

Kısa Süreli iskemi ve Reperfüzyonlarla Kondisyone Edilmenin izole Tavşan Kalbinde Deneysel Miyokard Infarktüsündeki Doku Harabiyeti Üzerine Etkisi

Doç.Dr.Kıymet SALBAŞ, Prof.Dr.Ahmet SONEL, Uzm.Dr.Cahide SOYDAŞ

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi ANKARA

ÖZET

Langendorff tekniği ile perfüze edilen izole tavşan kalbinde üçer dakikalık 5 ve 10 adet iskemi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin, 50 dakikalık left anterior descending koroner arteri (LAD) nin oklüzyonu ile oluşturulan deneysel miyokard infarktüsünde, infarkt büyüklüğü üzerine etkileri incelenmiştir. I.grup preparatlar 50 dakikalık LAD oklüzyonuna, II.grup preparatlar 5 adet, III. grup preparatlar 10 adet üçer dakikalık iskemi-reperfüzyon+50 dakikalık LAD oklüzyonuna tabi tutulmuştur. İnfarkt büyüklüğü, I.gruba göre II.grupta %30.28(p<0.05), III. grupta %33.81(p<0.05) azalmıştır. İnfarkt büyüklüğünde III.gruptaki azalma, II.gruptaki azalmadan % 7.7 daha fazladır, ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p<0.5).

Çalışma sonuçlarımız miyokardın kısa süreli iskemi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmesinin, uzun süreli (50 dakika) iskemi sonucu oluşan doku harabiyetini azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: İskemi, infarkt büyüklüğü, miyokard korunması

İskemik miyokardda doku harabiyeti oluşmasında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. İnflammatuar cevabın bir parçası olarak salınan serbest oksijen radikalleri, leukotrienler, lysosomal enzimler gibi sitotoksik ajanlar membranın yapısal bütünlüğünü bozucu etki yaparak, iyon gradiyentlerinin dengede tutulmasını sağlayan normal membran fonksiyonlarının bozul-

Geliş Tarihi: 21.7.1988 Kabul Tarihi: 22.7.1988

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Kıymet SALBAŞ
A.ü.Tıp Fak. Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Cebeci - ANKARA

SUMMARY

EFFECT OF PRECONDITIONING WITH BRIEF PERIOD OF ISCHEMIA AND REPERFUSION ON MYOCARDIAL INJURY AFTER EXPERIMENTAL INFARCTION IN ISOLATED RABBIT HEART

The effects of preconditioning myocardium with 5 and 10, 3 min. brief ischemia and reperfusion on myocardial infarct size after 50 min. of left anterior descending coronary artery (LAD) occlusion, were studied on isolated Langendorff perfused rabbit heart. Group I preparations were subjected to 50 min. LAD occlusion whilst group II and III preparations to 5 and 10, 3 min. episodes of ischemia and reperfusion + 50 min. of occlusion of LAD respectively. The infarct size decreased by 30.28% (p<0.05) in group II and 33.81% (p<0.05) in group III with respect to group I. The effect observed in group III was 7.7% greater than group II. This difference was found to be non-significant (p<0.5).

Our results showed that, preconditioning myocardium with short periods of ischemic episodes and reperfusion, decreases the extent of myocardial injury after 50 min. of sustained ischemia.

Key words: Ischemia, infarct size, myocardial preservation.

masına yol açmaktadır (1-5). Bunun sonucu olarak hücre hızla potasyum kaybetmekte, hücre içi sodyum ve kalsiyum seviyeleri artmaktadır (6-10). Hücre içi kalsiyum yüklenmesi de iskemi de irreverzibl doku harabiyetine yol açmaktadır (8-12). Kısa süreli bir koroner arter oklüzyonu (20 dakika) ve bunu izleyen reperfüzyondan sonra, bölgesel kontraktıl aktivite ve biyokimyasal mekanizmalar uzun bir süre için bozulduğu halde, miyokardda nekroz oluşmaktadır (13-16). Miyokardın iskemisinin uyandırdığı zararlara karşı korunması her zaman çok önemli araştırma konusu olma özelliğini korumuştur. Biz bu çalışmada kısa süreli bir koroner arter oklüzyonu ve reperfüzyonu-

nun miyokarda nekroza yol açmadığı bulgularının kabulünden yola çıkarak, kısa süreli iskemi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin, izole tavşan kalbinde 50 dakikalık left anterior descending koroner arteri (LAD) oklüzyonunun yol açtığı iskemik doku harabiyeti üzerine etkilerini inceledik.

