass TA, Gewirtz H, Most AS. Adaptation to the stress tachycardia in patients with coronary artery disease: Insight to the mechanism of warm up phenomenon. *Circulation* 71,687-92,1985.
37. Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB. Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery. *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.* 8,270-6,1994.
38. Menasche P, Kevelaitis E, Mouas C, Grousset C, Piwnica A, Bloch G. Cardiopulmonary bypass, myocardial management, and support techniques. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 110,6, 1606-1614,1995.
39. Illes R, Wright K, McBride KI, Yang CJ, Tristan A. Ischemic preconditioning improves preservation with crytalloid cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* 58,1481-5,1994.
40. Kollacassides KG, Galinanes M, Hearse DJ. Ischemic preconditioning, cardioplegia or both? Differing approaches to myocardial and vascular protection. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 28,623-634,1996.
41. Seung-Jun O, Zellner JL, Cox MH, Hebbar L, Brothers T, Mukherjee R, Tempel GE, Dorman BH, Crawford FA, Spinale FG. Contributory mechanisms for the beneficial effects of myocyte preconditioning during cardioplegic arrest. *Circulation* 94 (suppl II),II-389,II-397,1996.
42. Kirvaitis RJ, Krukenkamp IB, Gaudette GR, Miyatake T, Levitsky S. Phorbol-12,13-dibutyrate and pinacidil cardioplegia. *Circulation* 94,Suppl II,II-381,II-388,1996
43. Zellner JL, Hebbar L, Crawford FA, Mukherjee R, Spinale FG. Beneficial effects of myocyte preconditioning on contractile processes after cardioplegic arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 61,558-564,1996.
44. Cleveland JC, Meldrum DR, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH. Optimal myocardial preservation: Cooling, cardioplegia, and conditioning. *Ann. Thorac. Surg.* 61,760-768,1996.
45. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 342,276-277,1993.
46. Burns PG, Krukenkamp IB, Caldarone CA, Gaudette GR, Bukhari EA, Levitsky S. Does cardiopulmonary bypass alone elicit myoprotective preconditioning? *Circulation* 92,9,II-447-451,1995.
47. Walker DM, Walker JM, Yellon DM, Pattison C, Pugsley W. Preconditioning protects isolated human muscle (abstract). *Circulation* 88 suppl I, (Pt 2), I-138,1993.
48. İkonomidis JS, Tumiati LC, Mickle DAG, Weisel RD. Preconditioning protects human cardiac myocytes from ischemic injury. *Circulation* 88 suppl I, (Pt 2),I-570,1993.
49. Wang J, Drake L, Sajjadi F, Firestein GS, Mullane KM, Bullough DA. Dual activation of adenosine A1 and A3 receptors mediates preconditioning of isolated cardiac