

Adenozin Reseptör Antagonisti Olarak Teofilinin İskemik Ön Koşullanmayı Gösteren Warm-Up Fenomeni Üzerine Etkisi¹

THE EFFECT OF THEOPHYLLINE AS A ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONIST ON ISCHEMIC PRECONDITIONING SHOWING WARM-UP PHENOMENON

Haldun AKGÖZ*, Şennur ÜNAL DAYI*, Seden ÇELİK*, Onur ERDOĞMUŞ*, Hasan SAMUR*, Ufuk GÜRKAN*, Gülşah TAYYARECI*, Tezer ULUSOY*

* Dr., Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği, İSTANBUL

Özet

Amaç: Stabil anjina pektorisli hastalar kısa süre içinde ardışık iske mi epizodlarına maruz kaldıklarında miyokardiyal iskemiy e karşı artan bir tolerans gösterirler. Ardışık egzersiz testlerinde ortaya çıkan bu durum warm-up fenomeni olarak adlandırılmıştır. Çalışmamızın amacı iskemik ön koşullanmada önemli bir rol oynadığı düşünülen adenozinin etkisini, onun reseptör antagonisti olan teofilin ile bloke ederek warm-up fenomeni üzerinde değerlendirmektir.

Materyel ve metod: Stabil koroner arter hastalığı olan ve standart egzersiz testinde en az 1 evre tamamlamış ve 1 mm veya daha fazla horizontal ST segment depresyonu saptanan 27 olgu çalışmaya alındı. Olgulara iki ayrı günde modifiye Bruce protokolü kullanılarak semptomla sınırlı 4 egzersiz testi uygulandı. Birinci gün 4 mg/kg intravenöz teofilin perfüzyonunu takiben 20 dakika ara ile 48 saat sonra ise plasebo olarak aynı miktarda %0.9'luk NaCl çözeltisi kullanılarak yine 20 dakika ara ile ikişer egzersiz testi uygulandı. Birinci testen sonra olgulardan kan örneği alınarak teofilin düzeyleri ölçüldü. Egzersiz testlerine göre 1 mm ST segment çökme zamanı, total egzersiz süresi, hız basınç çarpımı ve pik egzersizde oluşan ST segment depresyonu kaydedildi.

Bulgular: Plasebo ile yapılan testlerde 1 mm ST segment depresyonu oluşma zamanı ortalama 478±207 sn'den 562±210 sn'ye (P=0.001), total egzersiz süresi 589±228 sn'den 643±222 sn'ye yükseldi (P=0.009). İskemik ön koşullanma 1 mm ST depresyonu oluşma zamanındaki hız basınç çarpımında görülen artış ile de destekleniyordu (19442±3447'den 21220±4739, P=0.001). Maksimum ST segment depresyonu ise plasebo ile yapılan testler esnasında anlamlı değişiklik göstermiyordu (1.25±0.4 mm den 1.27±0.4 mm, P=0.8). Teofilin ile yapılan testler incelendiğinde 1 mm ST depresyonu görülme zamanı ortalama 515±212 sn'den 575±209 sn'ye artıyordu (P=0.002), ancak total egzersiz süresi ortalama 666±218 sn'den 672±230 sn'ye (P=0.7), 1 mm ST depresyonu anındaki hız basınç çarpımı 21820±3689'dan 22227±4282'ye (P=0.07) artıyordu ve istatistiki olarak anlamlı değildi. Maksimum ST segment depresyonu ise plaseboya benzer şekilde değişiklik göstermiyordu (1.39±0.58 mm'den 1.31±0.48 mm, P=0.34). Olgularda ölçülen ortalama teofilin düzeyi 11.5±4.1 ug/ml idi.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları iskemik ön koşullanmada miyositlerden salınan adenozinin aracı rolünü desteklemektedir. Teofilinin antagonist etkisi iskemik toleransı azaltarak warm-up fenomeninin tam ve belirgin olarak ortaya çıkışını engellemiştir.

