

## ATP-BAĞIMLI POTASYUM KANAL AÇICILARI VE BLOKERLERİ: MİYOKARDİYAL İSKEMİ VE REPERFÜZYON SONRASI ARİTMİK YA DA ANTIARİTMİK ETKİLERİ

### ATP-Dependent Potassium Channel Openers and Blockers: Pro- arrhythmic or Antiarrhythmic Effects Following Myocardial Ischemia and Reperfusion

Ömer BOZDOĞAN\*

#### ÖZET

ATP-bağımlı potasyum kanalları miyokardiyal hücrelerde iskemi sırasında hücre içi ATP'nin azalmasına bağlı olarak açılan bir kanaldır. İskemiye bağlı olarak bu kanalların açılması ile hücre dışına çıkan potasyum, koroner ligasyonu takiben oluşan aritmilerin oluşmasında etkili bir faktördür. Bu nedenle bu kanalları bloke eden, selektif potasyum kanal blokerlerinin enfarktüs sonrası aritmileri ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Ancak invitro ve invivo olarak son yıllarda yapılan bir çok çalışmada ATP-bağımlı potasyum kanal blokerlerinin (Glibenclamide) antiaritmik etkisinin yanında iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmi şiddetini artırmaktadır. Bu konu tartışmalıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Potasyum kanal blokerlerinin iskemiye artırıcı etkisi olduğundan, istemiye azaltıcı beta ya da alfa adrenerjik blokerlerle kombine olarak denenmesi gerektiği önerilmektedir. Bu yazıda, deneysel miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon oluşturulması ile ilgili teknikler anlatılmıştır. Bunu takiben, ATP-bağımlı potasyum kanal blokerleri ve açıcılarının miyokardiyal istemi ve reperfüzyon sonrası aritmiler üzerine etkisi konusunda yapılan araştırmalar derlenmiş ve araştırma sonuçları tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** ATP-Bağımlı Potasyum kanal Blokerleri, ATP'ye duyarlı potasyum kanal açıcıları, Miyokardiyal İskemi, İskemi ve Reperfüzyon, Aritmiler.

#### SUMMARY

The ATP-dependent potassium channel is a channel that opens in response to decreased ATP in the cell during ischemia. Potassium released from the cell due to the ischemia, is a factor that is effective in producing the arrhythmias following coronary ligation. Tahat's why, the arrhythmias following infarction is thought to be able to abolished by the selective potassium channel blockers that block these channel. But it is shown that in several studies conducted in vivo and in vitro, the ATP-dependent potassium channel blocker (Glibenclamide) has pro-ischemic effects besides its antiarrhythmic effects. On the other hand, the potassium channel openers decrease the ischemia but not the severity of arrhythmia generating in ischemia and reperfusion. This subject is controversial and needs to be researched further. It is suggested that since the potassium channel blockers have ischemia increasing effect, it should be examined in combination with alpha or beta adrenergic blockers. In this article, the techniques to produce experimental myocardial ischemia and reperfusion are described. Then, the results of the studies related with the effect of ATP-dependent potassium channel blockers and openers on the arrhythmias in myocardial ischemia and reperfusion have reviewed and discussed.

**Key Words:** ATP-dependent potassium channel blockers, ATP-sensitive potassium channel openers, Myocardial ischemia, Ischemia and reperfusion, Arrhythmia.

#### GİRİŞ

ATP-bağımlı potasyum kanalları normal hücrelerde hücre içi ATP'nin azalmasına bağlı olarak açılan kanallardır (1). Bu nedenle hipoksiye maruz kalan hücrelerde bu kanallar hücre içi ADP artışına ya da ATP azalışına bağlı olarak açılmaktadır. Bu kanalların iskemi yada hipoksiye sonucu açılması sonucu hücre dışı potasyum iyonları artmaktadır (2). Hücre dışı potasyum artışı iskemik aritmilerin esas kaynağını teşkil etmektedir (3). Bu nedenle iskemik hücrelerde potasyum çıkışının önlenmesinin yararlı olacağı düşünülerek, bu kanallar

üzerine etkili, kalp hücreleri için selektif, ilaçlar araştırılmaktadır.

Son yıllarda bu konuda birden fazla derleme yazının olması konunun önemini vurgulamaktadır (1,4-7). Bu nedenle bu derleme yazıda öncelikle miyokardiyal iskemi ve aritmiler hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra ATP-bağımlı potasyum kanal blokerleri ve kanal açıcıları konusunda son yıllara kadar yapılmış araştırma sonuçlarının derlenmesi amaçlanmıştır.

