

1-1-1998

## The Effect of ATP-Dependent Potassium Channel Blocker, Glimeprid, on the Arrhythmias Observed Following Ischemia and Reperfusion in Anesthetized Rats

Ömer BOZDOĞAN

Istvan LEPRAN

Julius Gy PAP

Follow this and additional works at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary>



Part of the [Animal Sciences Commons](#), and the [Veterinary Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

BOZDOĞAN, Ömer; LEPRAN, Istvan; and PAP, Julius Gy (1998) "The Effect of ATP-Dependent Potassium Channel Blocker, Glimeprid, on the Arrhythmias Observed Following Ischemia and Reperfusion in Anesthetized Rats," *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*: Vol. 22: No. 3, Article 11. Available at: <https://journals.tubitak.gov.tr/veterinary/vol22/iss3/11>

This Article is brought to you for free and open access by TÜBİTAK Academic Journals. It has been accepted for inclusion in Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences by an authorized editor of TÜBİTAK Academic Journals. For more information, please contact [academic.publications@tubitak.gov.tr](mailto:academic.publications@tubitak.gov.tr).

## Anestezi Edilmiş Sıçanlarda, İskemi ve Reperfüzyonu Takiben Oluşan Aritmiler Üzerine ATP-Bağımlı Potasyum Kanal Blokeri, Glimeprid'in Etkileri\*

Ömer BOZDOĞAN

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

Istvan LEPRAN, Julius Gy PAP

Department of Pharmacology, Albert Szent-Györgyi Medical University Szeged, HUNGARY

Geliş Tarihi: 29.05.1996

**Özet::** Son yıllarda ATP-bağımlı potasyum kanal açıcıları yada potasyum kanal blokerlerinin antiaritmik etkisinin olup olmadığı yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Potasyum kanal blokerlerinin, özellikle glibenclamide'in, antiaritmik etkiye sahip olduğunu öne süren çok sayıda in vitro çalışma olmasına rağmen, aynı sonucu destekleyen çok az sayıda in vivo çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada sol koroner arter (LAD) 6dk. süreyle bağlandı ve bunu takiben bağ gevşetilerek 6dk.lık reperfüzyon sonunda canlı kalan sıçan sayısı hesaplandı. Glimeprid (1mg/kg), canlı kalma oranının (%75/kontrol grubunda %12) artırdı ve ventriküler fibrilasyon yoğunluğunu (%43 / kontrol grubunda %87) azalttı. Aynı dozlarda (25mg/kg/100 ul) glimeprid ve glibenclamide'in venkriküler fibrilasyon yoğunluğu üzerine belirgin, farklı bir etkisi gözlenmedi, ancak canlı kalma oranı glibenclamide verilen grupta daha yüksek (%82 / glimeprid verilen grupta %47) bulundu. Aritmilerin yoğunluğu ve arteriyel kan basıncı yada dakika kalp atım sayısı arasında bir ilişki bulunamadı. Sonuç olarak, daha önce bildirilen glibenclamide'in etkisine benzer şekilde, iskemi ve reperfüzyon aritmileri üzerine glimeprid'in doza bağlı olarak defibrille edici aktivitesi bulunduğu saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Kalp-İskemi-Reperfüzyon-Aritmiler-Glimeprid

### The Effect of ATP-Dependent Potassium Channel Blocker, Glimeprid, on the Arrhythmias Observed Following Ischemia and Reperfusion in Anesthetized Rats

**Abstract:** In recent years, it has been discussed intensively whether the potassium channel openers or blockers have antiarrhythmic effect during ischemia and reperfusion. Although there are many in vitro studies suggesting the potassium channel blockers especially glibenclamide have antiarrhythmic effect, there is a very few in vivo experiment to support the same result. In the present study, left arteria coronaria descendence (LAD) was ligated in 6min and following reperfusion was made by relasing the ligature. ECG and arterial blood pressure were recorded during the ischemia and reperfusion. The heart rate, the length of arrhythmia, the score of arrhythmia and the number of survived animals at the end of 6 min of reperfusion were calculated. Glimeprid (1mg/kg) increased the survival rate of the animals (%75 / %112 in control) and decreased the incidence of fibrillation (%43/%87 in control). There have not been found significant different effect of the same dose (2,5mg/kg/100ul) of glimeprid and glibenclamide on the incidence of ventricular fibrillation, but the survival rate was higher(%82/%47 in glimeprid treated group), in glibenclamide treated group. There was no relation between the incidence of arrhythmias and the arterial pressure or heart rate. In conclusion, as earlier reported to the same effect of glibenclamide, the defibrillatory and dose dependent action of glimeprid on the ischemia and reperfusion arrhythmias were also observed by this study.

