



İSKEMİK PRECONDITIONING ve WARM-UP FENOMENİ

PRODROMAL ANJİNA-1

- ✚ İnfarktüs öncesi 48 saat içinde bir veya daha fazla anjina veya iskemik epizod olarak tanımlanır.
- ✚ Bazı yazarlar bu süreyi 72 saate kadar uzatmışlardır.
- ✚ Ağrı başlangıcı ile infarktüs arasında 24 saatten daha az bir periyod varsa preconditioning'in ortaya çıkardığı klinik yarar daha manifest hale gelmektedir. (TIMI 9B)

PRODROMAL ANJİNA-2

✚ Prodromal anjinanın faydalı etkileri birkaç mekanizma ile açıklanabilir;

- ✓ *İskemik preconditioning*; infarkt alanını sınırlar.
- ✓ *Kollateral dolaşım*; Tekrarlayan iskemi epizodları kollateral gelişimini artırarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunmasına ve daha iyi hastalık seyrine yol açar.
- ✓ *İntermittan oklüzyon*; prodromal anjinaya yol açarak miyokardiyal korunmayı sağladığı kabul edilmiştir.
- ✓ *Trombolitik tedaviye hızlı yanıt*; infarktüs öncesi unstable anjinası olan hastalarda trombolitik tedaviyle daha hızlı reperfüzyon sağlanır.

PREİNFARKT ANJİNA ve TROMBOLİZ

- + Preinfarkt anginası olan hastalarda trombolitik tedavi ile daha hızlı reperfüzyon sağlandığı ve bu nedenle infarkt sahasının daha küçük olduğu gösterilmiştir.**
- + Fakat sadece 24 saat öncesinde angina olması, daha erken dönemde de angina görülenlere göre 5 yıllık prognozu daha olumlu yönde değiştirmektedir. Bu olay da iskemik preconditioning'in rolünü ortaya koymaktadır.**

SONUÇ OLARAK

 **Prodromal anjinası olup infarktüs geçiren hastalarda;**

- ✓ **İnfarkt sahası daha az**
- ✓ **Ejeksiyon fraksiyonundaki düzelme daha iyi**
- ✓ **Bölgesel duvar hareketleri daha iyi**
- ✓ **Kollateral gelişimi daha fazla**
- ✓ **Erken enzim piki daha az**
- ✓ **Hastane içi ölüm, AV blok, kardiyojenik şok, ventriküler taşikardi-fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği ve reinfarktüs sıklığı daha az**
- ✓ **30 günlük sürvi daha iyi olarak saptanmıştır.**

İSKEMİK PRECONDITIONING

TANIM-1

- ✚ İlk kez 1986 yılında *Murry* tarafından, köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışma sonucunda tanımlanmıştır.
- ✚ Birçok hayvan deneyi ve son zamanlarda insan kardiyomiyositleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilen miyokard infarktüsüne karşı koruyucu, endojen ve faydalı bir mekanizmadır.
- ✚ Preinfarktüs (son 48 saat içinde) iskemik ataklar sonrasında, infarkt alanının sınırlanmasına yol açan *miyokardın iskemiye karşı hazırlığı* olarak tanımlanır.

TANIM-2

- ✚ Bununla birlikte bazı araştırmacılar prodromal (preinfarktüs) anjının bu faydalı etkilerinin reperfüzyon aritmileri ve miyokardiyal stunning üzerine de olduğunu bildirmişlerdir.
- ✚ İskemik preconditioning, iskemik miyokartta öldürücü hücre hasarını geciktirir, bu koruyucu rolü damar total oklüzyonundan 180 dk sonra en belirgin olarak tespit edilebilir.