\* Doç.Dr., KAÜ Vet. Fak. Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-Türkiye

### **Hayvanlarda Miyokardial İskemi Ve Reperfüzyon Oluşturma Metodları**

Hayvanlarda özellikle köpeklerde deneysel olarak koroner ligasyon ve reperfüzyon oluşturulmaktadır. Ancak ratlar çabuk üreyen ve kısa sürede erişkin durumuna gelen, kolay elde edilebilir hayvanlardır. Bu nedenle deneysel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Köpeklerde olduğu gibi ratlarda da koroner ligasyon güğüs açıldıktan sonra uygulanmaktadır. Deneysel olarak enfarktüs genellikle anestezi altında hayvanlarda güğüs açılarak koroner damarlar bağlanarak yapılmaktadır (8). Ancak enfarktüs sonrası meydana gelen aritmilerin anesteziden etkileneceği düşünülerek diğer bir ligasyon tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte hayvanlar uyanırken ligasyon uygulanmaktadır (9,10).

#### **Uyanık Ratlarda Koroner Ligasyon**

Bu teknik Lepran ve ark.(10) tarafından anlatılmıştır. Önce ratlar hafif eter ile inhalasyon anestezisine tabi tutulur. Göğüs 4-5 interkostal aralıktan açılır, kalbin geçebileceği kadar küçük bir delikten kalp dışarıya alınır. Dışarıya alınan kalbin arteria coronaria sinistra (Sol koroner arter) aortadan çıkış yerinden 1 cm distalinden, ipek iplik geçirilir. İpek ipliğin iki ucu polietilen küçük bir tüpten geçirilerek göğüs boşluğundan dışarı alınır. Bu işlemde hemen sonra kalp ve tüp göğüs boşluğuna itilir ve ipliğin her iki ucu dışarda kalacak şekilde göğüs kafesi açıklığı kapatılır. Göğüs açıldıktan sonra, bu işlem yaklaşık 1 dakikada tamamlanıp göğüs kapatıldığında hayvan kendiliğinden solunumu tekrar kazanmaktadır. Respiratörün gerekmediği bu operasyonla bir günde 20-30 Rat hazırlanabilmektedir. Bu operasyondan sonra hayvanlar 7-10 gün süreyle operasyon yaraları iyileşmesi için bırakılır. Bu süre sonunda hayvan tekrar operasyona alınır. Hafif eter anestezisi altında önce deri altına tespit edilmiş ipek ipliğin uçları dışarı çıkarılmaktadır. Yine hemen bu işlemde sonra ECG kaydı için kayıt elektrotları deri altına göğüsün her iki tarafına tespit edilir ve hayvanlar tekrar yeni duruma alışmak ve operasyon stresini atlatmaları için kafeslerine bırakılır. Yaklaşık 3 saat sonra hayvan-

lar tekrar alınır ve derinin dışarısına çıkarılan ip iki ucundan çekilerek koroner ligasyon yapılır. Koroner ligasyondan önce ve hemen sonrasında deri altına tespit edilen elektrotlardan bipolar elektrokardiogram sürekli olarak kayıt edilir. Koroner ligasyon sonrası EKG hayvan kefes içerisinde serbestçe dolaşırken alınmaktadır. Bu kayıt koroner ligasyon sonrası 20 dakika devam etmekte ve sonrasında eğer hayvan yaşıyorsa, sonraki günlerde takibe alınmaktadır. Ligasyondan hemen sonra ölen hayvanlarda ligatürün yerinde olup olmadığını ve iskemik alanın saptanması için kalp perfüze edilir. Bir gün sonrasında canlı kalan hayvanlarda önce eter ile anestezi yapılır ve arka bacak venasından heparin verilerek kan heparinize edilir. Bu işlemde hemen sonra kalp basisinden giren ve çıkan damarlarla birlikte kesilip çıkartılır. Koroner damarlar önce izotonik sonra etil alkol ile perfüze edilir. Etil alkol ile perfüzyondan sonra iskemik alan ile normal alan sınırları belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Normal alandaki kan izotonik ile yıkandığından, diğer alanlara göre daha açık renkte gözlenir. İskemik alan epikardium yüzeyinden belirgin olan sınırlardan kesilip çıkartılarak tartılır. Böylece her hayvan için iskemik alanın büyüklüğü gram olarak saptanmış olur.