MATERYAL VE METOD

a) Preparatlar, perfüzyon tekniği ve perfüzyon ortamı: Ortalama 1-1.2 kg ağırlığındaki tavşanlardan (erkek-dişi) izole edilen kalbler, aort köküne yerleştirilen kamilden Langendorff tekniği ile perfüze edilmişlerdir. Perfüzyon basıncı sabit tutulmuş olup, 75 mmHg'dır. Perfüzyon sıvısı Krebs-Henseleit solüsyonudur (kompozisyonu, mM olarak: NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, IVİgS₀ 1.2, KH₂P₀ 1.2, NaHCO₃ 24.9, glukoz 11.1). Solüsyon sıcaklığı 37°C'da sabit tutulmuş olup %95 O₂-%5 CO₂ ile gazlandırıldığında pH: 7.4'dür.

b) Deney protokolü: İzole kalbler perfüzyon sistemine takıldıktan sonra stabizasyon için 15 dakika süreyle yukarıda belirtilen şartlarda perfüze edilmişlerdir. Bu sürenin sonunda, left anterior descending koroner arterinin (LAD) orijininin 1.5-2 mm dbteline bir ligatür yerleştirilmiş, ligatürün iki ucu ufak bir plastik silindirden geçirilmiştir (istendiğinde ligatürün uçları hafifçe çekilerek ve plastik silindir artere doğru bastırılarak oklüzyon oluşturmak, veya plastik silindiri ters yönde hareket ettirerek reperfüzyonu sağlamak üzere). Bu işlemden sonra izole kalbler 3 gruba ayrılmıştır. I.grup (N:7) preparatlarda plastik silindir ve ligatürün 50 dakika süreyle klempe edilmesiyle deneysel miyokard infarktüsü oluşturulmuştur. 50 dakikalık LAD oklüzyonundan sonra kalb deney sisteminden çıkarılmış, dondurucuda 20 dakika tutulduktan sonra apeksden tabana doğru 2 mm kalınlığında dilimlere ayrılmıştır. İnfarkt alanının normal perfüze alandan kolayca ayırddilebilmesi için, dilimler %2 lik triphenyltetrazoluim chloride içinde, 37°C'de 10 dakika bekletilmiştir. Aslında renksiz olan triphenyltetrazoluim chloride nekroze olmamış dokuda (dehydrogenase enziminden dolayı) parlak kırmızı renk almakta, nekroz bölgesinde renksiz kalmaktadır. I. grup (N:7) preparatlarda LAD Önce 3 dakikalık oklüzyona tabi tutulmuş, 3 dakika bitiminde ligatür tamamen gevşetilerek 3 dakikalık reperfüzyon uygulanmış ve bu üçer dakikalık oklüzyon-reperfüzyon işlemi 5 kez tekrarlanmıştır. Bu işlemin bitiminde izole kalb 50 dakikalık LAD oklüzyonuna maruz bırakılmıştır. 50 dakikalık oklüzyon işleminin bitiminde II. grup preparatlarda aynı dilimleme ve triphenyltetrazoluim chloride içinde inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. III. grup (N:7) preparatlarda 3 dakikalık oklüzyon 3 dakikalık reperfüzyon işlemi 10 kez tekrarlanmış, bu işlemin bitiminde de 50 dakikalık oklüzyon uygulanmıştır. III. grup preparatlar da I. ve II. grup preparatlar gibi dilimlenip triphenyltetrazoluim chloride içinde