TANIM-3

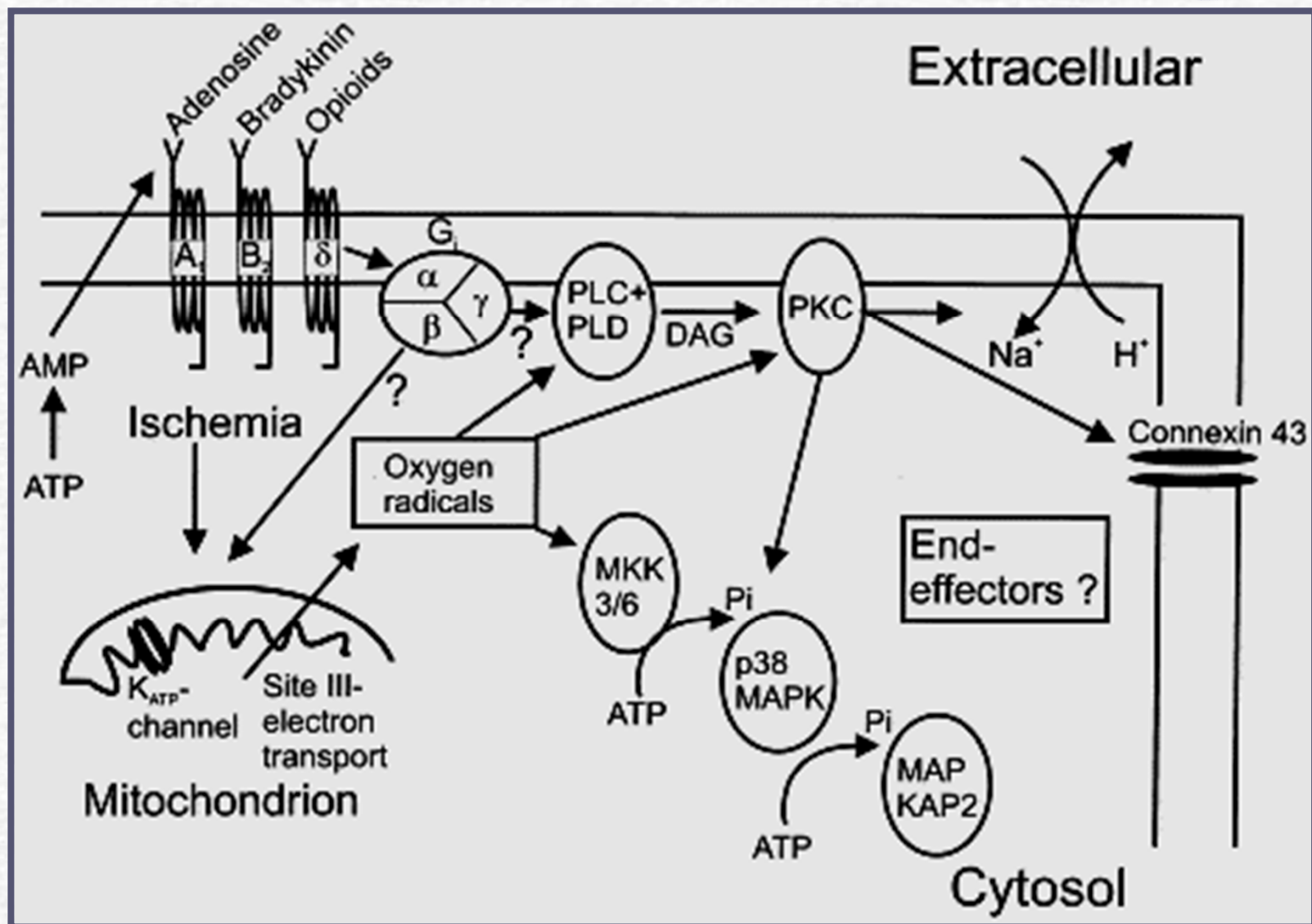
- ✚ Hayvan deneylerinde preconditioning'in büyüklüğü preinfarkt iskemik epizodun zamanı ve süresi ile ilişkili bulunmuştur.
- ✚ Bu fenomen insanlarda ilk kez 1990 da *Deutch ve ark.* tarafından elektif PTCA yapılan hastalarda tanımlanmıştır.
- ✚ İnsanlarda preconditioning'in en önemli klinik göstergesi, anjioplastide repetitif balon şişirme sonrası iskemik toleransın daha iyi olmasıdır.
- ✚ Aynı sonuç bir stimülatör olan *adenosin* ile yapılan provokasyonla sağlanabilir.

