

UYANIK RATLARDA KORONER LİGASYON SONUCU OLUŞAN ARİTMİLER VE ÖLÜM ORANI ÜZERİNE GLİBENCLAMİDE VE METOPROLOL'ÜN BİRLİKTE ETKİSİ (*)

THE COMBINED EFFECT OF GLIBENCLAMID AND METOPROLOL ON THE ARRHYTHMIAS AND SURVIVAL RATE FOLLOWING CORONARY LIGATION IN CONSCIOUS RATS

Ömer BOZDOĞAN, I. LEPRAN, J.Gy. PAPP

İzzet Baysal University, Science and Faculty, Department of Biology, Division of Physiology, (ÖB) Bolu-Turkey and Department of Pharmacology, (IL, JGP) Albert-Szent György Medical University, Szeged-Hungary

(*) Bu araştırma TÜBİTAK ve Macaristan Bilimler Akademisi arasındaki bilimsel işbirliği çerçevesinde gerçekleştirilmiş ve Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Özet

Glibenclamide, iskemik hücrelerde hücre içi ATP azalmasına bağlı olarak açılan potasyum kanallarını bloke eden bir sulfonilüre bileşiğidir. Koroner ligasyon sonrası aritmi şiddeti ve ölüm oranını azaltıcı etkisi ortaya konmuştur. Ancak bu ilacın aynı zamanda iskemiyi artırıcı etkisinde saptandığından, antiaritmik etkisi tartışmalıdır. Metoprololün iskemiyi azaltıcı yönde etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada glibenclamidin antiaritmik etkisinin metoprolol ile daha da artabileceği düşünülmüştür. Uyanık ratlarda koroner ligasyon, Lepran ve arkadaşlarıncı geliştirilen bir metotla yapıldı ve ligasyonu takiben 15 dakika EKG sürekli olarak kaydedildi. Her hayvan için ligasyonu takiben oluşan aritmilerin tipi, süresi, çeşidi, ve aritmi skoru belirlendi. Glibenclamid-ve metoprololün kombine bir şekilde verildiği hayvanlarda koroner ligasyon sonrası 15. dakikada canlı kalma oranı belirgin bir şekilde arttı (Kontrolde %9 iken, kombinasyon grubunda % 62). Bu grupta aritmi skoru ($P < 0.05$) belirgin bir şekilde azaldı. Sonuç olarak bu çalışmada metoprololün glibenclamidin kalbi koruyucu etkisini artırdığı gözlenmiştir. Bu etki metoprololün normal ve iskemik miyokardiyumda oksijen kullanımını azaltıcı etkisine bağlanabilir. Ancak bunun tam mekanizmasının aydınlatılması daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmada diğer çalışma sonuçlarından farklı olarak tek başına glibenclamidin kalbi koruyucu etkisinin belirgin olmaması, kullanılan deney hayvanların yaş ve vucut ağırlıklarının fazla olmasına bağlanmıştır. Bu nedenle, bundan sonraki çalışmalarda ligasyon sonrası aritmiler üzerine farklı vucut ağırlığı ve yaşın etkisinde araştırılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler : *Miyokardiyal iskemik, Koroner ligasyon, Aritmi, Glibenclamide, Metoprolol*

Summary

Glibenclamide is a sulfonilure compound that blocks the potassium channel that is opened in response to decrease intracellular ATP in ischemic cells. It has been found that it decreases the severity of arrhythmia and the survival rate after the coronary ligation. Since it is also known that it increases ischemia, the antiarrhythmic effect of glibenclamide is controversial. On the other hand, metoprolol has been known to decrease the ischemia. For this reason it can be thought that the antiarrhythmic effects of glibenclamide may be further potentiated by metoprolol. The coronary ligation was made in conscious animals and ECG was recorded during the 15 minutes following coronary ligation. The type, length and score of arrhythmias were determined by evaluating the ECG for each animal. The survival rate at the end of 15th min of coronary ligation in animals treated with glibenclamide and metoprolol combination, was increased significantly (It was %9 in Control; %62 in Combination group). The score of arrhythmia was also decreased significantly ($P < 0.05$) in this group. As a result, it was observed that metoprolol increased the cardioprotective effects of glibenclamide. This effect may be due to metoprolol that may lead to decrease myocardial oxygen consuming of normal and ischemic myocardium. The cardioprotective effects of glibenclamide alone not observed similar to the previous studies may be caused by the age and body weight of rats used in this study. For this reason it will be valuable to make research to reveal the effects of different age and body weight of animals on the arrhythmias following coronary ligation.