10 dakika bekletildikten sonra üç gruptaki her bir dilimin üst yüzeyinin slayt fotoğrafı çekilmiş, infarkt alanı ve sol ventrikül alanı her bir kalbin her bir dilimi için planimetrik olarak hesaplanmıştır. Alanlar dilim kalınlığı ile çarpılarak, her bir dilim için hacimler hesaplanmıştır. Her bir kalbin dilimlerinden hesaplanan hacimler toplanarak sol ventrikül hacmi ve infarkt hacmi hesaplanmıştır. Sonuçlarda infarkt hacmi, total sol ventrikül hacminin yüzdesi olarak ifade edilmiştir.

c) İstatistik: Sonuçlar, ortalamatstandart hata olarak ifade edilmiştir. Grup ortalamalarının ikişer ikişer birbirine göre anlamlılık analizi, eşleştirilmemiş Student t test ile yapılmış, (p<0.05) anlamlı kabul edilmiştir.

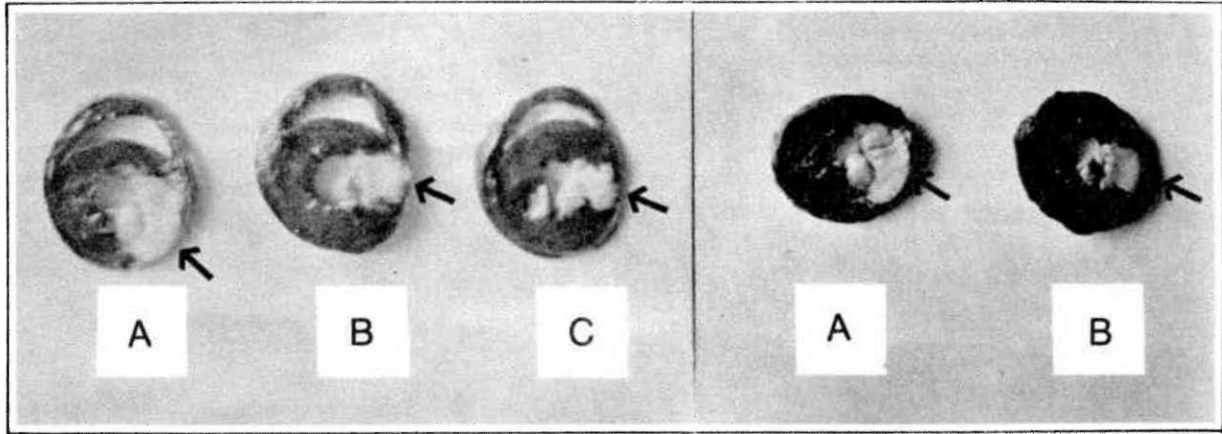
BULGULAR

I. grupta ortalama infarkt hacmi, total sol ventrikül hacminin %28.7<4.5'dir. II. grupta ortalama infarkt hacmi total sol ventrikül hacminin %20.414. Ti olarak bulunmuştur. II. grup I. gruba uygulanan 50 dakikalık LAD oklüzyonuna maruz bırakılmadan önce 5 kez üçer dakikalık oklüzyon-reperfüzyona tabi tutulmuş olup, bu grupta infarkt hacminde I. gruba göre %30.28'lik azalma gözlenmiştir (p<0.05). III. grupta ortalama infarkt hacmi total sol ventrikül hacminin %19.2+3.6'sı olarak bulunmuştur. III. gruptaki üçer dakikalık iskemi ve reperfüzyonların sayısı 10'dur. 10 adet kısa süreli iskemi ve reperfüzyon, 50 dakikalık LAD oklüzyonunun etkisini %33.81 oranında azaltmıştır (p<0.05). 10 adet üçer dakikalık iskemi-reperfüzyon ile kondisyone edilmenin 5 adet üçer dakikalık iskemi-reperfüzyonla kondisyone edilmeye göre 50 dakikalık LAD oklüzyonunun yol açtığı miyokard harabiyetini azaltma etkisi %7.7 fazladır (p<0.5, istatistiksel olarak anlamlı değil). Şekil 1'de, I., II. ve III. gruplardan birer örnek deneyden elde edilmiş birer kesitin 10 dakikalık, %2'lik triphenyltetrazoluim chloride inkübasyonundan sonraki fotoğrafı görülmektedir. Şekildeki dilimler, 3 ayrı gruptaki birer kalbden ligasyon yerinin ortalama 4mm altından elde edilmişlerdir. Şekilde açıkça görüldüğü gibi kısa süreli iskemi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmiş kalblere 50 dakikalık LAD oklüzyonunun yol açtığı miyokard harabiyeti önemli ölçüde azalmaktadır.