#### **Anestezi Edilmiş Ratlarda Koroner Ligasyon**

Bu teknikte önce hayvanlar nembotal (50mg/kg) ile anestezi edilir. Hayvan operasyon masasına yatırılır ve iğne uclu ECG elektrotları deri altına yerleştirilir. Trakeotomi yapılır ve trakea sunni solunum için kanüle edilir. Arter basıncını kaydetmek için arteria karotis kanüle edilir ve katater elektroosilometreye bağlanır. Daha sonra 4-5 interkostal aralıktan göğüs açılır. Bu teknikte de göğüs ancak kalbin geçebileceği büyüklükte açılmaktadır. Bu delikten açıklığın iki yanına hafifçe bastırarak ve abdomeni sıkıştırarak kalbin bu delikten dışarı çıkması sağlanır. İpek iplik koroner arter altından ve daha sonrada iki ucu polietilen küçük tüpten geçirilerek kalp tüple birlikte yerine itilir. Daha sonra göğüs dışındaki iki iplik ucu esnek uzun bir tüpten geçirilir. Bu işlemlerden sonra hayvan respiratore bağlanır ve

respiratorde solunum sayısı 60/dk. ayarlanır. Yaklaşık 10 dakika hayvanın kan basıncı ve dakika kalp atım sayılarının kararlı olması için beklenir. Bu operasyonlardan sonra aritmi veya anormal basınca sahip hayvanlar deneyden çıkartılır ve bunlarda koroner ligasyon oluşturulmaz. Koroner ligasyon ipek ipliğin iki ucu çekilerek ve pensle uzun tüpün üzerine baskı yaparak oluşturulur. Böylece damar üzerine basınç yapılarak, tıkanması sağlanır. Bu şekilde altı dakikalık ligasyondan sonra uzun tüpün üzerindeki baskı kaldırılarak ve ipek iplik gevşetilerek damarın açılması tekrar sağlanır. Bu sayede ligasyondan sonra reperfüzyon yapılmış olur. Operasyon süresince EKG ve kan basıncı aynı anda poligrafıta sürekli olarak kaydedilir. Ligatür konduktan sonra ölen hayvanlarda ve canlı kalan hayvanlarda heparinizasyondan sonra perfüzyon yapılır.

İskemi ve reperfüzyon boyunca aritmiler ve süreleri EKG den saptanmaktadır. Aritmiler ventriküler fibrillasyon (VF), ventriküler taşikardi (VT), ventriküler gemini, ventriküler salvo ve bradikardi şeklinde tespit edilmektedir. Aritmilerin başlangıcı ve sonlandığı zamanlar EKG'den tespit edilir. Literatürde yaygın olarak kullanıldığı şekilde, aritmiler süre ve şiddetine bakılarak bir numarayla değerlendirilir. Bu numaranın verilmesinde şu kriter uygulanmaktadır. Hiç aritmi yok: 0, 10 sn.'den az süreli ventriküler ekstra sistol, bigemini, salvo ve VT 1, 11-30 sn. süreli ventriküler ekstra sistol, bigemini, salvo ve VT 2, 31-90 sn. süreli ventriküler ekstra sistol, bigemini, salvo ve VT 3, 91-180 sn. süreli ventriküler ekstra sistol, bigemini, salvo ve VT; 10 sn.'den az süreli VF 4, 180 sn uzun süreli ventriküler ekstra sistol, bigemini, salvo ve VT; 10 sn.'den büyük VF 5, dönüşümsüz VF 6.

#### **Miyokardiyal İskemi ve Aritmiler**

İnsanlarda ani ölümlerin % 50'den fazlasını koroner kalp hastalıkları oluşturmaktadır (11). Bu ölümlerde de esas neden koroner yetmezlik sonucu meydana gelen miyokardiyal iske mi ve şiddetli ventriküler aritmilerdir (12,13). Koroner kalp hastalıklarına bağlı ani ölümlerde kalbi besleyen damar, dolaşıma stress sonucu salınan epinefrinle uyarılan koroner spazm, arterioskle-

rotik plakların oluşmasıyla ve operasyon sonrası ya da çeşitli nedenlerle oluşan embolilerle tıkanabilmektedir (14). Bu durumda terapi trombolitik ya da sempatotolitik ilaçların verilmesiyle yapılmaktadır. Bu tedaviler sonrası tıkanmış olan koroner damarın tekrar açılması sonucu iskemik alan reperfüze olmaktadır.