Key words : *Myocardial ischemia, Coronary ligation, Arrhythmias, Glibenclamide, Metoprolol*

Tablo 1. Uyanık Ratlarda Koroner Ligasyondan Sonra Canlı Kalma Oranı ve Aritmi Yoğunlukları.

Grup	Doz, mg/kg	n	15.dak. sonra canlı kalma oranı n / %	16 saat sonra canlı kalma oranı n / %	Aritmi yoğunluğu (n / %)				
					VF	VT	Diğer (VEB,Ventriküler bgemini, Salvo)	Bradikardi	Aritmi skoru
Kontrol		11	1 / 9	1 / 9	11 / 100	11 / 100	3 / 27	3 / 27	5,79
Metoprolol	2	10	1 / 10	0 / 0	10 / 100	9 / 100	8 / 80	0 / 0	5,90
Glibenclamid	5	9	2 / 22	2 / 22	9 / 100	7 / 78	8 / 89	0 / 0	5,56
Glibenclamid + Metoprolol	2+5	13	8 / 62	3 / 23	10 / 77	11 / 85	12 / 92	0 / 0	4,89

Kontrol- (Glibenclamid+Metoprolol) : P < 0,05

Giriş

Glibenclamid iskemiyeye maruz kalan hücrelerde, hücre içi ATP nin azalmasına bağlı olarak açılan kanalları bloke eden bir ajandır(1). Bir çok çalışmada glibenclamidin'de dahil olduğu suylfonurea grubundan ilaçların iskemi ve reperfüzyon sonucu oluşan aritmiler üzerine antiaritmik etkili olduğu (2,3) ve özellikle uyanık ratlarda yapılan çalışmalarda ligasyondan sonraki canlı kalma oranını belirgin bir şekilde artırdığı ortaya konmuştur (4). ATP-bağımlı potasyum kanal açıcıları (cromakalim, pinasidil), glibenclamide in aksine, normal ve iskemik hücrelerde potasyum kanallarının açılmasına neden olmakta ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltmaktadır (5). Bu nedenle potasyum kanal açıcılarının proaritmik etkili olduğu(6), ve bu etkinin glibenclamid ile önlediği de saptanmıştır (7). Ancak potasyum kanal açıcılarının koroner ligason sonrası iskemiye azalttığı da saptanmıştır(6). Potasyum kanal blokerlerinin ise bunun aksine iskemi şiddetini artırdığı ortaya konmuştur (8). Potasyum kanal blokerlerinin iskemiye azaltıcı etkisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Ancak bu etkinin, potasyum kanal blokerlerinin, hücre içerisine kalsiyum girişini artırarak kasılmayı ve miyokardiyal oksijen kullanımını artırarak olduğu sanılmaktadır (1). Metoprolol akut miyokart enfarktüsünden sonra iskemiye azaltıcı bir ajan olarak kliniklerde kullanılmaktadır(8). Son yıllarda yapılan bir çalışmada potasyum kanal açıcısı olan cromakalimin antiaritmik etkisinin metoprolol ile inhibe edildiği saptanmıştır (9). Metoprololün cromakalim ile birlikte kullanılmasında böyle bir etkisinin oluşması düşündürücüdür. Bu nedenle bu çalışmada, potasyum kanal blokerlerinin iskemiye artırıcı etkisinin beta

adrenerjik reseptor blokerleri ile bloke edilerek iskemik aritmilerin azaltılmasında daha etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma bu hipotezin geçerliliğini saptamak ve bu sonuçlar ışığında glibenclamidin antiaritmik etki mekanizmasını tartışmak için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 370-480 gr ağırlığında toplam 64 adet erkek Sprague-Dowly cinsi ratlar kullanıldı. Bu hayvanlardan 43 den başarılı sonuç alındı. Hayvanlar ticari olarak satılan standart rat pellet yemi ile beslendi ve çeşme suyu verildi. İlk operasyonda hayvanlar önce eter ile anestezi edildi ve dördüncü interkostal boşluktan göğüs açıldı. Kalp bu boşluktan dışarı çekildi ve ana sol koroner arterin (LAD) çıkış yerinden yaklaşık 2mm distalinden ipek iplik geçirildi. İpek ipliğin iki ucu silindirik polietilen tüp içerisinden geçirildi ve dışarı alındı. Bundan sonra kalp, tüple birlikte göğüs kafesi içerisine geri itildi ve göğüs ipek ipliğin iki ucu deri altında tespit edilerek kapatıldı. Göğüs kafesi kapatılırken pneumotoraksi önlemek ve kendiliğinden solunumu yeniden kazandırmak için göğüs kafesi hafifçe yanlardan bastırıldı. Hayvan operasyondan hemen sonra uyandı ve ölüm yüzdesi çok azdı. Bundan sonra, operasyon yaralarının iyileşmesi için hayvan yaklaşık 7-10 gün iyileşmeye bırakıldı. Bu süre sonunda hayvanlar ikinci kez tekrar operasyona alındı. Hafif eter anestezisi altında tespit edilmiş ipek ipliğin iki ucu küçük bir deri ensizyonu ile dışarı alındı. Göğüs kafesinin heriki yanına deri altına elektrotlar