Çalışma sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 2'de tablo 1'deki verilerin eşleştirilmemiş Student t test analizi özeti gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışma sonuçları 50 dakikalık LAD oklüzyonundan önceki kısa süreli iskemi-reperfüzyonların, 50 dakikalık bölgesel iskeminin yol açtığı miyokard harabiyetini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Koroner arter ligasyonundan sonraki miyokard harabiyetinin azaltılmasında çeşitli ajan ve faktörlerin



Şekil 1. Miyokardm kısa süreli iskemi-reperfüzyonlarla kondisyone edilmesinin, uzun süreli iskemi üzerine etkisi. A: I grup, B: II. grup ve C: III. grup preparatlarından birer örnektir. Dilimler LAD deki ligasyon noktasının ortalama 4 mm altında elde edilmiş, nekroze dokunun (okla işaretli) görünür hale gelmesi için triphenyltetrazolium chloride içinde inkübe edilmiştir. Sağdaki şekil, ventrikül alanının hesaplanması için sağ ventrikülünden izole edilmiş kesitleri göstermektedir.

Tablo 1. 50 dakikalık LAD oklüzyonu (grup I), 5 adet Üçer dakikalık oklüzyon-reperfüzyon+50 dakikalık LAD oklüzyonu (grup II) ve 10 adet üçer dakikalık oklüzyon reperfüzyon+ 50 dakikalık AD oklüzyonunun (grup III) sonucu meydana gelen infarkt büyüklükleri. Sonuçları ortalama* standart hata olarak ifade edilmiştir.

Grup	İnfarkt hacmi, total sol ventrikül hacminin yüzdesi olarak
I (N:7)	28.7±4.5
II (N:7)	20.4±4.1
III (N:7)	19.2±3.6

etkin olduğu çok sayıda çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İskemik kalp kası hücreesindeki biyokimyasal anormallikler henüz tam olarak aydınlatılamadığı için, bu anormalliklerin düzeltilmesi de henüz mümkün değildir. Ama şurası açıktır ki, miyokardın oksijen ihtiyaç ve tüketimini azaltan ajanlar, enerji kaynağı olan maddelerin hücrelere ulaşımını artırarak, düşük kan akımı koşullarında da miyokard hücrelerinin canlı kalmasını sağlayan faktörler, iskemik miyokard harabiyetini azaltmaktadır (17-20). Koroner arter oklüzyonu miyokard hücrelerinde iskemiye bu da ATP nin hypoxanthine'e defosforilasyonuna yol açmaktadır. Hypoxanthine, xanthine oxidase enzimi aracılığıyla xanthine'e çevrilmektedir (21-23). Hypoxanthine'in xanthine'e oksidasyonu esnasında hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonu yoluyla

büyük harabiyete yol açtığı ileri sürülen superoxide radikalleri oluşur (21,22). Akut koroner oklüzyonunda bu mekanizma ile oluşan miyokard harabiyetinin önlenmesi için xanthine oxidase inhibitörlerinin (24-27) ve serbest oksijen radikalleri yok edicilerinin (28-32) etkileri son yıllarda yoğun bir biçimde araştırılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı lipid peroksidasyonu sonucu membranın normal iyon gradyentlerini sağlama fonksiyonu bozulduğundan, hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artmakta, bu da irreversibl hücre harabiyetine yol açmaktadır (8-12). İskemide miyokard harabiyetinin azaltılmasında kalsiyum girişini bloke eden ajanların etkisi de yoğun bir araştırma konusudur (33-35).