Koroner damar tıkanması sonucu miyokardiyumda meydana gelen iske mi, o bölgedeki hücrelerde uyarılma ve kasılma olaylarını bozmakta ve bunun sonucu öldürücü şiddetli aritmiler meydana gelmektedir (11). İskemik alanın büyüklüğüne bağlı olarak da bu aritmilerin şiddeti farklı olmaktadır (15). Miyokardiyal iske mi sonucu meydana gelen aritmilerin en şiddetlisi ventriküler fibrilasyondur ve genellikle ölümle sonuçlanır. İske mi boyunca yapılan trombolitik ya da spazmolitik tedaviler sonucu aritmiler daha da şiddetlenebilmektedir. Bu sırada oluşan reperfüzyon, iskemiden daha şiddetli aritmilere neden olabilmektedir.

Miyokardiyal iske mi ve reperfüzyon sonrası şiddetli aritmiler oluştuğundan ve bu aritmiler de ölümle sonuçlandığından, hayvanlarda deneysel olarak miyokardiyal iske mi ve reperfüzyon oluşturulmakta ve meydana gelen aritmiler ve tedavi şekilleri araştırılmaktadır. Bu hayvanlarda ana koroner damarlardan biri göğüs açılarak bağlanmakta ve miyokardiyal iske mi ya da enfarktüs oluşturulmaktadır (15). Kedi, köpek, domuz gibi hayvanlarda akut ligasyonu takiben oluşan aritmiler birbirinden sinüzal taşikardik ritimle ayrılan iki periyot göstermektedir (11, 15). Bu aritmik periyotlardan birincisi ligasyondan sonra ilk 20 dk.'da, diğeri ise yaklaşık ligasyondan sonraki 7-48 saatlik periyotlarda gözlenmektedir. Tavşan, rat, kobay gibi hayvanlarda ise koroner ligasyonu takiben oluşan aritmiler tek bir periyot göstermektedir (16) İlk 20 dakika aritmik periyottur ve yarım saatten sonra canlı kalan hayvanlarda başka aritmik periyot gözlenmez.

Koroner kalp hastalığına bağlı ani ölümlerde ventriküler aritmiler rol aldığından, bu aritmilerin oluşum mekanizmasının öğrenilmesi, tedavilerinin yapılmasında hayati önem arz etmektedir. Bu nedenle de bu konuda sistemik çalışmalar 1965 yılından beri sürmektedir (3). Bu aritmilerin oluşum

mekanizması ile ilgili olarak iki mekanizma öngörülmüştür; 1. otomatik aktivitenin artışı, 2. Reentry (17). Her iki olayda iskemik hücrelerde bozulan metabolik değişimlerin rolü bulunmaktadır. İskemik hücrede ADP, cAMP, Laktat artmakta, ATP, pH ve Potasyum azalmaktadır (18). İskemik hücrelerde, hücre dışına potasyum kaçıışı arttığından ekstraselüler sıvıda potasyum artmaktadır (2). Ekstraselüler ortamda potasyum artışı hücrede depolarizasyon ve repolarizasyon olaylarını değiştirmekte ve bunun sonucu hücre aksiyon potansiyeli kısalmaktadır (19). İskemik hücrede aksiyon potansiyelindeki kısılma, ekstraselüler potasyum artışıyla birlikte seyrettiğinden, son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok iskemik hücrelerden potasyum kaçışının kontrolü ile ilgilidir. Bununla ilgili olarak ta hücre dışına potasyum kaçışını artıran (Potasyum kanal açıcıları) veya azaltan (Potasyum kanal blokerleri) ajanlar araştırılmakta ve denenmektedir (1). Bu araştırmalarda özellikle iskemik ya da kardiyak hücrelerdeki potasyum kanalları için seçici olan bir ajanın bulunması çok önemlidir. Çünkü her hücrede potasyum kanalları bulunmaktadır ve bunların yapısal karakterleri hemen hemen birbirine benzerdir.