**Key Words:** Heart-Ischemia-Reporfusion-Arrhythmias-glimeprid

### Giriş

İnsanlarda akut koroner arter tıkanması sırasında iskemiye bağlı olarak aritmiler oluşmakta ve bunu takibinde ani ölümler gözlenebilmektedir. İskemi sonrası yapılan ilk müdahalelerle oluşturulan reperfüzyon bazen aritmi şiddetini daha da artırmakta ve ölüme doğru gidişi hızlandırmaktadır (1). Bu nedenle iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmilerin oluşum mekanizması ve önlenmesi konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. İskemi ve

reperfüzyon sonrası aritmilerin oluşmasında hücre dışında potasyum artışı önemli role sahiptir (2-5). Hücre dışı potasyum artışının iskemiye bağlı aritmilerin oluşmasındaki rolü ilk olarak Harris (2) tarafından ortaya konmuştur. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda bu tez doğrulanmıştır (3-5). Hücreden potasyum kaçışının yada hücre dışında potasyum artışının aritmilerle ilgisinin ortaya konması araştırmacıları, hücre zarından potasyum iyonları geçişini kontrol eden ajanlar ile ilgili çalışmalara yöneltmiştir.

\* Bu çalışma TÜBİTAK ve Macaristan Bilimler Akademisi bilimsel işbirliği çerçevesinde Macaristanda Albert Szent Györg Üniversitesi Farmakoloji Bölümünde yapılmıştır.

Son yıllarda özellikle iskemi sırasında açılan potasyum kanallarını inhibe eden ve antidiyabetik etkisi iyi bilinen sülfonilurea grubu ilaçlar üzerinde durulmaktadır (6-8). Bu gruptan olan glibenclamide'in etkisi iyi araştırılmıştır. Glibenclamide invitro olarak kalpte iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmilerin şiddetini azaltmaktadır (9-13). ATP bağımlı potasyum kanal blokerlerinin aksine potasyum kanal açıcıları (Cromakalim) iskemiye takiben oluşan aritmi şiddetini artırmaktadır (9). Ancak in vitro çalışmalarda ATP bağımlı potasyum kanal açıcılarının geç depolarizasyonların oluşumunu önleyerek aritmileri ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (8). Yüksek dozlarda nicorandil (ATP bağımlı potasyum kanal açıcısı), iskemi ve reperfüzyona bağlı ventriküler taşikardi ve fibrilasyon yoğunluğunu belirgin bir şekilde azalttığı saptanmıştır (14). Alanzo ve arkadaşları (15) hem potasyum kanal açıcılarının hemde potasyum kanal blokerlerinin miyokardial iskemi sırasında antiaritmik etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Adams ve arkadaşları (16) ise, glibenclamide'in anestezi altındaki sıçanlarda iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmileri azaltıcı yönde belirgin bir etkisi olmadığını saptamışlardır.

ATP bağımlı potasyum kanal açıcıları (cromakalim) deneysel iskemi ve reperfüzyon sonrası enfarkt alanını küçültmektedir (17,18). Sülfonilurea grubundan ilaçlar ise bunun tersi etki yapmaktadır (19). Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu gruptan ilaçların iskemiye artırıcı özelliği, klinik kullanımını zora sokmaktadır. Buna ek olarak halen bu gruptan ilaçların antiaritmik etkisi'de tartışmalıdır (20). Bu nedenle bu ilaçların klinikte güvenle kullanılabilmesi için in vitro çalışmaların yanında in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda, ATP bağımlı potasyum kanal blokeri olan glimepid'in, anestezi altındaki sıçanlarda iskemi ve reperfüzyon sırasında oluşan aritmiler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmada 300-360gr ağırlığında 83 adet erkek sıçan (Sprague-Dawley) kullanılmıştır. Hayvanlar önce nembutal (50mg/kg, i.p.) ile anestezi edildi. Sağ karotid arter, kan basıncı ölçümü için kanüle edildi. Suni solunum için trakeotomi yapıldı ve trakeaya trakeal kanül yerleştirildi. Dördüncü interkostal aralıktan göğüs açıldı ve kalp dışarıya çıkarıldı. Sol koroner arterin altından, çıkış yerinden yaklaşık 1 cm. uzağından, 5/0 numara steril ipek iplik geçirildi. Ligatürün her iki ucu yumuşak polietilen tüp içerisinden geçirilerek dışarı alındı. Kalp göğüs açıklığından tekrar itilerek yerine kondu. Hemen bundan sonra hayvan respiratora(Harward rodent ventilator, model 683,