Anahtar Kelimeler: Warm-up fenomeni, İskemik ön koşullanma, Teofilin

T Klin Kardiyoloji 2002, 15: 389-393

Summary

Purpose: Patients with stable angina frequently exhibit increased tolerance to myocardial ischemia when several episodes of ischemia, separated by a brief recovery period, occur in a short time. This is so called warm-up phenomenon can be documented during serial exercise test. Aim of this study is to evaluate whether the adenosine receptor antagonist theophylline prevents warm-up in patients with stable angina.

Materials and Methods: The study included 27 patients. All of them had stable coronary artery disease and had completed at least 1 stage of a standard exercise protocol, with the exercise resulting in ≥ 0.1 mV of ST segment depression. Each underwent 4 exercise test with modified Bruce protocol on 2 separate days. On study day 1, patients received theophylline (4 mg/kg) intravenously over 20 minutes immediately before exercise testing. Two exercise tests separated by a 20 minute recovery period were then performed. On study day 2, the protocol was repeated after administration of the plasebo. After the first exercise test samples of whole blood were collected in a tube for theophylline measured. Data obtained from the electrocardiograms included time to onset of 1 mm ST segment depression, rate-pressure product at onset of 1 mm ST segment depression, magnitude of ST segment depression at peak exercise and total exercise duration.

Results: Time to onset of ST segment depression and total exercise duration was significantly prolonged during the second exercise test compared with the first exercise test after placebo (478±207 vs 562±210 seconds; p=0.001, 589±228 vs 643±222 seconds p=0.009). Rate-pressure product at onset of ST segment depression was increased at second exercise test (19442±3447 vs 21220±4739, p=0.001). Maximum ST segment depression was not changed significantly during the second exercise test (1.25±0.4 vs 1.27±0.4 mm, p=0.8). Mean time to 1 mm ST segment depression increased during the second exercise test compared with the first after theophylline (515±212 vs 575±209 seconds, p=0.002), but total exercise duration, mean rate-pressure product at onset of ST segment depression and maximum ST segment depression was not increased significantly during the second exercise test. The mean theophylline level was 11.5±4.1 ug/ml.

Conclusion: Our study results supports the role of adenosine, that is released from ischemic myosite, on ischemic preconditioning. The antagonist effect of theophylline had decreased the tolerance of ischemia and had blocked the warm-up phenomenon occur completely.

Key Words: Warm-up phenomenon, Ischemic preconditioning, Theophylline

T Klin J Cardiol 2002, 15: 389-393

Efor anjinası olan stabil koroner arter hastalarının bir kısmında, ilk egzersiz esnasında göğüs ağrısı kısa sürede başlar ve daha sonraki eforlarda egzersiz toleransı artar veya göğüs ağrısı şiddeti azalır. Bu durum Warm-up fenomeni olarak adlandırılmış ve egzersiz stres testinde de gösterilmiştir (1-3). Bu fenomen, günümüzde iskemik ön koşullanma kavramı ile açıklanmaktadır. Göğüs ağrısı ile sonuçlanan ilk iskemik periyod sonrasında miyokarda ön koşullanma oluşmakta ve sonraki iskemik epizodlara tolerans gelişmektedir. Altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber çalışmalar adenozinin sorumlu olduğuna işaret etmektedir (4-7). Çalışmamızın amacı iskemik ön koşullanmada önemli bir rol oynadığı düşünülen adenozinin etkisini onun reseptör antagonisti olan teofilin ile bloke ederek warm-up fenomeni üzerinde değerlendirmektir.

Materyel ve Metod

Hastanemiz kardiyoloji kliniğinde stabil anjina pectoris tanısı ile takip edilmekte olan hastalardan, standart egzersiz testinde en az 1 evre tamamlamış ve 1 mm veya daha fazla horizontal veya inen yokuş tarzında ST segment depresyonu saptanmış olan 30 olgu çalışma grubu olarak alındı. Aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışmaya dahil edilmedi:

- 1) Klinik olarak stabil olmayan.
- 2) Digoksin, dipiridamol veya teofilin kullananlar.
- 3) Teofiline karşı bilinen allerjisi olanlar.
- 4) Sülfanilüre grubu oral antidiyabetik ilaç alanlar.
- 5) İstirahat elektrokardiyografisinde (EKG) ST segment değişikliği olanlar.
- 6) Daha önce koroner bypass operasyonu geçirmiş olanlar.
- 7) Son üç ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirmiş olan olgular çalışmaya alınmadılar.