#### **ATP Bağımlı Potasyum Kanalları**

Bir hücrede, hücre içerisine iyon giriş çıkışı ile ilgili bir çok kanal bulunmaktadır. Bu kanalların özellikle çalışma mekanizmaları birbirinden farklıdır ve bugün hücre zarında yer alan ve herbiri birer protein olan bu kanallar hakkında pek çok bilgi edinilmiştir. Bu kanallardan hücre içerisine giren ve çıkan iyonlar ve miktarları Voltage-clamp tekniği ile saptanmaktadır (20). Bu teknikte ekstraselüler ortamdaki ya da intraselüler ortamdaki sıvı değiştirilerek hücre içerisine giren ya da çıkan iyon akımları ölçülebilmektedir. Bu tekniklerle, hücre içerisinde ATP'nin varlığında bloke olan, yokluğunda ya da ADP varlığında ise açılan bir potasyum kanalı bulunmuştur (1). Bu nedenle bu kanala ATP bağımlı potasyum kanalı denmektedir. İskemik hücrelerde, hücre içi ATP'nin azalmasına bağlı olarak bu kanalın açıldığı ve hücre içerisinden dış ortama potasyum kaçıışı olduğu bildirilmiştir (21). Bu kanal endokrin hücrelerde, düz kas-

larda, iskelet kas hücrelerinde ve sinir hücrelerinde bulunmaktadır (1). Özellikle insülin salınan beta hücrelerinde iyi incelenmiştir (14, 22). Bu hücrelerde dolaşımdaki glukozun varlığında bu kanal bloke olmakta ve bunun sonucu hücre dışına potasyum çıkışı azalmaktadır (23). Hücre içerisinde potasyum birikmesi ise hücreyi depolarize etmekte ve bunun sonucuda insülin salınmaktadır. Bu nedenle potasyum kanal blokerleri insülin salınımı üzerine etkili olduğundan bu gruptaki ilaçlar antidiyabetikler olarak ta bilinmektedir (6).

#### **ATP-Bağımlı Potasyum Kanal Düzenleyicileri**

Son yıllarda ATP bağımlı potasyum kanalları üzerine etkili olduğu belirlenen iki grup ilaçtan söz edilmektedir (4). Bunlardan birincisi ATP bağımlı potasyum kanal açıcılar, (ATP-K-Ch-Openers); Pinacidil, Nicorandil, Cromakalim, diğeri ise ATP bağımlı potasyum kanal blokörleri (ATP-K-Ch-blockers); Glibenclamide, gliclazide, glipizide, glimeprid (1,22,24). İskemi ve reperfüzyonu takiben aritmilerin oluşmasında iskemik alandaki potasyumun rolü olduğundan, yukarıda sıralanan potasyum düzenleyicileri antiaritmik etkileri yönünden araştırılmaktadır (21,25-30).

#### **ATP-Bağımlı Potasyum Kanal Açıcıları**

Potasyum kanal açıcılarının varlığında ATP bağımlı potasyum kanalları açılmakta ve hücrenin aksiyon potansiyeli süresi kısalmaktadır (16,31). İskemik hücrelerde potasyum kanal açıcıları zaten kısmen açık olan potasyum kanalının daha fazla açılmasına sağlayarak hücreyi çabukça repolarize etmektedir (29). Bu durumda hücre içine kalsiyum girişi de azalmakta ve hücrenin kasılması önlenmektedir (30). Kasılmanın önlenmesi daha fazla ATP'nin kullanılmasını engellediğinden, hücrenin enerjiyi muhafaza etmesi sağlanmış olmaktadır. Böylece hücre hayati fonksiyonları için gerekli ATP'yi bulduğundan iskemiye dayanma süresi artacaktır. Nitekim yapılan çalışmalarda potasyum kanal açıcılarının koroner ligasyonu takiben oluşan iskemik alanı küçülttüğü saptanmıştır (32). Bazı araştırmacılar buna neden olarak potasyum kanal açıcılarının vazodilatatorik etkisini göstermişlerdir (29,33). Bir grup araştırmacı potasyum

kanal açıcılarının iskemik harabiyeti azaltmasının yanında, aritmiyi şiddetlendirici etkisi olduğunu savunmaktadır (25,30,34). Bu nedenlerde antiaritmik bir ajan olarak kullanılmasını önermektedirler. Ancak Dalanzo ve ark. (28), iskemik koşullarda, potasyum kanal açıcılarının hücre dışı potasyum artışına göre ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrillasyonu belirgin bir şekilde azalttığını ve ventriküler fibrillasyonun hücre dışı potasyumu ile ters orantılı olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak hipoksiyada ve hücre dışı potasyum düşük olduğunda pinasidil ventriküler fibrillasyonu artırmıştır (25). Wilde ve ark. (21), ATP-bağımlı potasyum kanal açıcılarının, anormal otomati ya da anormal repolarizasyona sahip deneysel modellerde antiaritmik etki gösterdiğini savunmuşlardır. Kubota ve ark. (35), Pinacidil'in doğrudan coroner artere verildiği durumda normal kalpte, miyokardial iskemiyeye benzer olarak ST segmentinde yükselme saptamışlardır.