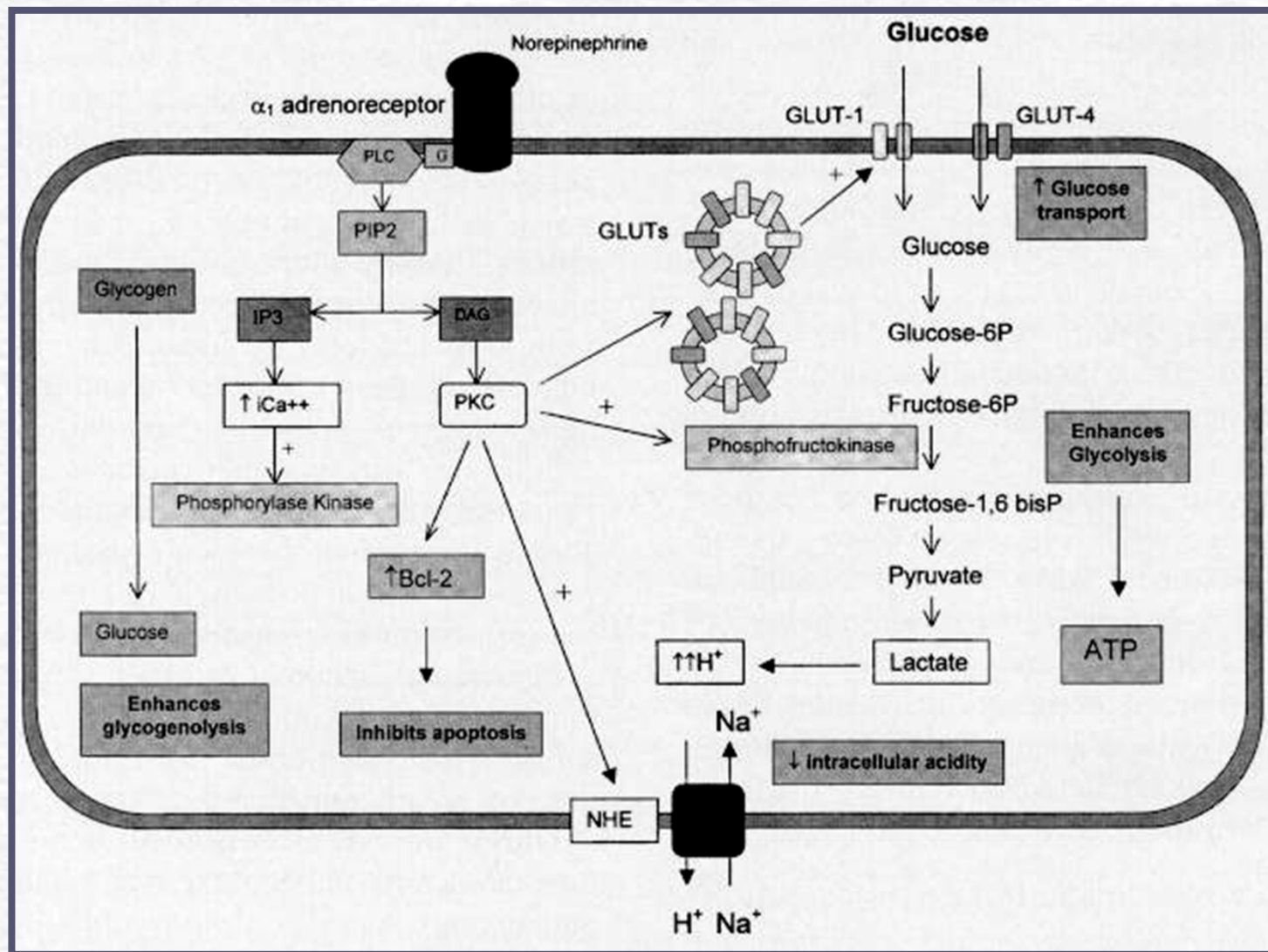
MEKANİZMA - 1

- ✚ Preconditioning' in kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, iskemik epizodlar sonrası oluşan adenosinle reseptörlerin stimülasyonu ile birlikte protein kinaz C aktivasyonu ve sonrasında *ATPduyarlı K kanallarının* açılmasının önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.
- ✚ Başlangıçta iskemi sonrası ortaya çıkan *adenosin A₁ ve A₃, α_1 -adrenerjikler, anjiotensin, bradikinin, endotelin, opioidler ve muskarinik reseptörler* gibi G-proteini ile ilişkili reseptörler uyarılır.