Çalışmaya katılan bütün hastalara yapılacak işlem konusunda bilgi verildikten sonra sözlü olarak onayları alındı.

Çalışma plasebo kontrollü olarak planlandı ve iki ayrı günde uygulandı. Çalışma gününden 24

saat önce olmak üzere antiiskemik tedavi kesildi. Birinci gün bütün olgulara egzersiz testinden önce 4 mg/kg dozunda teofilin 20 dakika süresince intravenöz olarak verildi. Teofilin perfüzyonunu takiben modifiye Bruce protokolü kullanılarak semptomla sınırlı egzersiz EKG testi yapıldı. Yirmi dakikalık oturarak dinlenme periyodunu takiben egzersiz testi tekrar edildi. Dinlenme periyodu istirahat EKG'si normale geç dönen olgularda uzatıldı. Birinci egzersiz testinden hemen sonra 5 ml kan örneği alınarak kolormatik immünassay yöntemi ile teofilin düzeyleri ölçüldü. Birinci çalışma gününden 48 saat sonra olmak üzere bütün olgular ikinci kez efor testi laboratuvarına çağrıldılar. İkinci çalışma gününde yine aynı saatte olmak üzere olgulara 20 dakika ara ile modifiye Bruce protokolü kullanılarak ardışık iki ayrı egzersiz testi uygulandı. Birinci testten önce hacim olarak verilen teofiline eşit %0.9 luk NaCl çözeltisi aynı sürede olmak üzere bütün olgulara intravenöz olarak uygulandı. Egzersiz EKG testleri Marquette Case 16 cihazı kullanılarak yapıldı. Test esnasında ve dinlenme periyodlarında üç derivasyon sürekli olarak monitörize edildi. Testlerin her dakikasında 20. ve 50. saniyelerde olmak üzere 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Kan basıncı ve kalp hızı her dakika sonunda ölçülerek kaydedildi. Anjinanın başlangıcı ve ciddiyeti her testte olmak üzere hastalara sorularak kaydedildi. Egzersiz testlerinden sonraki hafta içinde hastalara selektif koroner anjiyografi uygulandı.

Egzersiz elektrokardiyografi örnekleri hasta bilgisine sahip olmayan iki ayrı kardiyolog doktor tarafından değerlendirildi. Elektrokardiyografi örneklerine göre 1 mm horizontal veya inen yokuş tarzında ST segment depresyonu oluşma zamanı, o andaki ve pik egzersiz anındaki hız-basınç çarpımı, total egzersiz süresi ve pik egzersiz esnasındaki ST segment depresyonunun büyüklüğü ölçülerek kaydedildi.

İstatistiksel analizde SPSS istatistik programı kullanıldı. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Parametrelerin kıyaslanmasında devamlı değişkenlerin ortalamaları student's t testi, katagorik değişkenlerin sıklığı ise ki-kare testiyle karşılaştırıldı. 0.05 den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 hasta dahil edilmişti ancak 3 hasta daha sonra çalışma dışı bırakıldı. Bu 3 olgudan biri teofilinle karşı allerji gelişmesi nedeni ile diğer ikisi ise ikinci çalışma gününe katılmadıkları için çalışmaya alınmadı. Çalışmanın tamamlandığı toplam 27 olgunun 16'sı (%59) erkek, 11'i (%41) kadın, yaş ortalaması 58.4±9.7 yıl, yaş aralığı 45-74 yıl idi. Olguların 22'sine (%81) çalışma sonrasında koroner anjiyografi uygulandı. Bir olgu ise daha önce yapılmış koroner anjiyografiye sahipti. Koroner anjiyografi neticesine göre olguların 20'sinde (%87) koroner arter hastalığı mevcuttu. Üç olgu ise normal koroner arterlere sahipti. Çalışmaya katılan olguların 6'sında daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü, 25 olguda ise efor ile gelen göğüs ağrısı veya göğüsde sıkışma hissi mevcuttu.