#### **ATP-Bağımlı Potasyum Kanal Blokerleri**

Antidiyabetik etkiside olan bu gruptaki ilaçlar sulphonylurea olarak bilinmektedir (6). Üzerinde en fazla çalışmalar yapılan bir üyesi glibenclamide dir (21). Bu gruptaki kimyasallar normal hücrelerde etkili değildir (36). Çünkü normal hücrelerde zaten kanal açık değildir. İskemik hücrelerde ise, hücre içi ATP azaldığından ve ADP arttığından kanal açıktır ve buradan sürekli olarak potasyum hücrelerarası ortama kaçar (37). Potasyum kanal blokerinin varlığında, kanal bloke olduğundan hücreden potasyum kaçışıda daha fazla olmaz. Potasyum blokerlerinin varlığında hücre aksiyon potansiyeli uzar ve hücre içerisine kalsiyum girişi olur (30,38). Böylece iskemik hücrede uyarılma kasılma gibi normal fizyolojik aktivitenin sürdürülmesine çalışılır. Ancak bu durumda daha fazla ATP kullanıldığından hücre hızla ATP kaynaklarını tüketerek ölüme daha hızlı gider (1). Nitekim potasyum kanal blokerlerinin varlığında iskemi şiddeti artmaktadır (7). Ancak bunun yanı sıra iskemi sonrası aritmiler ve buna bağlı ölüm oranı azalmaktadır (24). Potasyum kanal blokerleri, potasyum kanal açıcılarının aksine vazokonstriktör etkide yap-

maktadırlar, bu nedenle iskemi şiddetini artırdığı öne sürülmektedir (23,29). Ancak antiaritmik etkisinin olması ve yalnızca iskemik hücrelerde etkili olması nedeniyle koroner kalp hastalıklarına bağlı aritmilerin tedavisinde daha elverişli görünmektedirler (26,27,30). In vitro olarak kalp perfüze edilerek yapılan çalışmalarda potasyum kanal blokerlerinin bir üyesi olan glyburidin kalpte reentry ile karakterize reperfüzyon aritmilerini ortadan kaldırdığı, ancak papillar kaslarda küçük genlikli potansiyeller ile karakterize uyarılarla oluşan aritmileri artırdığı gözlenmiştir (38). Adams ve ark. (39), glibenclamidin anestezi altındaki sıçanlarda iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmileri azaltıcı yönde belirgin bir etkisi olmadığını saptamışlardır.

#### **SONUÇ**

Miyokardial iskemi sonrası oluşan aritmilerde hücre dışı potasyum artışı önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle iskemik hücrelerden potasyum kaçışının önlenmesi şiddetli aritmilerin önlenmesinde çok yararlı bulunmuştur. Sulphonylurea grubundaki olan ve antidiyabetik etkisi olduğu bilinen ilaçların iskemik potasyum kaçışını önlediği saptanmıştır. Bu gruptan ilaçların aynı zamanda kan şekerini düşürücü etkisi olduğundan özellikle şeker hastası olmayan hastalarda kullanımını şiddetli hipoglisemi oluşturacağından tehlikeli bulunmaktadır. Buna ek olarak bu gruptan ilaçların miyokardial iskemiye artırıcı etkisi de saptanmıştır. İskemiye artırıcı etkisi olmasına rağmen antiaritmik etkiye sahip olması şaşırtıcıdır. Bu nedenle halen klinik uygulaması tartışmalıdır. ATP-bağımlı potasyum kanal blokerlerinin iskemik etkisinin azaltılması için, bu ilaçların iskemiye azaltıcı ilaçlarla birlikte örneğin alfa ve beta adrenerjik blokerler ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Ancak böyle bir kombinasyonun yararlı etkisi olup olmayacağı konusu halen aydınlatılmaya muhtaçtır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Lazdunski, M.: ATP-sensitive potassium channels: An overview. J. of Cardiovasc. Pharmacol. Vol. 24 (Suppl. 4): S1-S5, 1994.