Çalışmamızda 50 dakikalık LAD oklüzyonunun yol açtığı miyokard harabiyeti üzerine üçer dakikalık iskemi ve reperfüzyonlarla kondisyone etmenin etkileri incelenmiştir. Reperfüzyonun izlediği kısa süreli koroner arter oklüzyonları (20 dakikadan daha kısa süreli), mekanik ve elektriksel fonksiyonları uzun süre bozduğu halde, miyokard nekrozuna sebep olmamaktadır (13-16). Dolayısıyla uyguladığımız üçer dakikalık iskemi ve reperfüzyonlar miyokard harabiyeti

Tablo 2. İskemik hacimlerde gruplar arası farklılıklar (birbirlerinin yüzdesi olarak) ve anlamlılık düzeyleri.

Grup	I.gruba göre %fark ve p değeri	II.gruba göre %fark ve p değeri
II	30.28 <0.05	
III	33.81 <0.05	7.7 <0.5 (anlamsız)

oluşturmamaktadır. 5 adet üçer dakikalık oklüzyon-reperfüzyon 50 dakikalık LAD oklüzyonunun yol açtığı İnfarkt hacmini (total son ventrikül hacminin yüzdesi olarak) %30.28 oranında azaltmıştır. Bu sonuç kısa süreli iske mi ve bunu izleyen reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin miyokardı uzun süreli iskemilere (50 dakikalık) karşı parsiyel olarak koruduğunu göstermektedir. 10 adet üçer dakikalık iske mi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin koruyucu etkisi, 5 adet üçer dakikalık iske mi-reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin, koruyucu etkisinden % 7.7' daha fazladır ($p<0.5$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç kısa süreli iske mi-reperfüzyonlarla kondisyone edilmenin, miyokardı uzun süreli iskemiyeye karşı koruma mekanizmasının çabuk geliştiğini gösterir niteliktedir. Koruyucu etkinin kısa süreli iskemik episod sayısını ve iskemik episodun süresi ile ilişkisi laboratuvarımızda izole tavşan kalbi üzerinde sürdürülmekte olan araştırmada İncelenmektedir.

1987 de Murry ve ark. 4 adet beşer dakikalık iske mi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilen köpek kalbinde, 40 dakikalık iskemiden sonra yüksek enerjili fosfatların korunduğunu, karabolit yığılınının azaldığını göstermişlerdir (36). İskemide oksijen eksikliği iskemik bölgede hücre içi yüksek enerjili fosfatların defosforilasyonuna yol açmaktadır. Adenine nükleotidlerinin irreverzibl dejenerasyonu, bozulan oksidatif fosforilasyondan dolayı 20 dakikadan daha uzun süreli iskemilerde oluşmaktadır (37). ATP nin yıkımı adenosine, inosine, hypoxanthine ve xanthine gibi ara ürünlerin oluşmasına yol açar. Kısa süreli iskemilerde ATP nin yıkımı reverzibl olup, oksijenin hücreye tekrar ulaşmasıyla (reperfüzyon), bu ara ürünler hücrede resentez mekanizmalarıyla ATP ye dönüşmektedir (38,39). Adenosine güçlü bir endojen arterioller vazodilatördür (40). Bu özelliğinden dolayı adenosine iskemik bölgedeki kan akışını reperfüzyonda arttırmakta, bu da ATP replasyonunu hızlandırmaktadır (40). Adenosine'in iske mi esnasında ATP azalmasını (yıkımını) yavaşlattığı ve reperfüzyon esnasında ATP replasyonunu artırdığı gösterilmiştir (41).