MEKANİZMA - 2

- ✚ Spesifik G - proteinlerinin aktivasyonu, protein kinaz C'nin klasik fosfolipaz yolu ile aktivasyonu için endojen substratlar olan *inositoltrifosfat (IP3)* ve *diacilgliserolun (DAG)* oluşumuna neden olur.
- ✚ Protein kinaz C'nin oluşumu ve sonrasında sitoplazmadan hücre zarına translokasyonu ile ATP duyarlı K kanalları açılır.
- ✚ Normalde hücre içi ATP artışı ile kapanan *K kanalları* açık kalarak hücre içine ATP girişini artırır ve hücrenin canlılığını sürdürmesine yardımcı olur.





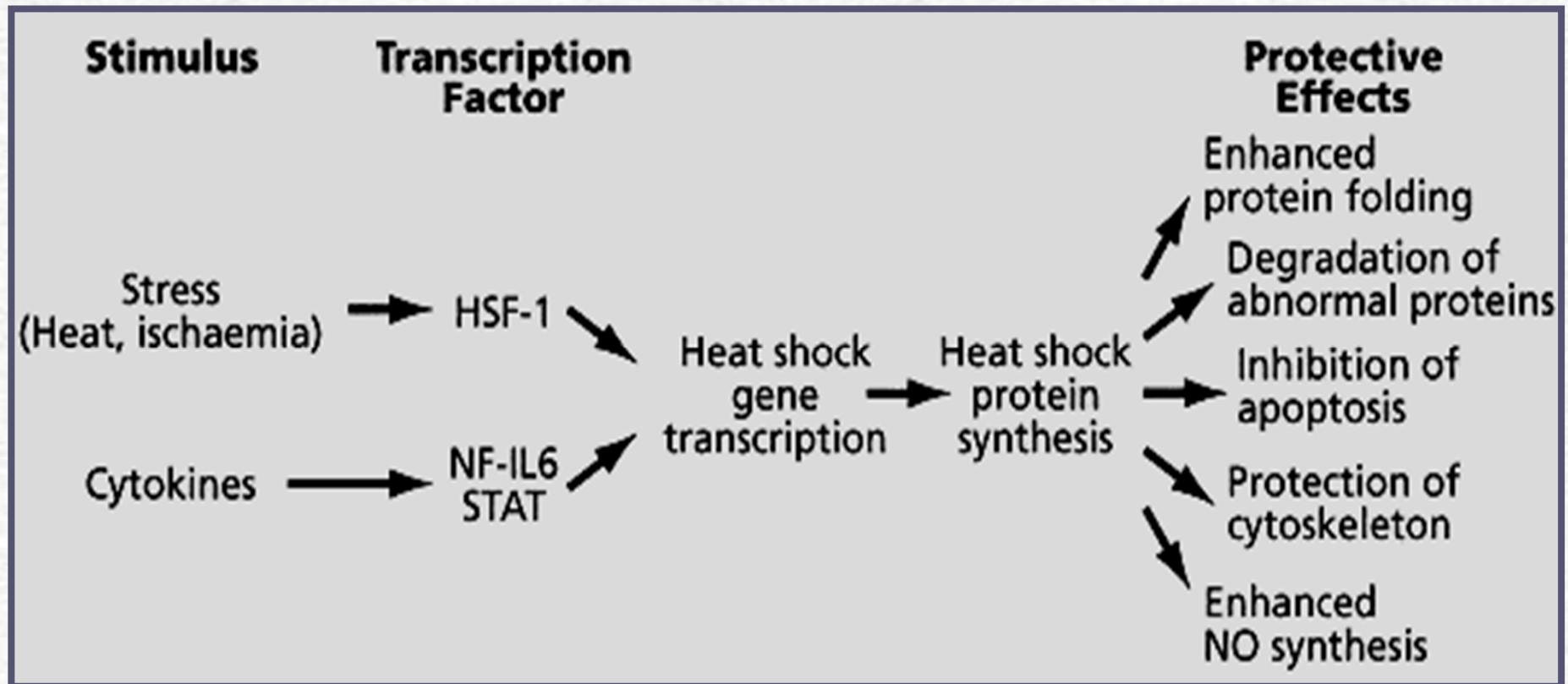
KLASİK İSKEMİK PRECONDITIONING

- ✚ İnfarktüsün ilk saatlerinde ortaya çıkar.
- ✚ Kollateral varlığı ile ilişkili değildir, olayda protein sentez inhibitörleri etkindir.
- ✚ *Adenosin, asetilkolin, katekolaminler, anjiotensin II, bradikinin, endotelin ve opioidler* uyarıcı olarak rol oynar.
- ✚ Adenozin, katekolaminler ve bradikinin G proteini aracılığıyla etkilidir ve pertuzis toksini bunların etkisini engeller.

GECİKMİŞ İSKEMİK PRECONDITIONING

- ✚ İnfarktüs sonrası 12-24 saatlerde görülür.
- ✚ Tavşan modellerinde preconditioning'in gecikmiş antiinfarkt etkisinin 1-3 güne kadar uzayabildiği görülmüştür.