Harward Apparatus Southnatick M-A. USA) bağlanarak, dakika solunum sayısı 60 olacak şekilde, suni solunuma başlandı. Arteriyel kan basıncı, içi heparin (500U/ml) ve izotonik NaCl ile dolu bir kateter vasıtasıyla basınç transdüseri kullanılarak ölçüldü ve elektromanometrede gözleendi. EKG (II Derivasyon) ve arteriyel kan basıncı aynı anda poligrafta (Bioset 3000, BOS 3102, Veb Messgesisçanewerk Zwonitz (GDR) yazdırılarak aritmiler değerlendirildi. Dakika kalp atım sayısı ve arteriyel kan basıncı normale döndüğünde (Göğüs açıldıktan yaklaşık 10 dk. sonra), ipek iplik tüp içerisinden çekilerek ve hemostatik dişli pensle tüpün üzerinden klamp edilerek ligasyon uygulandı. Ligasyondan altı dakika sonra ligatür gevşetildi ve reperfüzyon başlatıldı. Altı dakika iskemi ve altı dakika reperfüzyon boyunca EKG ve arteriyel kan basıncı kaydedildi. Reperfüzyon sonunda canlı kalan sıçanlar yüksek dozda nembutal verilerek uyutuldu. Göğüsün açılması ve ligatürün konması arkasından reperfüzyon teknikleri Kane K.A. ve arkadaşlarına (21) göre yapıldı. Bu operasyon kontrol grubu dahil beş grupta'da uygulandı. Kontrol grubunda (Birinci grup) hiç ilaç vermeden, sadece iskemi ve reperfüzyon sırasında aritmiler kaydedildi ve reperfüzyon sonunda canlılık saptandı. Deneme grubunda (ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplarda) sırasıyla 1;2,5;5mg/kg100ul (50ul DMSO; dimetil sülfoksit+50ul etil alkol;%95) glimepid (Aldrich) intraperitoneal olarak verildi ve bunu takiben (yaklaşık 20dk. sonra) yapılan iskemi ve reperfüzyon sırasında aritmiler ve ölüm olayı belirlendi. Beşinci 3grupta yine aynı şekilde 1mg/kg/100ul(50ul DMSO; dimetil sülfoksit +50ul etil alkol; %95) glibenclamide (Hochst) verilerek 6 dk. iskemi ve 6dk. reperfüzyon boyunca aritmiler kaydedildi ve canlılıkları belirlendi. Aritmilerin tipi ve süresi EKG okunarak belirlendi. Koroner ligasyondan önce aritmilerin oluştuğu veya çok yüksek yada düşük arteriyel basınca sahip sıçanlar değerlendirmeye alınmadı. Ventriküler prematüre kasılmalar, 3-5 sn. lik dizi ventriküler atımlar ve bradikardi, ventriküler ekstrasistol olarak (VEB) değerlendirildi. Beş saniyeden daha uzun süreli ve dakika atım sayısı 500 den fazla olan atımlar ventriküler taşikardi (VT) olarak adlandırıldı. Her bir aritmi tipinin (VEB, VT-VF) süreleri iskemi ve reperfüzyon sırasında ayrı ayrı saptandı. İskemi sırasında dönüşümsüz ventriküler fibrilasyona giren hayvanlarda reperfüzyon yapılmadı ve hayvan iskemi sırasında öldü olarak değerlendirildi. Her bir grupta mevcut aritmilerin süresine bakılarak aritmi skoru saptandı. Aritmi skoru şu şekilde belirlendi; (0): Hiç aritmi yok, (1): 10 sn den az süreli VEB, VT, (2): 11-30sn süreli VEB, VT, (3): 31-90 sn süreli VEB, VET, (4): 91-180 sn süreli VEB, VT ve 10 sn den az süreli VF, (5): 180 sn den