Adenosine'in bu etkileri, çalışma sonuçlarımızın mekanizmasına (veya en azından mekanizmalarından birine) ışık tutacak niteliktedir. Adenosine, kısa süreli iskemileri izleyen reperfüzyonlarda ATP replasyonunu artırarak (40), u/un süreli iske mi başlamadan önce, dokudaki ATP seviyesinin yüksek olmasını sağlamaktadır. ATP seviyesinin yüksek olması, hücre zarının bütünlüğünün korunmasını sağlamakta (11), bu da irreverzibl doku harabiyetinin oluşmasında önemli rol oynayan hücre içi kalsiyum yüklenmesinin önüne geçmektedir. Adenosine vazodilatör etkisiyle kollateral kan akımını arttırmakta, bu da merkezi iskemik bölgenin etrafındaki dokunun parsiyel olarak da olsa kanlanmasını sağlamaktadır.

Miyokardın kısa süreli iske mi ve reperfüzyonlarla kondisyone edilmesinin, u/un süreli iskemik doku harabiyetini azaltıcı etkisinde, adenosine'in rolü önemli görülmekle beraber, konu kısa süreli iske mi ve reperfüzyonlar esnasında hücredeki biyokimyasal değişimlerin kantitatif incelenmesine açıktır.

KAYNAKLAR

1. Bemier M, Hearse DJ, Manning AS: Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen derived free radicals. *Gire Res* 58:331-340, 1986.
2. Jennigs RB, Ganóte EC: Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 34 Suppl. HI-JIM56-111-172. 1974.
3. Vasdev SC, Biro GP, Narbaitz R, Kako KJ: Membrane changes induced by early myocardial ischemia in the dog. *Can J Biochem* 58: 1112-1119,1980.
4. Dipak KD, Engelman RM, Rousou JA, Breyer RH, Otani II, Lemeshow S: Role of membrane phospholipids in myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 251: H71-H79, 1986.
5. Woodward B, Zakaria MNM: Effect of some free radical scavengers on reperfusion induced arrhythmias in the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 17:485-493, 1985.
6. Rau EE, Shine KL, Langer GA: Potassium exchange and mechanical performance in anoxic mammalian myocardium. *Am J Physiol* 232 (1): H85-H94, 1977.
7. Hill JL, Gettes LS: Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K* activity in swine. *Circulation* 61: 768-778, 1980.
8. Jennings RB, Summers HM, Kaltenbach JP, West JJ: Electrolyte alterations in acute myocardial ischemic injury. *Circ Res* 14: 260-269, 1964.
9. Shen AC, Jennings RB: Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 67:417-433, 1972.
10. Whalen DA, Hamilton DG, Ganóte CE, Jennings RB: Effect of transient period of ischemia on myocardial cell. I. Effects on cell volume regulation. *Am J Pathol* 74:381-398. 1974.
11. Bourdillon PD, Poole-Wilson PA: The effects of verapamil, quiescence and cardioplegia on calcium exchange and mechanical function in ischemic rabbit myocardium. *Circ Res* 50:360-368, 1982.
12. Okabe E, Hess ML, Oyama M, Ito H: Characterization of free radical-mediated damage of canine cardiac sarcoplasmic reticulum. *Arch Biochem and Biophys* 225:164-177, 1983.