- ✚ Endojen nitrik oksit anahtar rol oynar.
- ✚ Hücre koruyucu *putatif efektörler* adı verilen proteinlerin sentezinin rol aldığı bir mekanizma gösterilmiştir. Burada rol oynayanlar;
 - ✓ *Manganez - superoksit dismutaz (SOD)* ; süperoksitleri detoksifiye eden mitokondriyal antioksidan
 - ✓ *Small heat shock protein HSP27* ; fosforilasyonu düzenleyerek proteinlerin nonspesifik agregasyonunu önler.

Spesifik uyarılarla “**heat shock protein**”in aktivasyonu ve koruyucu etkisi



Koroner arter by-pass cerrahisi ve iskemik preconditioning

- ✚ Aortaya konan kross klemp ile ortaya çıkan intermittan iskemi, CABG esnasında iskemik preconditioning için bir model oluşturur.
- ✚ Burada global bir iskemi olduğu için kollateral akımın etkisi de ortadan kalkmaktadır.
- ✚ Kısa iskemik epizodlar oluşturulan hastalarda alınan miyokard biyopsilerinde ATP içeriği kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.
- ✚ Revaskülarizasyon prosedürünün başlangıcında 2 kez 3 dakikalık miyokard iskemisi uygulanan grupta *Trop-T* salınımının azaldığı gösterilmiştir.
- ✚ Ayrıca CABG cerrahisinde adenozin post-op SV fonksiyonunu düzeltmede yararlı bulunmuştur.