Grup	N	Yaşayan n/%	Aritmi Yoğunluğu (n/%)				Aritmi skoru
			Hiç aritmi göstermeye n	VF	VT	Diğer	
Kontrol (1.Grup)	16	2/12	0/0	14/87	8/50	13/81	5
Glimepride 1mg/kg (2.Grup)	16	12/75 ***	0/0	7/43	16/100	16/100	4
Glimepride 2.5mg/kg (3.Grup)	15	7/47 **	0/0	14/93	7/47	15/100	5
Glimepride 5mg/kg (4.Grup)	19	13/71 ***	0/0	14/74	7/37	18/95	5
Glibenclamide 2.5mg/kg (5.Grup)	17	14/82 ***	0/0	12/71	15/88	17/100	5

N=Denek sayısı, VF=Ventriküler Fibrillasyon, VT=Ventriküler taşikardi, Diğer=Ventriküler ekstrasistol, bigemini, salvo, bradikardi.  
\*\*p<0.05, \*\*\*p<0.005

uzun süreli VEB ve 10 sn den uzun süreli VF, (6): Dönüşümsüz VF. Toplam aritmi süreleri, aritmilerin başlama ve bitiş süreleri, arteriyel kan basıncı, dakika kalp atım sayılarının ortalama ve standart hatası saptandı. Gruplar arasında istatistiksel değerlendirmeler varyans analizi ile hesaplandı.

## Bulgular

Kontrol grubunda 6 dakika iskemi ve bunu takiben 6 dakika reperfüzyon uygulanan sıçanların sadece %12'si canlı kaldı. Koroner ligasyondan sonra 5-6 dakikalarda kontrol grubundan bir, 1mg/kg glimeprid verilen grupta iki, 2.5 mg/kg glimeprid verilen grupta bir, 5mg/kg glimeprid verilen grupta üç, 2.5mg/kg glibenclamide verilen grupta iki sıçanda dönüşümsüz, ventriküler fibrilasyon oluştuğundan reperfüzyon yapılmadı. Reperfüzyondan hemen sonra tüm gruplarda, çok şiddetli aritmiler kaydedildi. Bu aritmiler çoğunlukla ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon şeklindeydi. Kontrol grubunda sıçanların çoğunda ventriküler fibrillasyon dönüşümsüzdü ve %88 oranında ölümlerle sonuçlandı. Kontrol grubundaki reperfüzyon uygulanan 16 sıçandan sadece ikisi canlı kalabildi Tablo 1.

Glimeprid ve glibenclamide in uygulandığı hayvanlarda ölüm oranı ve ventriküler fibrillasyon süresi kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde azaldı. İlaçların denendiği tüm gruplarda toplam aritmi süresi ve skoru kontrol grubuna yakın olmasına rağmen, bu gruplarda ölüm oranı

Tablo 1. Ratlarda 6 dakikalık iskemi ve 6 dakika reperfüzyonu takiben oluşan aritmi yoğunluğu ve canlı kalma oranları.

daha düşük gözlenmiştir. Ventriküler fibrillasyon süresi 1 mg/kg glimeprid verilen grupta en düşük bulunmuştur, Tablo 2.

Aynı dozlarda (2.5mg/kg/100ul) glimeprid ve glibenclamide verilen gruplarda, glibenclamide'in antiaritmik etkisi glimeprid'e göre daha fazla bulunmuştur. Öldürücü aritmi olan ventriküler fibrillasyon süresi, glibenclamide verilen grupta ortalama 47±21 sn.iken, aynı dozda glimeprid verilen grupta 124±28 sn. olarak bulunmuştur Şekil 1.