13. Przyklenk K, Kloner R; Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "stunned myocardium". *Circ Res* 148-158, 1986.
14. Jennings RB: Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am J Cardiol* 24:753-765, 1969.
15. Lange R, Ware J, Kloner RA: Absence of cumulative deterioration of regional function during three repeated 5 or 15 minute coronary occlusions. *Circulation* 69:400-408, 1984.
16. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwaid E: Studies of experimental coronary artery reperfusion: Effect on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* 68(Suppl.): 8-15, 1983.
17. Shatney CH, MacCarter DJ, Lillehei RC: Effects of allopurinol, propranolol and methylperdnisone on infarct size in experimental myocardial infarction. *Am J Cardiol* 37-572-580, 1976.
18. Graham T, Ross J Jr, Cowel JW: Myocardial oxygen consumption in acute experimental cardiac depression. *Circ Res* 21:123-138, 1967.
19. Maroko Pr, Kjekshus JK, Sobel BE: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 43: 67-82, 1971.
20. Braunwaid E: Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 27:416-432, 1971.
21. McCord JM: Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Engl J Med* 312: 159-163, 1985.
22. Hitchings till: Effects of allopurinol in relation to purine biosynthesis. *Ann Rheum Dis* 25:601-608, 1966.
23. Arnold WL, DeWaal, RA, Kezdi P, Zwart HIT: The effect of allopurinol on the degree of early myocardial ischemia. 99:614-624, 1980.
24. DeWaal WL, Vasko KA, Stanely EL, Kezdi P: Responses of ischemic myocardium to allopurinol. *Am Heart J* 82:362-370, 1971.
25. Reimer KA, Jennings KB: Failure of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol to limit infarct size after ischemia and reperfusion. *Circulation* 71: 1069-1075, 1985.
26. Stewart JR, Crute SL, Loughlin V, Hess ML, Greenfield LJ: Prevention of free radical-induced myocardial reperfusion injury with allopurinol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90:68-72, 1985.
27. Miwa N, Kanaide H, Abe S, Nakamura M: Allopurinol preserves high energy phosphates in hypoxic rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 19(Suppl. I), S.30, 1987.
28. Salbaş K, Sonel A, Akalın H, özyurda Ü: Superoxide dismutase in izole köpek kalbinde iskemi ve reperfüzyon etkisiyle oluşan elektrofizyolojik değişiklikler üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 1:28-34, 1988.
29. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrains GD, Luccesi BR: Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res* 54: 277-285, 1984.
30. Stewart JR, Gerhardt EB, Wehr CJ, Shuman T, Merrill WH, Hammon J W et al: Free radical scavengers and myocardial preservation during transplantation. *Ann Thorac Surg* 42:390-393, 1986.
31. Shinobu M, Ashraf M, Sperelakis N: Influence of oxygen derived free radicals on the isolated reperfused heart. *Circulation* 76(Suppl. IV), IV-535, 1987
32. Buchwald A, Klein HH, Lindert S, Nebendahl K, Pich S, Kreuzer H: Effect of intracoronary superoxide dismutase on regional myocardial function after brief periods of ischemia. *Circulation* 76 (Suppl. IV), IV-229, 1987.
33. Kimura S, Basset AL, Kohya T, Kozlovskis PL, Myerburg JR: Regional effects of verapamil on recovery of excitability and conduction time in experimental ischemia. *Circulation* 76: 1146-1154, 1987.
34. Henry PD, Schuchlieb R, Clark RE, Perez JE: The effect of nifedipine on myocardial ischemia. Analysis of collateral flow, pulsatile heat and regional muscle shortening. *Am J Cardiol* 44: 817-824, 1979.
35. Kaisberg RP, Henry PD, Ahmed SA, Sobel BE, Reberts R: Lack of protection of ischemic myocardium by verapamil in conscious dogs. *Eur J Pharmacol* 42:339-346, 1977.
36. Murry CE, Reimer KA, Jennings RB: Preconditioning with ischemia delays ATP depletion and limits lactate accumulation in severely ischemic canine myocardium. *Circulation* 76(Suppl. IV): IV-228. 1987.
37. Vary T, Schaffer SW: Role of adenine nucleotides in ischemic injury. *Fed Prop* 37:230-235, 1978.
38. Imai S, Riley AL, Berne RM: Effect of ischemia on adenine nucleotides in cardiac and skeletal muscle *Circ Res* 15:443-450, 1964.
39. Tsuboi KK, Buckley NM: Metabolism of perfused C¹⁴ labeled nucleosides and bases by the isolated heart. *Circ Res* 16:343-349, 1965.
40. Olafsson B, Forman BM, Puett DW, Pou A, Gates UC, Friesinger GB, et al: Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: importance of the endothelium and no-reflow phenomenon. *Circulation* 76:1135-1145, 1987.
41. Ely SW, Mentzer RM, Laskey RD, Lee Berne RM: Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischemia and reperfusion with adenosine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 90: 549-553, 1985.