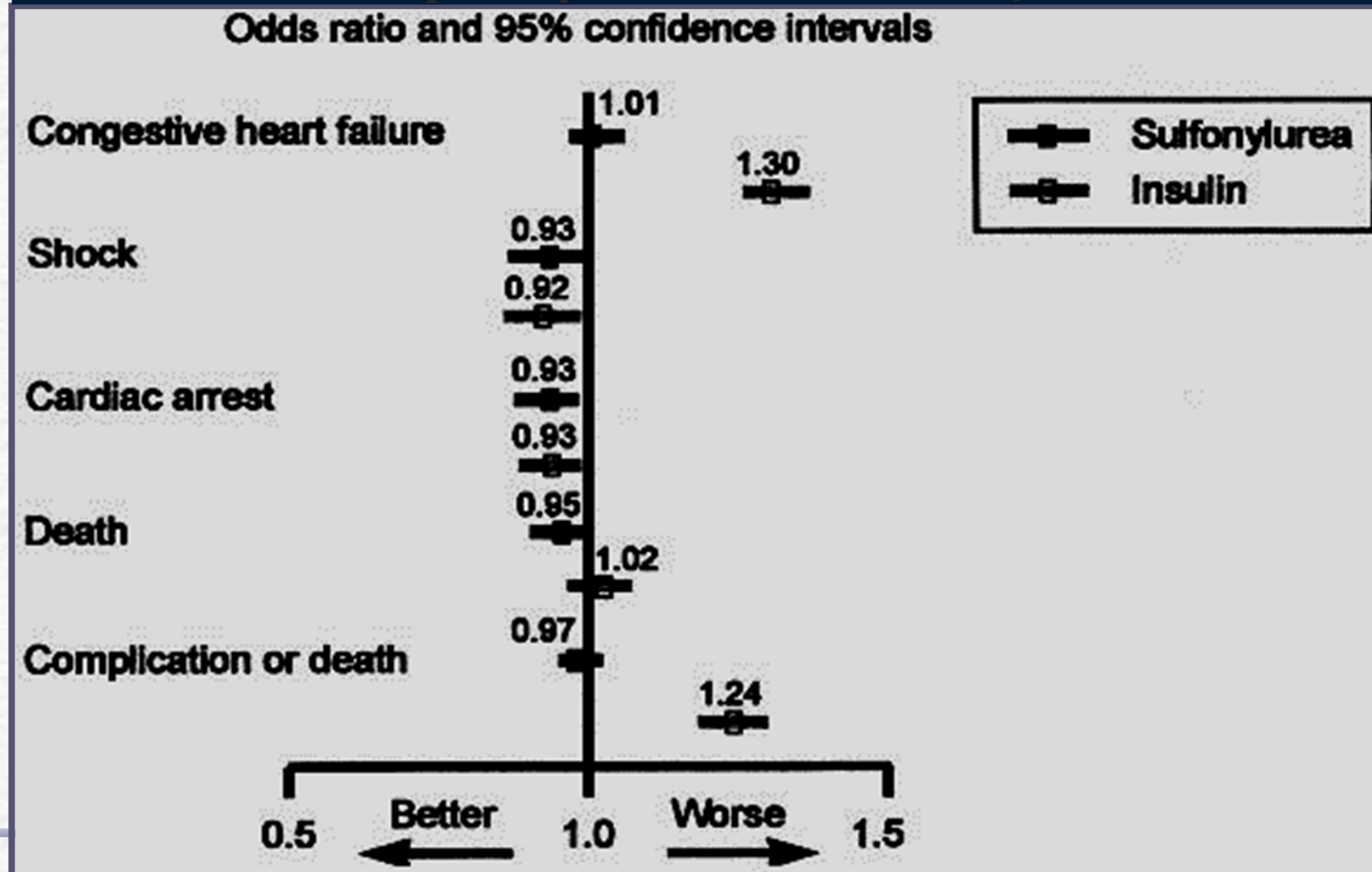
PTCA ve İskemik Preconditioning

- ✚ 2 kez 90 saniyelik balon şişirme esnasında, ilk balon şişirilmesine göre 2. şişirme esnasında anginal ağrının azaldığı ,daha az ST değişikliği olduğu gösterilmiştir.
- ✚ Bu olay tekrarlayan iskemik epizodlara miyokardın adaptif cevabını gösterir.
- ✚ İskemik preconditioning insan modelinde büyük ölçüde ATP duyarlı K kanalları ile olmaktadır. Bu K kanallarını bloke eden glibenclamide gibi sulfonilüre grubu oral antidiabetik ilaçların verilmesi PTCA yapılan hastalarda 2. balon şişirilmesi esnasında görülen ST segment düzelmesinin kaybolmasına ve kardiyak ağrının artmasına yol açmaktadır.
- ✚ Ayrıca adenozin reseptör antagonistleri de repetitif balon şişirilmesi sonrasında oluşan iskemiye adaptasyonu önlemektedir.