Tablo 2. Koroner Ligasyonu Takiben Saptanan Kalp Atım Sayısı ve Aritmi Süreleri.

	kalp atım sayısı (atım / dak.)				aritmler (saniye)			toplam
	ort. ± standart hata				ort. ± standart hata			
	önce	1.dak.	3.dak.	VF	VT	diğer		
kontrol	339 ± 8.7 (n=11)	430 ± 26.4 (8)	395 ± 26.8 (10)	610 ± 63.1 (11)	16.4 ± 3.1 (11)	20.9 ± 7.9 (11)	647 ± 62 (11)	
metoprolol	312 ± 10.6 (n=10) *	390 ± 7.2 (6)	381 ± 14.5 (9)	559 ± 50.5 (10)	41 ± 31 (10)	9.0 ± 1.8 (10)	608 ± 26.2 (10)	
glibenclamid	316 ± 6.3 (n=9)	405 ± 9.6 (6)	411 ± 16.5 (8)	556 ± 97.1 (9)	34.4 ± 19.1 (9)	30 ± 15.5 (9)	620 ± 80.7 (9)	
glibenclamid + metoprolol	289 ± 7.3 (n=13) *** †	339 ± 14.3 (13) *** †	335 ± 15.7 (12) * †	281 ± 98.4 (13) ** † ‡	43.8 ± 11.4 (13)	64.6 ± 17.6 (13) * ‡‡	389 ± 80.3 (13) * † ‡	

* Control, † Glibenclamid, ‡ Metoprolol,

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

yerleştirildi. Bundan sonra hayvanlar yeni duruma alışmak ve operasyon stresini atlatmaları için ayrı bir kafese alınarak yaklaşık iki saat beklendi. Bu sürenin sonunda hayvan kafesindeyken deri altına tespit edilen elektrotlar EKG cihazına bağlandı. Koroner ligasyon deri dışına alınan ipek iplik iki ucundan sıkıca çekilerek yapıldı ve hemen bundan sonra hayvan kafesine bırakıldı. Burada uygulanan yöntem Lepran ve arkadaşlarının geliştirmiştir (10). Bipolar EKG ligasyondan hemen önce ve ligasyondan sonra 15 dakikaya kadar hayvan kafes içerisinde serbestçe hareket ediyorken sürekli olarak kayıt edildi. Bu süre sonunda canlı kalan hayvanlar bir gün sonrasına kadar takip edildi. Ligasyondan yaklaşık 16 saat sonunda canlı kalan hayvanlar, kalbi dışarı almak ve iskemik alanlarını boyamak için pentobarbital (60 mg/kg, ip.) ile uyutuldu. Hayvan tam uyumadan hemen önce, arka bacadan vena saphena dan heparin verilerek kan heparinize edildi. Bundan hemen sonra kalp damarları ile birlikte kesilip çıkarıldı ve ventriküllerin dışındaki yapılar kesilip atıldı. Boyama için kalp apeksten başlayarak yaklaşık 1mm kalınlıkta enine kesitlerle dilimlendi. Bu parçalar %0.1 lik nitroblue-tetrazolium ile boyandı. Aritmler ventriküler fibrillasyon (VF), ventriküler taşikardi (VT), diğer tip aritmler (Ventriküler ekstra sistol (VEB), bigemini ve salvolar) olarak belirlendi. Her bir aritminin süresi, koroner ligasyondan sonraki 15 dakikalık süre boyunca saniye cinsinden belirlendi. Aritmlerin süre ve yoğunluğunun değerlendirilmesinde aritmi skoru belirlendi. Aritmi skoru uluslararası literatürde yaygın olarak kullanılan Lambeth kararlarına (14) uygun olarak şu şekilde