2. Coronel,R., Fiolet,J.W.T., Wilmsschopman, F.J.G., Schaapherder A.F.M., Jhonson, T.A., Gettes, L.S. and Janse, M.J.: Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine leart. *Circulation*. 77: 1125-1138, 1988.
3. Harris, A.S.: Potassium and Experimental coronary occlusion. *Am. Heart J.* pp: 797-802, 1966.
4. Challinorrogas, J.L. and McPherson, G.A.: Potassium channel openers and other regulators of K-ATP channels. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 21: 583-597, 1994.
5. Opie, L.H. Modulation of ischemia by regulation of the ATP sensitive potassium channel. *Cardiovasc. Drug. Ther. Suppl.* 3: 507-513, 1993.
6. Vankatesh, N., Lamp, S.T. and Weiss, J.N.: Sulphonylureas, ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and cellular K<sup>+</sup> loss during hypoxia, ischemia and me-tabolic inhibition in Mammalian Ventricle. *Circulation Research*, 69:623-637, 1991.
7. Yao Z., and Gross G.J. The ATP - dependet potassium channel : an endogenous cardioprotective mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Suppl.* 4:S28-S34, 1994.
8. Lepran I and Szekeres L. Effect of dietary sunflower seed oil on the severity of reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J.Cardiovasc. Pharmacol.* 19: 40-44, 1994.
9. Lepran, I., Nemezc, G.Y., Koltai, M. and Szekeres, L.: Effect of a linoleic acidrich diet on the acute phase of coronary occlusion in conscios rats: Influence of indomethacin and aspirin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 847-853, 1981.
10. Lepran, I., Koltai, M., Siegmund, W. and Szekers, L.: Coronary artery ligation, early arrhythmias, and determination of the ischemic area in conscios rats. *J. Pharmacological methods* 9:219-230, 1983.
11. Chung, E.K.: Cardiac arrhythmias associated with acute myocardial infarction In: Principles of cardiac arrhythmias. Edited by E.K. Chung. The Williams and Wilkins Company, Baltimore USA. pp: 492-493, 1971.
12. Goldstein, S.: Sudden death and coronary heart disease. Futura Publishing Company Inc., Mount Kisco, New York, 1974.
- 13.Raab, W.: Emotional and sensory stress factors in myocardial pathology. *Fundamentals of Clinical Cardiology*, 72(4): 538-564, 1966.
14. Rosenfeld, J., Rosen, M.R. and Hoffman, B.F.: Pharmacologic and behavioral effects on arrhythmias that immediately follow abrupt coronary occlusion: A canine model of suden coronary death. *The American Journal of Cardiology*, 41: 1075-1082, 1978.
15. Bozdoğan, Ö., Bölükbaşı, F.:The arrhythmias occurring in the late period of experimentally induced myocardial infarction in dogs. *Tr. J. of Vet. and Anim. Sci.*, 18: 147-151, 1994.
16. Arthur, A.M. Willde.: K-ATP-Channel opening and arrhythmogenesis. *J. of Cardiovascular Pharmacology.* 24(4): S35-S40, 1994.
17. Singh, B.N.: The nature of experimental ischemic ventricular arrhythmias: Electrophysiological correlates. In: *Myocardial Infarction: Its presentation, pathogenesis and treatment. International Seminars in Cardiovascular Medicine.* Edited by M.R. Norris. Churchill Livingstone Inc. New York. pp: 268-278, 1982.
18. Opie, L.H.: Sympathetic Stimulation of Ischemic Myocardium; Role of Plasma Free Fatty Acids and Potassium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 12(1): S31-S38, 1988.
19. Fish, C.: Relation of electrolyt disturbances and cardiac arrhythmias. *Circulation.* 157: 408-419, 1978.
20. Varro, A. and Papp, J.Gy.: The impact of single cell voltage clamp on the understanding of the cardiac ventricularaction potential. *Cardioscience* 3: 131-144, 1992.
21. Wilde, A.A.M.: K<sup>+</sup> ATP-channel opening and arrhythmogenesis. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 24: S35-S40, 1994.
22. Babichew, Y.N., Ignatev, N.S., Balabokin, M.I.: Status of ATP-dependent K<sup>+</sup> channels of pancreatic betacells exposed to a series of sulphonylurea drugs. *Probl-Endocrinal-Mosk.* 39(5): 43-46, 1993.