Plasebo ile yapılan egzersiz testlerinde 1 mm ST segment depresyonu oluşma zamanı birinci teste ortalama 478±207 sn iken ikinci egzersiz testinde 562±210 sn ye yükseliyordu ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (P< 0.001). Total egzersiz süresi de benzer şekilde ikinci plasebo testinde yükselme göstermişti (589±228 sn den 643±222 sn, P<0.009). Ek olarak ikinci teste iskemi gecikmesi 1 mm ST segment çökmesi anındaki hız-basınç çarpımının artış göstermesi ile de destekleniyordu (19442±3447' den 21220±4739, P<0.001). Pik egzersiz esnasındaki hız-basınç çarpımı 21836±3710' dan 22790±3995'e yükselmişti ve istatistiki olarak anlamlıydı (P<0.02). Maksimum ST segment depresyonu ise her iki plasebo testinde farklılık göstermiyordu (1.25±0.4 mm den 1.27±0.42 mm). Plasebo kullanılarak yapılan egzersiz EKG testi

sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Teofilin (4 mg/kg) infüzyonunun Warm-up fenomenine etkisi ise şöyleydi: Ortalama 1 mm ST segment depresyonu oluşma zamanı 515±212 sn den 575±209 sn yükselmişti ve istatistiki olarak anlamlıydı (P<0.002). Total egzersiz süresi ise hafifçe artış göstermekle beraber anlamlı değildi (666±218 sn den 672±230 sn, P=0.7). Hız-basınç çarpımları incelendiğinde 1 mm ST segment çökmesi anında 21820±3689'dan 22227±4282'e (P=0.7), pik egzersiz anında 25240±4740'dan 25517±4968'e değişiyordu ve anlamlı değildi (P=0.7). Maksimum ST segment depresyonu da benzer şekilde her iki teofilin testinde anlamlı farklılık içermiyordu (1.39±0.58 mm den 1.31±0.48 mm) (Tablo 2). Teofilin düzeyleri çalışmaya dahil edilen 27 olgunun 23'ünde ölçülebildi. Ortalama teofilin düzeyi 11.5±4.1 ug/ml olarak saptandı.

Tartışma

Koroner arter hastalarının yarısından çoğunda eforla göğüs ağrısı oluştuğunda hasta yürümeye devam ederse anjinanın şiddeti azalmakta veya anjina paradoksal olarak kaybolmaktadır. Bu durum 1700'lü yıllarda farkedilmiş ve daha sonra "Walk through" anjina olarak adlandırılmıştır. Kısa dinlenme periyodları ile egzersize bağlı iskemi epizodları birbirlerinden ayrıldığında, koroner arter hastalarının sonraki iskemi uyarısına karşı daha iyi performans sergiledikleri gözlenmiş ve bu durumda warm-up fenomeni olarak isimlendirilmiştir. Her iki fenomen de egzersiz stres testinde gösterilmiştir (1-3). İskeminin bizzat miyokardı uyarak sonraki iskemik uyarılara karşı tolerans geliştirmesi bu fenomenlerin iskemik önkoşullanma kavramının klinik karşılıkları olarak görülmesini sağlamıştır. İskemik ön koşullanma

Tablo 1. Plasebo kullanılarak yapılan egzersiz EKG test sonuçları

	PLASEBO 1	PLASEBO 2	P
1 mm ST segment depresyon zamanı	478±207 sn	562±210 sn	0.001
1 mm ST depresyon anı hız-basınç çarpımı	19442±3447	21220±4739	0.009
Total egzersiz süresi	589±228 sn	643±222 sn	0.001
Pik egzersiz hız-basınç çarpımı	21836±3710	22790±3995	0.02
Maksimum ST depresyonu	1.25±0.4 mm	1.27±0.42 mm	NS