belirlendi; (0) Hiç aritmi yok; (1) 10 sn. den kısa süreli VEB, VT; (2) 11-30 sn. süreli VEB, VT; (3) 31-90 sn süreli VEB, VT; (4) 91-180 sn süreli VEB, VT yada 10 sn den kısa süreli VF; (5) 180 sn den uzun süreli VEB, VT yada 10 sn den uzun süreli VF; (6) Dönüşümsüz VF. Glibenclamid (5.0mg/kg) dimetil sülfoksit ve etanol karışımında (1:1 oranında hazırlandı) hazırlandı ve koroner ligasyondan 20 dakika önce intraperitoneal olarak verildi. Metoprolol (2.0mg/kg) izotonik solüsyonda çözdürüldü ve intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubunda (11 sıçan) glibenclamid yerine aynı miktarlarda dimetil sülfoksit ve etanol karışımından, metoprolol yerine ise izotonik solüsyon intraperitoneal olarak verildi. Denek grubunda glibenclamid için 9, metoprolol için 10, herikisinin kombinasyonu için 13 sıçan kullanıldı. Hayvanların canlı kalma oranları ve aritmi yoğunluklarının karşılaştırılması için Chi-kare testi yapıldı. Diğer parametreler için ortalama değerler ve standart hata saptandı ve gruplar arasındaki farklılıklar varyans analizi (One-way ANOVA) ile saptandı.

Bulgular

Koroner ligasyon sonrası aritmler genellikle 3-5. dakikada oluşmuştur. Kontrol grubunda sadece bir hayvan koroner ligasyondan 16 saatin sonunda canlı kalabilmiştir. Metoprolol grubunda ise hayvanlardan hiçbiri ligasyondan sonra yaşamamıştır. Glibenclamid ve metoprololün birlikte uygulandığı grupta koroner ligasyondan 15 dakika sonra 8 hayvan (%62) canlı kalırken, 16 saatin sonunda bu sayı 3' e (%23) düşmüştür (Tablo-1). Dakika kalp atım sayıları kontrol

ve glibenclamid-metoprolol kombinasyonu uygulanan grupta hem ligasyondan önce ve hemde sonraki 1. ve 3. dakikalarda belirgin bir şekilde farklı bulunmuştur (Tablo-2). Kalp atım sayısı metoprololün tek veya glibenclamid ile kombine bir şekilde uygulandığı hayvanlarda belirgin bir şekilde azalmıştır. Kontrol grubunda kalp atım sayısı ligasyondan önce $339 \pm 8.7/$ dk. iken kombinasyon uygulanan grupta $289 \pm 7.3/$ dk. olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon grubunda bu azalma sadece metoprolol uygulanan gruba göre daha fazla olmuştur, ($P < 0.05$). Tek başına glibenclamid kontrole göre kalp atımlarında biraz azalma oluşturmamasına rağmen bu istatistiki önemde bulunmamıştır, ($P=0.052$). Koroner ligasyondan önce, tek başına metoprolol ile oluşan kalp atım oranlarındaki azalma kontrole göre önemli bir farklılık oluşturmamasına rağmen, kombinasyon grubuna göre istatistiksel önemde bulunmuştur (Tablo-2). Aritmi skoru kombinasyon uygulanan grupta kontrole göre düşük bulunmuştur, $P < 0.05$. Ventriküler fibrillasyon yoğunluğu glibenclamid-metoprolol kombinasyonunun uygulandığı grupta, kontrol $P < 0.01$, metoprolol $P < 0.05$ ve glibenclamid $P < 0.05$, grubuna göre belirgin bir şekilde azalmıştır (Tablo-2). Toplam aritmi süreside kombinasyon grubunda kontrole göre belirgin bir şekilde azalmıştır.