23. Gwilt, M., Norton, B., Henderson, C.G.: Pharmacological studies of K<sup>+</sup> loss from ischemic myocardium in vitro: Roles of ATP-dependent K<sup>+</sup> channels and lactate-coupled efflux. *Eur. J. Pharmacol.*, 236: 107-112, 1993.
24. Bozdoğan, Ö., Lepran, I., Papp, J.Gy.: Anestezi edilmiş sıçanlarda iskemi ve reperfüzyonu takiben oluşan aritmiler üzerine, ATP-bağımlı potasyum kanal blokleri, glimeprid'in etkileri. *Türk Vet. ve Hay. Derg.*, 1997 (Baskıda).
25. Chi, L., Black, S.C., Kuo, P.I., Faghemi, S.O., Lucchesi, B.R.: Actions of pinacidil at a reduced potassium concentration: a direct cardiac effect possibly involving the ATP-dependent potassium channel. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 21 (2): 179-190, 1993.
26. Baurreau, B.J., Poizot, A., Hicks, P.E., Rochette, L., Armstrong, J.M.: Effect of ATP-dependent K<sup>+</sup> channel modulators on an ischemia-reperfusion rabbit isolated heart model with programmed electrical stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 156(2): 115-124, 1994.
27. Billman, G.E., Avendeno, C.E., Halliwill, J.R. and Burroughs, J.M.: The effects of the ATP-dependent potassium channel antagonist, glyburide on coronary blood flow and susceptibility to ventricular fibrillation in unanesthetized dogs. *J. Cardiovascular Pharmacology*, 21: 197-204, 1993.
28. Dalanzo, A.J., Darbenzio, R.B., Hess, T.A., Sewter, J.C., Sleph, P.G. and Grower, G.J.: Effect of potassium on the action of the K-ATP modulators; cromacalim, pinacidil, or glibenclamide on arrhythmias in isolated perfused rat heart subjected to regional ischemia. *Cardiovascular Research*, 28: 881-887, 1994.
29. Giudicelli, J.F., Richer, C., Berdeaux, A.: Potassium activators. Perspectives in the treatment of arterial hypertension. *Press Med.* 20(2): 75-81, 1991.
30. Tosaki, A., Hellegouvarch, A.: Adenosine triphosphate-sensitive potassium channel blocking agent ameliorates, but the opening agent aggravates ischemia/reperfusion-induced-injury-heart function studies in non fibrillating isolated hearts. *J. of the American College of Cardiology.* 23(2): 487-496, 1994.
31. Satoh, H.: Comperative electrophysiological and mechanical actions of ATP-sensitive potassium channel openers in canine purkinje fibres. *Gen. Pharmacol.*, 24 (3): 565-575, 1993.
32. Auchampach, J.A., Maruyama, M., Gross, G.J.: Cardioprotective actions of potassium channel openers. *Eur. Heart. J. Suppl.*, C: 89-94, 1994.
33. Grover, G.J.: Protective effects of ATP sensitive potassium channel openers in models of myocardial ischemia. *Cardiovasch.*, 28: 778-782, 1994.
34. Tosaki, A., Szerdahelyi, P., Engelman, R.M. and Das, D.K.: Potassium channel openers and blockers: Do they possess proarrhythmic or antarrhythmic activity in ischemic and reperfused rat hearts. 267(3): 1355-1362.
35. Kubota, I., Yamaki, M., Shibata, T., Ikeno, E., Hosoya, Y., Tomoike, H.: Role of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel on ECG ST segment elavation during a bout of myocardial ischemia. *Circulation.* 88(1):1845-1851, 1993.
36. McKensie, I., Saville, V.L., Waterfall J.F.: Differential class III and glibenclamide effects on action potential duration in guinea-pig papillary muscle during normoxia and hypoxia/ischemia. *Br. J. Pharmacol.* 110(2): 531-538, 1993.
37. Pfrunder, D., Angelescu, I., Kreye, V.A.: Intracellular ADP activates ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in vascular smooth muscle cells of the guinea pig portal vein. *Pflugers-Arch.* 423(1-2): 149-151, 1993.
38. Pasnani, J.S. and Perrier, G.R.: Differential effects of glyburide on premature beats and ventricular tachycardia in an isolated tissue model of ischemia and reperfusion. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 262(3): 1076-1084, 1991.
39. Adams, D., Crome, R., Lad, N., Manning, A.S., McKenzie, I., Failure of ATP-dependent K<sup>+</sup> channel inhibitors; Glibenclamide to reduce reperfusion induced or ischemic arrhythmias in rat hearts. (Abstract), *Br. J. Pharmacol.* 100: 438, 1990.