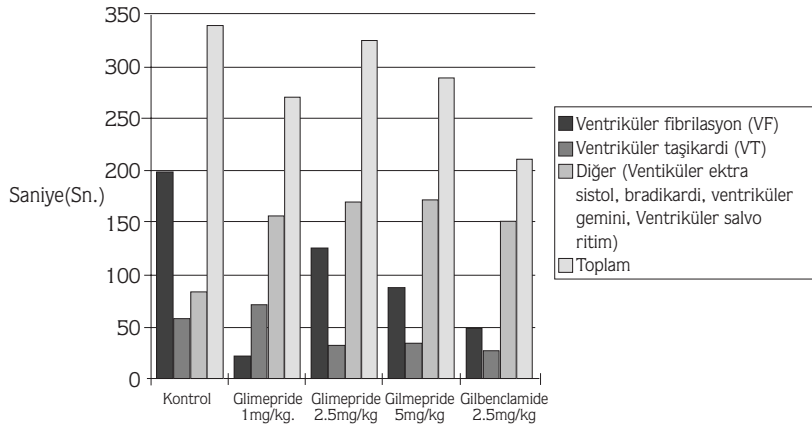
Glibenclamide ve glimeprid verilen gruplarda şiddetli ve oldukça uzun süreli (maksimum 170sn) ventriküler fibrillasyon gözlenmesine rağmen, bu aritmi normal ritme dönüşebilmiştir. Ventriküler fibrillasyonun bu şekilde normal sinüzal ritme dönüşümü kontrol grubu hayvanlarında gözlenmemiştir. Bu dönüşüm reperfüzyon süresince aralıklı olarak belirlenmiştir. Bir kez sinüzal ritim başladığında bunu tekrar ventriküler fibrillasyon ya da taşikardi izlemiştir. Bu aritmilerin tamamıyla sonlanması ve normal sinüzal ritme kesintisiz dönüşüm, glimeprid ve glibenclamide verilen gruplarda reperfüzyonu takiben 4-5.dakikalarda gerçekleşti. Kontrol grubunda ventriküler fibrillasyonun oluştuğu tüm sıçanlarda, fibrillasyon sürekli oldu ve ölümlerle sonuçlandı. Kontrol ve uygulama gruplarında arteriyel kan basıncındaki düşüş benzer bulundu Şekil 2. Kalp atm sayısındaki değişim'de kontrol grubunda belirgin bir farklılık göstermedi Şekil 3.

Grup	N	Reperfüzyondan sonra aritmi ilein başlama zamanı (dk.)	Aritmillerin Toplam süresi (dk.)	Aritmik Atakların süresi (sn)			
				VF	VT	Diğer	Toplam
Kontrol	16	0.2±0.03	5.8±0.19	200±33	56±23	81±23	339±11
Glimepride 1mg/kg	16	0.08±0.02	5±0.42	20±9	70±17	153±20	270±24
Glimepride 2.5mg/kg	15	0.01±0.0	4.9±0.48	124±28	31±13	167±27	322±15
Glimepride 5mg/kg	19	0.1±0.02	4.2±0.3	85±24	32±12	168±20	286±17
Glibenclamide 2.5mg/kg	17	0.05±0.0	4±0.4	47±13	24±5	147±21	208±27

Tablo 2. Ratlarda 6 dk. iskemi ve 6 dk. reperfüzyonu takiben oluşan aritmiler ve süreleri.

N=Denek sayısı, VF=Ventriküler Fibrillasyon, VT=Ventriküler taşikardi, Diğer=Ventriküler ekstrasistol, bigemini, salvo, bradikardi.

\*\*p<0.05, \*\*\*p<0.005

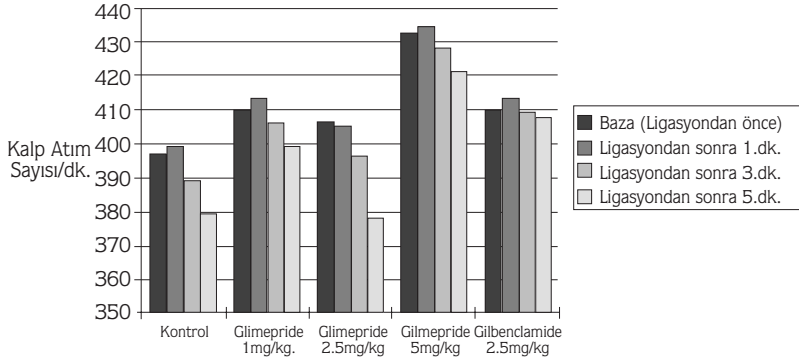


Şekil 1. Altı dakikalık koroner ligasyonu takiben yapılan 6 dakika reperfüzyon sonrası oluşan aritmilerin süreleri.