Tartışma

Metoprolol ile beta adrenerjik blokaj dakika kalp atım sayısı, kontraktilite, ve kan basıncını azaltarak miyokardiyal oksijen kullanımını azaltır (11). Klinik uygulamalarda akut miyokart enfarktüsünden sonraki dönemlerde iskemik alanı azalttığı saptanmıştır (8). Bu çalışmada metoprololün yalnız başına ve glibenclamid ile kombine uygulamalarında dakika kalp atım sayısını benzer oranlarda azaltmıştır. Koroner ligasyondan sonra aritmi şiddeti ve canlı kalma oranları ile dakika kalp atım sayısı arasında bir orantı bulunamamıştır. Kombine uygulamada hem canlı kalma oranı artmış, hemde aritmi şiddeti azalmıştır. Tek başına ne glibenclamid nede metoprolol aritmi şiddeti ve canlı kalma oranı üzerine etkili bulunmuştur. Glibenclamid tek başına koroner ligasyondan sonraki 15 dakika ve 16 saat sonraki canlı kalma oranını biraz artırmış ancak bu istatistiki olarak önemli bulunmamıştır. Önceki çalışmalardan (2-5) farklı olarak tespit edilen bu sonuç kullanılan ratların beden ağırlıklarının diğer çalışmalardakine göre daha fazla olmasına bağlanabilir. Kombine uygulamada hem canlı kalma oranı artmış, hemde aritmi şiddeti azalmıştır. Burada

glibenclamidin kalbi koruyucu etkisinin metoprolol ile artırıldığı görülmektedir. Istvan ve ark. (9) uyanık ratlarda metoprololün, cromokalimin (ATP-bağımlı potasyum kanal açıcısı) koroner ligasyon sonrası antiaritmik etkisini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada cromokalimin antiaritmik etkisinin dakika kalp atım sayısındaki artışa bağlı olarak oluştuğu ve metoprolol etkisiyle kalp atım oranı azaltıldığından bu antiaritmik etkinin ortadan kalktığı öne sürülmüştür. Kalp atım oranlarındaki değişimin koroner ligasyon sonrası aritmiler üzerine etkili olduğu bilinmektedir (12). Kalp atım oranlarından etkilenen aritmiler re-entrant mekanizmayla oluşmaktadır (13). Çalışmamız da glibenclamid-metoprolol kombinasyonunda gözlenen antiaritmik etki kalp atım oranlarındaki değişmeye bağlı görünmemektedir. Çünkü, yalnızca metoprolol uygulanan grupta kombinasyon uygulanan gruba göre, kalp atım oranlarında benzer bir azalma olmasına rağmen koroner ligasyon sonrası aritmi şiddeti ve ölüm oranı değişmemiştir. Kalp kası hücrelerinde beta adrenerjik uyarılmayla hücre aksiyon potansiyeli kısalır ve otomatik aktivite artar (11). Miyokardiyal iskemi sonrası dönemde ventriküler kasların katekolaminlere duyarlılığı artmaktadır. İskemi sonucunda miyokardiyumda katekolaminlerin eşit olmayan dağılımı ile hücrelerde refrakter peryotta çeşitlilik artar. Buda re-entry ve otomatisite için uygun bir ortam oluşturur. Akut miyokart enfarktüsünde katekolaminlerin bu olumsuz etkileri nedeniyle, adrenerjik blokajın kardiyak aritmilerin baskılanmasında yararlı olabileceği düşüncesine yol açmaktadır. Glibenclamid iskemik hücrelerde kısalmış hücre aksiyon potansiyeli süresini artırarak normale dönmesini sağlar. Bu şekilde hücrelerin normal elektriksel aktivitesi korunur. Glibenclamidin koroner ligasyondan sonra canlı kalma oranını artırması ve antiaritmik etkileri bu mekanizmaya bağlanabilir. Cromokalim iskemik hücreler dışında normal kalp kası hücreleride etkileyerek iskemik hücrelere benzer olarak hücre aksiyon potansiyelinin kısalmasına neden olmaktadır (5). Bu etkiyle potasyum kanal açıcılarının koroner ligasyon sonrası aritmi şiddetini artırması beklenebilir. Ancak bir çok çalışmada aksini savunan çalışmalarda olmasına rağmen, potasyum kanal açıcılarının antiaritmik etkisi olduğu gösterilmiştir (4,6). Potasyum kanal açıcılarının bu antiaritmik etkisi kalbin normal bölgesi ile iskemik bölgesindeki hücrelerde aksiyon potansiyeli süreleri bakımından homojenliği sağlamasına bağlanabilir. Lepran ve ark. (9) nın çalışmasında tek başına cromokalimin belirgin bir antiaritmik etkisi gözlenirken, metoprolol ile bu etki

ortadan kaldırılmıştır. Bu sonuç metoprolol ile cromokalimin kalp kası hücrelerine etkisinin birbirine ters olduğunu göstermektedir. Normal kalp kası hücrelerinde metoprololle adrenerjik etkiyle hücre aksiyon potansiyelindeki kısalma inhibe edilmeye çalışılırken cromokalim bunun tersine hücre aksiyon potansiyelindeki kısalmayı artırabilir. Glibenclamid normal kalp kası hücrelerinde etkili değildir, iskemik hücrelerde ise metoprolol ile sinerjik etkili olabilir. Bunun sonucu olarak iskemik hücrelerde aksiyon potansiyeli süresi uzar ve normal ve iskemik bölgeler arasındaki elektriksel aktivitede homojenite sağlanır.