NS: P>0.05

Tablo 2. Teofilin infüzyonunu takiben yapılan egzersiz EKG testi sonuçları

	TEOFİLİN 1	TEOFİLİN 2	P
1 mm ST segment depresyon zamanı	512±212 sn	575±209 sn	0.002
1 mm ST depresyon anı hız-basınç çarpımı	21820±3689	22227±4282	NS
Total egzersiz süresi	666±218 sn	672±230 sn	NS
Pik egzersiz hız-basınç çarpımı	25240±4740	25517±4968	NS
Maksimum ST depresyonu	1.39±0.6 mm	1.31±0.5 mm	NS

NS: P>0.05

(preconditioning) ilk kez Murry ve arkadaşları tarafından bildirilmiş ve kısa süreli iskemik atağa yanıt olarak gelişen, sonraki iskemik dönemde hücre ölüm oranını azaltan hızlı ve adaptif bir yanıt olarak tanımlanmıştır (8). Hem warm-up fenomeninin hem de iskemik ön koşullanmanın oluşum mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır ve çalışma sonuçları çelişkilidir. Warm-up fenomeni ve walk through anjınının geleneksel açıklaması koroner vazodilatasyon ve kollateral koroner damarların iskemik uyarısı ile açılması şeklinde iken son dönemlerde iskemik miyositlerden salınan adenozin aracılığı ile tetiklenen biokimyasal bir süreç ve sonuçta adenozin A1 reseptörlerinin aktivasyonu alternatif olarak öne çıkmıştır. Okazaki ve arkadaşları (9) sadece sol ön inen arter lezyonu bulunan hastalara kateter laboratuvarında ardışık iki egzersiz testi yaptırmışlar ve ikinci egzersiz testinde anjina başlama zamanını uzun, ST segment depresyonu derinliğini ise daha az olarak ölçmüşlerdir. Her iki test arasında hemodinamik değişkenler ve büyük kardiyak ven akımı arasında fark bulamamışlarken, miyokardial oksijen tüketiminin ikinci testte daha az olduğunu ve kardiyak venlerde adenozin yoğunluğunun daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İskemiye karşı miyokardiyal tolerans gelişmesinde adenozin reseptörlerinin aracı rolünü sorgulayan çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmalarda adenozin ve adenozin reseptör antagonisti olan teofilin kullanılmıştır ve çalışma sonuçları çelişkilidir (4-7,10-13). Teofilin adenozinin yarışmalı antagonistidir ve bu etkisi doza bağlı olarak artış gösterir. Teofilin doza bağlı olarak iskemik başlangıç zamanını geciktirir ve total egzersiz

süresini uzatır. Muhtemel iskemik geciktirici etkisi adenozin inhibisyonu yolu ile iskemik eşiği yükseltmesi ve katekolamin aracılı antitransmural koroner çalma fenomenini engellemesi ile oluşmaktadır (14-15). Eğer gerçekten de warm-up fenomeninin mekanizması adenozin reseptörleri üzerinden çalışmakta ise teofilin kullanımı bu fenomenin ortaya çıkışını engelleyecektir.

Kerensky ve arkadaşları (11) teofilinin warm-up fenomeni üzerine etkisini 18 hasta içeren bir grupta ardışık egzersiz EKG testlerini kullanarak değerlendirdiler. Bu çalışmada 3 mg/kg teofilin infüzyonu plasebo kontrollü olarak verilmiş, ancak sonuçta teofilinin warm-up fenomeninin ortaya çıkışını engelleyemediği saptanmıştır. Biz çalışmamızda daha yüksek teofilin dozu ve daha geniş bir hasta gurubu kullandık. Ölçülen ortalama teofilin düzeyi bizim hastalarımızda 11.4 ug/ml iken Kerensky ve arkadaşlarının çalışmasında 6.3 ug/ml idi. Ayrıca ikinci ardışık egzersiz testini 48 saat sonra uyguladık. Böylece iskemik önkoşullanmanın geç fazından da kurtulmayı amaçladık. Çünkü iskemik ön koşullanmanın koruyucu etkisi erken ve geç olmak üzere iki dönemlidir. Erken faz iskemiden sonra gelişen ve 2-4 saat sonra azalan tiptir. İskemik ön koşullanmanın ikinci penceresi veya geç fazı 12 saat sonra başlar ve tepe etkisini 24 saat sonra gösterir (16). Geç fazın mekanizması da farklıdır ve oluşumu adenozin reseptör aktivasyonunu gerektirmez (17).