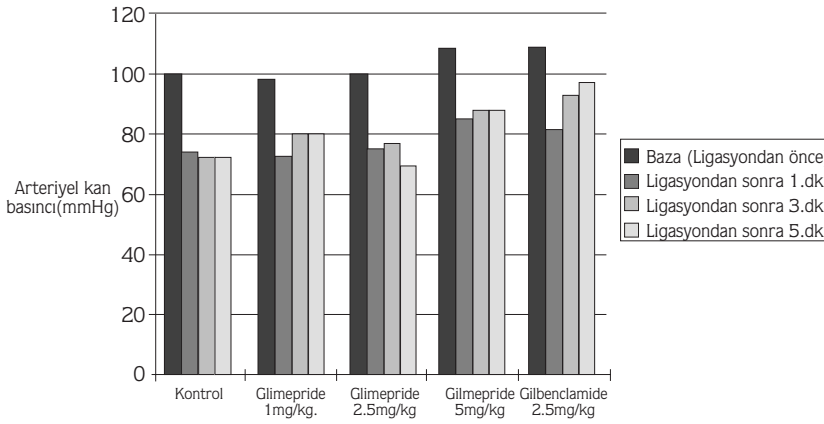
## Tartışma

Bu çalışmada, antidiyabetik etkisi iyi bilinen glimeprid'in iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmiler üzerine antiaritmik etkisi olduğu ortaya konmuştur. Bu etki glimeprid grubundan olan ve antiaritmik etkisi ortaya konan glibenclamide ile benzer bulunmuştur (9-13). Glimeprid'in bu antiaritmik etkisi doza bağımlıdır (11). En fazla anti aritmik etki, ventriküler fibrillasyonun en az görüldüğü (%43) 1mg/kg glimeprid verilen grupta saptanmıştır. Yüksek dozlarda (2,5;5mg/kg) denendiği gruba benzer olmasına rağmen ventriküler fibrillasyon yoğunluğu 1mg/kg glimeprid verilen grupta belirgin bir azalma göstermiştir. Bu doza bağımlı etkinin mekanizması bilinmemektedir. Ancak glimepridin antiaritmik etkisi, defibrillasyon tarzında olmuştur. Ventriküler fibrillasyon aralıklarla hızlı sinüzal ritimle kesilmiştir. Bu defibrille

edici aktivite Brill ve arkadaşlarının (10) yapılan invitro çalışmada da saptanmıştır. Aynı dozlarda (2,5mg/kg) denenen glimeprid ve glibenclamide'in canlı kalma oranı üzerine etkisi farklı olmuştur. Bu farklılık, potasyum kanal blokerlerinin her bir üyesine karşı hücrel duyarlılığın farklı olabileceğini göstermektedir. Literatürde çeşitli doku hücrelerinde, ATP bağımlı potasyum kanal blokerlerine olan duyarlılığın farklı olduğu bildirilmesine rağmen, bu gruptaki ilaçların herbirinin iskemik miyokardial hücrelerden potasyum bırakılması ve iskemik aritmiler üzerine karşılaştırmalı etkileri iyi bilinmemektedir (6). ATP bağımlı potasyum kanalları iskemi sırasında hücre içi ATP nin azalmasına, hidrojen iyonları artışına ve ADP artışına bağlı olarak açılmakta ve hücre dışına potasyum iyonları kaçmaktadır (6). Bu durumda iskemik hücrede aksiyon potansiyeli süresi kısalmaktadır. Aksiyon potan-



Şekil 2. Koroner ligasyonu takip eden dakikalarda (1,3,5.dk.) kaydedilen dakika kalıp atım sayıları.



Şekil 3. Koroner ligasyonu takip eden dakikalarda (1,3,5.dk.) kaydedilen arteriyel kan basıncı (mmHg).

siyeli süresindeki kısılma, iskemi ve reperfüzyon sonrası aritmilerin esas kaynağını teşkil etmektedir. Çünkü normal hücrelerde bile, ATP bağımlı potasyum kanallarını aktive ederek, hücre aksiyon potansiyeli süresinde kısılmaya neden olan ATP bağımlı potasyum kanal açıcılarının (cromakalim) proaritmik etkisi ortaya konmuştur(9). ATP bağımlı potasyum kanal açıcılarının (cromakalim) bu etkisi, ATP bağımlı potasyum kanal blokerleri (glibenclamide) ile önlenmektedir (22). Çalışmamızda hem glibenclamide, hemde glimeprid'in kontrol grubuna göre, iskemi ve reperfüzyon sonrası canlı kalma oranını belirgin bir şekilde artırdığı saptanmıştır. Bu bulgu, benzer bir çalışmada Adams ve arkadaşlarının (16) bulgularına uymamaktadır. Invitro olarak, Langendorf perfüzyon metodu kullanılarak yapılan bir çok çalışmada, bulgularımıza benzer olarak glibenclamide'in belirgin bir antiaritmik etki gösterdiği saptanmıştır (9-13).