Sonuç olarak metoprololün glibenclamid ile iskemik kalp kası hücreleri üzerine etkisi aynı yöndedir. Glibenclamidin antiaritmik etkisi iskemik hücrelerde elektriksel heterojenliği baskılayarak olabilir. Uyanık ratlarda glibenclamid ve metoprolol kombinasyonu ile koroner ligasyon sonrası aritmi şiddeti üzerine kalp atım oranlarının etkisinin olmadığı görülmüştür. Tek başına glibenclamidin, önceki çalışmalardan farklı olarak koroner ligasyon sonrası ölüm oranı üzerine istatistiksel önemde belirgin bir etkisinin olmaması, bundan sonraki çalışmalarda, kullanılan deney hayvanlarında farklı beden ağırlığı ve yaşın koroner ligasyon sonrası aritmiler üzerine etkisinin araştırılmasında yararlı olacağını ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Lazdunski M. ATP-Sensitive potassium channels: An overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl.4):S1-S5
2. Baczko I, Lepran I, Papp J Gy. ATP-channel modulators increase survival rate during coronary occlusion-reperfusion in anesthetized rats. *European J Pharmacol* 1997; 324: 77-83
3. Bozdoğan Ö, Lepran I, Papp J Gy. Effect of glimepride and glibenclamid, inhibitors of ATP dependent K⁺ channel, on ischemia-

- reperfusion induced arrhythmias in rats. *Acta Physiol Hungarica* 1996; 84 (3) : 265-266
4. Lepran I, Baczko I, Varro A. and Papp J Gy. ATP-sensitive potassium channel modulators: Both pinacidil and glibenclamid produce antiarrhythmic activity during acute myocardial infarction in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 273: 1215-1220
5. Tosaki A, Szerdahelyi P, Engelman R M Das D K. Potassium channel openers and blockers: Do they possess proarrhythmic or antiarrhythmic activity in ischemic and reperfused rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1355-1362
6. Auchampach J A, Maruyama M, Gross G J. Cardioprotective actions of potassium channel openers. *Europ Heart Suppl* 1994: 89-94
7. Gross G J, Yao Z, Pieper G M Auchampach J A. The ATP-regulated potassium channel in ischemia-reperfusion injury. In (ed). *Cellular, Biochemical and Reperfusion Injury*. New York: Annals of the New York Academy of Sciences, 1994; 723: 71-81
8. Campbell C A, Przyklenk K, and Kloner R A. Infarct size reduction: A review of the clinical trials. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 317-329
9. Lepran I, Kormanyos ZS, Papp J Gy. Interaction of cromokalim and metoprolol during the acute phase of myocardial infarction in conscious rats. *J Moll Cell Cardiol* 1996; 28: A47/ A184
10. Lepran I, Koltai M, Siegmund W. and Szekers L. Coronary artery ligation early arrhythmias and determination of the ischemic area in conscious rats. *J Pharmacol Met* 1983; 9:219-230
11. Chamberlain D A. and Vincent R Combined receptor intervention and myocardial infarction. *Drugs* 1984; 28(Suppl.2): 88-102
12. James RGG, Arnold O, Allen JD, Pantridge JF, Shanks RG. The effects of heart rate, myocardial ischemia and vagal stimulation on the threshold of ventricular fibrillation. *Circulation* 1976; 55: 311-317
13. El-Sherif N, Lazzara R, Hope RR, Scherlag BJ. Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. *Circulation* 1977; 56: 225-234
14. Walker MJA, Curtis MJ Hearse, DJ, Campbell RWF, Janse MJ, Yellon DM, Cobre SM, Coker SJ, Harness JB, Harron DWG et al.: The Lambeth Conventions: Guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22:447-455

Yazışma Adresi:

Doç.Dr.Ömer BOZDOĞAN

Abant İzzet Bayasal Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü Fizyoloji Bilim Dalı
Gölköy-BOLU