Çalışmamızda teofilinin iskemiye geciktirici etkisi teofilin ile yapılan egzersiz testlerinde plaseboya kıyasla 1 mm ST segment depresyonu oluşma zamanını arttırması ile açıkça gözlenmektedir (Tablo 2). Warm-up fenomeni üzerine etkisi

incelendiğinde ise plasebo ile yapılan testlerde 1 mm ST segment depresyonu oluşma zamanı ve total egzersiz süresi ikinci testte anlamlı olarak yükseliyordu. Warm-up fenomeninin ortaya çıkışı 1 mm ST depresyonu oluşma zamanındaki ve pik egzersiz esnasındaki hız basınç çarpımında görülen artış ile de destekleniyordu. Teofilin ile yapılan testlerde ise 1 mm ST depresyonu görülme zamanında anlamlı uzama görülmesine karşın, total egzersiz süresi, 1 mm ST depresyonu anındaki ve pik egzersiz esnasındaki hız basınç çarpımı değişimi istatistiki olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak çalışmamızın bulguları iskemik ön koşullanmada miyositlerden salınan adenzinin aracı rolünü desteklemektedir. Teofilinin antagonist etkisi iskemik toleransı azaltarak warm-up fenomeninin belirgin olarak ortaya çıkışını engellemiştir.

KAYNAKLAR

1. Mac Alpin RN, Kattus A. Adaptation to exercise in angina pectoris: the electrocardiogram during treadmill walking and coronary angiographic findings. *Circulation* 1966;33:183-201.
2. Williams DO, Bass TA, Gewirtz H, Most AS. Adaptation to the stress of tachycardia in patients with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 1985;71:687-92.
3. Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. *Lancet* 1980;2: 934-36.
4. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AV, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-6.
5. Gros GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992;70:222-33.
6. Thornton JC, Liu GS, Downey JM. Pretreatment with pertussis toxin blocks protective effects of preconditioning; evidence for a G-protein mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1993;25:311-20.
7. Kerensky RA, Kutcher MA, Braden GA, Applegate RJ, Solis GA, Little WC. The effects of intracoronary adeno-

sine on preconditioning during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1995;18:91-6.

8. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemi: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
9. 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;21:1597-1604
10. Leesar MA, Stoddard M, Ahmed M, et al. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95(11):2500-7.
11. Kerensky RA, Franco E, Schlaifer JD, Pepine CJ, Belardinelli L. Effect of theophylline on the warm-up phenomenon. *Am J Cardiol* 1999;84:1077-80.
12. Yellon D, Baxter G, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray M. Ischemic preconditioning; present position and future direction. *Cardiovasc Res* 1998;37:21-33.
13. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR, Garachemani A, Meier B, Seiler C. Is the development of myocardial tolerance to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1027-35.
14. Heller GV, Barbaur MM, Dweik RB, et al. Effects of intravenous theophylline on exercise induced myocardial ischemia. Impact on the ischemic threshold. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1075-79.
15. Barbaur MM, Garber CE, Ahlberg AW, et al. Effects of intravenous theophylline on exercise induced myocardial ischemia. A concentration dependent phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1155-8.
16. Tang XL, Qoi Y, Park SW, et al. Time course of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *Circ Res* 1996;79:424-34.
17. Bolli R, Zulfiquar A, Bhatti XL, et al. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996;97:562-76.

Geliş Tarihi: 25.04.2002

Yazışma adresi: Dr.Haldun AKGÖZ

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar
Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Kliniği,
İSTANBUL

[†]Bu çalışma 15. Ulusal Kardiyoloji Kongresine sözlü bildiri olarak kabul edilmiştir.