Çalışmamızda kullanılan ve sulphonylurea grubundan olan glimepridin iskemi sonrası antiaritmik etkisi ile ilgili araştırmalara literatürde rastlanmamıştır. Ancak güçlü bir antidiyabetik olarak kliniklerde kullanılmaktadır. Potasyum kanal blokerleri, iskemik hücrelerde potasyum kaçışını önlemektedir ve bu nedenle de aksiyon potansiyeli

süresinde iskemiye bağlı kısılma azalmaktadır (23-25). İskemik hücrelerde potasyum azalması ile birlikte kalsiyum tutulması olmaktadır (9). Bu nedenle de kasılmanın normal bir şekilde devam etmesi sağlanmaktadır. Bu durum iskemik hücrelerde ATP kullanımını'da artırdığından iskemiye hızlandırdığı bildirilmiştir. Nitelik bir çok çalışmada potasyum kanal blokerlerinin iskemiye artırıcı etkisi bu mekanizmaya bağlanmaktadır (8, 26). Potasyum kanal açıcıları ise bunun aksine hücre içi potasyumun ve kalsiyumun azalmasına neden olarak kasılmayı ve dolayısıyla ATP'nin kullanımını azaltmaktadır (9). Çalışmamızda aritmiler reperfüzyondan hemen sonra başlamış ve altı dakikalık reperfüzyonun sonlarına doğru şiddeti giderek azalmıştır. Hemen hemen tüm deneme gruplarında canlı kalan hayvanlarda aritmilerin şiddeti aynı şekilde reperfüzyonun 5-6. dakikalarında azalmış ve sonuçta sinüzal ritim galip gelmiştir. Ölümün gözlemlendiği hayvanların bir çoğunda ise glimeprid in defibille edici aktivitesi gözlenmiş ancak sonunda fibrillasyon galip gelmiştir. Aritmilerin reperfüzyon boyunca uzun süreli olması glimepridin iskemik etkisine bağlanabilir. Nitelik çalışmamızda deneme gruplarında iskemi sırasında aritmi gösteren hayvanlar kontrol grubuna göre daha fazla

sayıda bulunmuştur. Deneme grubunda iskemi boyunca aritmilerin daha fazla sıklıkla meydana gelmesi, glimeprid veya glibenclamidin iskemiye artırıcı etkisine bağlanabilir. İskemi sırasında fibrillasyon sonucu ölüm olaylarının da deneme grubunda fazla görülmesi bu sonucu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak glimeprid iskemi ve reperfüzyon sonrası, öldürücü aritmi olan ventriküler fibrillasyon şiddetini ve