DİABET ve İSKEMİK PRECONDITIONING

- + Diabetik hastalarda akut miyokart infarktüsüne bağlı mortalite ve geç komplikasyonlar daha fazla görülmektedir.**
- + Tip II diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda sülfonilüre grubu OAD kullanımı ile kardiyak mortalite ve morbidite daha da artmıştır.**
- + Bunun nedeni olarak öne sürülen mekanizma olarak; ATP duyarlı K reseptörlerini inhibe ederek pankreastan insülin salımına yolaçan sülfonilüre grubu ilaçların aynı zamanda kardiyomiyositlerdeki K kanallarını da inhibe ederek iskemik preconditioning' i bozduğu üzerinde durulmaktadır.**

Akut MI geçiren diabetik hastalarda **sülfonilüre** ve **insülin** kullanan gruplar arasındaki erken ve geç dönem komplikasyonlar arasındaki ilişki



WARM-UP FENOMENİ - 1

- + Koroner arter hastalığı olanlarda ilk egzersiz testini takiben, sonraki testte performansta düzelme olarak tanımlanır.**
- + Warm - up fenomeninde her iki test sırasında miyokardial kan akımında değişiklik yoktur, ikinci test sırasında preconditioning' in bir sonucu olarak metabolik etkinliğin arttığını gösteren oksijen ihtiyacında bir azalma vardır.**

WARM-UP FENOMENİ - 2

✚ **Stabil anjinalı hastalarda ardarda 3 efor testinin yapıldığı bir çalışmada; birinci efordan sonraki ilk dakikalar içinde görülen warm-up fenomeninin iskemiye adaptasyonun sonucu olarak, ikinci efordan sonraki 2 saat içinde olan warm - up fenomeninin periferik mekanizmalar tarafından oluşturulan training etkisinin bir sonucu olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.**

WARM-UP FENOMENİ - 3

✚ Warm - up fenomeninin oluşumunda adenosin reseptörlerinin major bir rol oynadığı tam olarak gösterilememiştir.

✚ Bir A₁ adenosin reseptör antagonisti olan *bamiphyline* ile yapılan klinik bir çalışmada, PTCA sırasında iskemiye adaptasyonun bloke edilebildiği gösterilmiştir.

✚ Yine *aminophyline* ile benzer etkinin sağlanabileceği kliniğimizde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.

WARM-UP FENOMENİ - 4

✚ Warm - up fenomeninde ATP duyarlı K kanallarının yeri net değildir.

✚ *Glibenclamide* ile oluşan ATP duyarlı K kanallarındaki blokajın anjioplasti sırasında iskemiye adaptasyonu engellediği daha önce gösterilmiş olmakla beraber warm-up fenomenini de engellediği düşünülmektedir.

KLİNİK SONUÇLAR - 1

- ✚ Diabetik hastalarda *sülfonilüre* tedavisinin kardiyovasküler ölümleri arttırdığının gösterilmesi ve akut MI süresince sülfonilüre alanlarda alınan kötü sonuçlar iskemik preconditioning'in engellenmesine bağlanabilir.
- ✚ Bu nedenle MI geçiren diabetik hastalarda insülin tercih edilmelidir.
- ✚ İskemik preconditioning'in önemli protektif rolü olduğu düşünülen iskemik kalp hastalarında (Unstable angina, PTCA veya CABG uygulanacaklarda) bu olayı önleyen adenozin reseptör antagonistleri (*metilksantin*, *aminofilin*) dikkatli kullanılmalıdır.

KLİNİK SONUÇLAR - 2

- ✚ ATP kanal açıcılar (*Nicorandil*) ve adenosin ya da analogları miyokard iskemisinin zararlı etkisini sınırlandırabilir. Bu amaçla kardiyak cerrahide kardiyoprotektif olarak kullanılır ve transplantasyon öncesi donör kalplerinin iskemiden korunmasını arttıırırlar.
- ✚ Farmakolojik yolla preconditioning akut MI'da miyokard nekrozunun progresyonunu azalttığı gibi, efektif reperfüzyon için gereken zamanı da arttırır.

KLİNİK SONUÇLAR - 3

- ✚ Unstable anginası olan ve yakınlarda MI geçiren riskli hastalarda iskemik preconditioning'i artıran ilaçlar verilmesi nekrozu azaltabilir. Reperfüzyon için zaman kazandırır.
- ✚ İskemik preconditioning yapan *adenozin* ve *nicorandil* ile yapılan bazı çalışmalarda; bu ilaçların trombolitik tedavi ile birlikte verilmesinin taşiaritmi insidansını ve tekrarlayan iskemi epizodlarını azalttığını gösterilmiştir.