ölüm oranını belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Glimepridin bu etkisi doza bağımlıdır. Bu doza bağımlı etkinin mekanizması bu çalışmayla ortaya konamamıştır. Bunun için için biyokimyasal verilerin de değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmayla daha çok invitro çalışmalarda ortaya konan ATP bağımlı potasyum kanal blokerlerinin antiaritmik etkisi in vivo olarak bir kez daha gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Norris R.M., Singh B.N. Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction. In: Myocardial Infarction; Its Presentation Pathogenesis and Treatment. International Seminars in Cardiovascular Medicine Edited by R.M.Norris. Churchill Livingstone In.New York.pp:55-64. 1982.
2. Harris A.S.Potassium and Experimental Coronary Occlusion. Am.Heart Journal.June:797-802. 1965.
3. Coronel R., Fiolet J.W.T., Wilms-Schopman F J.G., Schaapherder A.F.M., Johnson 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 heart. Circulation 77(5): 1125-1138. 1988.
4. Opie L.H. Sympathetic Stimulation of Ischemic Myocardium: Role of Plasma Free Fatty Acids and Potassium. J. Cardiovasc. Pharmacol. 12(Suppl.1):S31-S38. 1988.
5. Fisch C. Relation of Electrolyte Disturbances and Cardiac Arrhythmias. Circulation 157: 408-419. 1978.
6. Lazdunski M.1994. ATP-Sensitive potassium Channels: An Overview. J. Cardiovasc. Pharmacol. 24(Suppl.4): S1-S5. 1994.
7. Wilde A.A. M.K+ATP-Channel Opening and Arrhythmogenesis. J. Cardiovasc. Pharmacol. 24(Suppl.4): S35-S40. 1994.
8. Wilde A.A.M and Janse M.J.Electrophysiological effects of ATP sensitive potassium channel modulation: implications for arrhythmogenesis. Cardiovasc. Research. 28: 16-24. 1994.
9. Kontor P.F., Coetzee W.A. Carmeliet E.E., Dennis S.C. and Opie L.H. Reduction of Ischemic K loss and Arrhythmias in Rat Hearts: Effect of Glibenclamide, a sulphonylurea. Circulation Research. 66: 478-485. 1990.
10. Brill A., Laville M.P., Gout B.Effects of Glybenclamide on ventricular arrhythmias and cardiac function in ischemia and reperfusion in isolated art hearts. Cardiovasc. Research, 26(11): 1069-1076. 1992.
11. Tosaki A., Szerdahely P., Engelman R.M. and Das D.K. Potassium Channel Openers and Blockers: Do they possess proarrhythmic or antiarrhythmic activity in ischemic and reperfused rat hearts. J Pharmacol. and Experimental Therapeutics. 267(3): 1355-1362. 1993.
12. Billman G.E., Avendano C.E., Halliwill J.R.and Burnoughs 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. of Cardiovasc. Pharmacol. 21: 197-204. 1992.
13. Wolleben C.D. Sanguinetti M.C., Siegel P.K.Influence of ATP-Sensitive potassium channel modulators on ischemia-induced fibrillation in isolated rat hearts. J.Mol.Cell.Cardiol. 21(8): 783-789. 1989.
14. Kempsford R.D.and Hawgood B.J. Assesment of the antiarrhythmic activity of nicorandil in myocardial ischemia and reperfusion. European J.of Pharmacol. 163: 61-68. 1989.
15. Alanzo A.J.D., Darbenzio R.B., Hess T.A., Se $\Sigma$ ter J.C. Sleph P.G.and Gro $\Sigma$ er G.J.Effect of potassium on the action of the K-ATP modulators cromakalim, pinacidil or glibenclamide on arrhythmias in isolated perfused rat heart subjected to regional ischemia. Cardiovasc. Research. 28: 881-887. 1994.
16. Adams D., Crome R., Lad N., Manning A.S., McKenzie I.Failure of ATP-dependent K+ channel inhibito, Glibenclamide to reduce reperfusion induced or ischemic arrhythmias in rat hearts. (Abstract), Br.J.Pharmacol. 100: 438. 1990.
17. Grover G.J. Protective effect of ATP sensitive potassium channel openers in models of myocardial ischemia. Cardiovascular Research. 28: 778-782. 1994.
18. Auchampach J.A., Maruyama M., Gross G.J. Cardioprotective actions of potassium channel openers. European Heart Journal. Suppl. C:89-94. 1994.
19. Gross G.J. Yao Z., Pieper G.M.and Aucahampach J.A. The ATP-Regulated Potassium Channel in Ischemia-Reperfusion Injury. In: Annals of The New York Academy of Sciences. Edited by Dipak K.D. 723: 71-81. 1994.

20. Siegl P. Cardiovascular controversies: Blockers of ATP sensitive potassium current are of potential benefit in ischemic heart disease. *Cardiovasc. Research.* 28: 31-33. 1994.
21. Kane K.A., Parratt J.R., Williams F.A. An Investigation into the characteristics of reperfusion-induced arrhythmias in the anesthetized rat and their susceptibility to antiarrhythmic agents. *Br. J. Pharmacol* 82:349-357, 1984.
22. Chi L., Black S.C., Kuo P.I., Fagbemi 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. Cardiovasc. Pharmacol.* 21(2): 179-190. 1993.
23. McKenzie I., Saville V.L., Waterfall J.F. Differential class III and Gilbenclamide effects on action potential duration in guinea-pig papillary muscle during normoxia and hypoxia/ischemia. *Br. J. Pharmacol.* 110(2): 531-538. 1993.
24. Opie L.H. Modulation of Ischemia by regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Cardiovasc. Drug. Ther. Suppl.* 3:507-513. 1993.
25. Satoh H. Comparative electrophysiological and mechanical actions of ATP-sensitive potassium channel openers in canine purkinje fibres. *Gen. Pharmacol.* 24(3): 565-575. 1993.
26. Vankatesh N., Lamp S.T. and Weiss J.N. Sulfonylureas, ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and Cellular K<sup>+</sup> loss during hypoxia, ischemia and metabolic inhibition. In *Mammalian Ventricle. Circulation Research.* 69: 623-637. 1991.