

## **ΤΟΠΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ**

*Γεωργιάδου Θ, Κώστογλου Χ, Κανακούδης Φ.*

### **ABSTRACT**

#### **Local and systemic injury due to ischemia-reperfusion**

Georgiadou Th, Kostoglou Ch, Kanakoudis F

Acute inflammatory response is the body's direct response to noxious stimuli or to tissue necrosis. Ischemia-reperfusion lesion is a clinical state of acute inflammation with leucocyte-induced tissue damage. Ischemia promotes an inflammatory response which sensitizes tissues to further damage during reperfusion. Reperfusion activates inflammatory mediators from remote vascular or tissue sites or from the local vascular bed. Reperfusion remains the cornerstone for the repair of ischemic areas. Recently it is emphasized that repeated ischemic episodes of small duration with reperfusion interval periods in between make tissues more resistant to further long-termed ischemia. This is the I.P. phenomenon. Many pharmacological agents (such as volatile anesthetics) are capable of inducing I.P. Other measures that can prevent or reduce ischemia-reperfusion injury, are controlled reperfusion, antioxidant, anti-complement and anti-leucocyte therapy.

Τα κύτταρα υφίστανται βλάβη ή θάνατο με διάφορους τρόπους όπως, με την ελαττωμένη παροχή οξυγόνου ή θρεπτικών ουσιών, την επίδραση φυσικών και χημικών παραγόντων ή την είσοδο σε αυτά λοιμογόνων μικροοργανισμών.

Οι αναισθησιολόγοι καθημερινά εμπλέκονται σε διάφορες καταστάσεις όπου συμμετέχει η ισχαιμία, η οποία μπορεί δυνητικά να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού μέσα στα πλαίσια της ιστικής βλάβης. Αγγειοχειρουργικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις, μεταμοσχεύσεις οργάνων, ισχαιμία μυοκαρδίου, υποογκαιμική καταπληξία

είναι ορισμένες καταστάσεις, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού. Εάν η φλεγμονώδης αντίδραση είναι αρκετά σοβαρή, μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (SIRS) ή σε σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας (MODS).

Αν και η αποκατάσταση της ροής του αίματος στο όργανο το οποίο ισχαιμεί είναι ουσιώδης για την πρόληψη ανεπανόρθωτης κυτταρικής βλάβης, η επαναιμάτωση αυτή καθ' αυτή μπορεί να αυξήσει την ιστική βλάβη επιπλέον της προκληθείσας από την ισχαιμία [1].

Η κυτταρική βλάβη μετά από επαναιμάτωση προηγουμένως ισχαιμούντων μεν αλλά βιώσιμων ιστών ορίζεται ως **βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης**.

Αναισθησιολογικό Τμήμα,  
ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»

Τα βασικά στοιχεία της φλεγμονής οποιασδήποτε αιτιολογίας είναι η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, η κυτταρική διήθηση και η δράση των μεσολαβητών. Η αγγειοδιαστολή είναι απαραίτητη για την αύξηση της διαπερατότητας και υπεύθυνα για την αγγειοδιαστολή είναι το ενδοθήλιο ως κύριος ρυθμιστής του αγγειακού τόνου και διάφοροι μεσολαβητές της φλεγμονής.

Μέσα στο ενδοθήλιο η ισχαιμία προάγει την έκφραση ορισμένων προφλεγμονοδών παραγόντων όπως είναι οι κυτταροκίνες, η ενδοθηλίνη, η θρομβοξάνη, ενώ καταστέλλει άλλα παράγωγα όπως η προστακυκλίνη και το νιτρικό οξείδιο[2]. Έτσι η ισχαιμία προάγοντας μια προφλεγμονώδη κατάσταση αυξάνει την ευαισθησία του ιστού σε επικείμενη βλάβη εξαιτίας της επαναιμάτωσης.

Καθώς η αγγειοδιαστολή και η εξίδρωση στο διάμεσο χώρο εξελίσσεται, η τοπική κυκλοφορία αλλάζει. Λευκοκύτταρα αθροίζονται κατά μήκος του τοιχώματος των αγγείων και προσκολλώνται στο ενδοθήλιο. Η συσσώρευση αυτή είναι προπαρασκευαστική της μετανάστευσης και ενεργοποίησης τους στους γύρω ιστούς. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη, δια μέσου απελευθέρωσης τοξινών, πρωτεϊνών και ελαστασών, η οποία μεταξύ άλλων, είναι χαρακτηριστική στη βλάβη επαναιμάτωσης.

Αρκετοί παράγοντες προκαλούν άμεση βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου, συνήθως όμως στην εκδήλωση των φαινομένων της φλεγμονής συμμετέχουν αυτοί, οι οποίοι είναι γνωστοί ως μεσολαβητές της φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι ενδαγγειακής προέλευσης (πλάσμα, λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια), ιστικής προέλευσης (σιτευτικά κύτταρα, μακροφάγα) ή να προέρχονται από το τοπικό ενδαγγειακό δίκτυο.

Οι προερχόμενοι από το πλάσμα μεσολαβητές της φλεγμονής ενεργοποιούνται συνήθως από πρωτεΐνες. Το πλάσμα είναι πηγή πολλών μεσολαβητών της φλεγμονής, κυριότεροι των οποίων είναι ο πηκτικός μηχανισμός, το σύστημα κινινών και το σύστημα συμπληρώ-

ματος οι οποίοι ενεργοποιούνται από την ισχαιμία.

Η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και ιδιαίτερα ευνοεί το σχηματισμό προφλεγμονοδών διαβιβαστών, που μεταβάλλουν την αγγειακή ομοιόσταση [3]. Ιδιαίτερες σημαντικές είναι οι αναφυλατοξίνες C3a και C5a καθώς και τα συστατικά του συμπληρώματος iC3b και C5b-9. Το C5a διεγείρει την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και ενισχύει τη φλεγμονώδη απάντηση προάγοντας την παραγωγή κυτταροκινών, όπως την χημειοδραστική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων, του TNF, της IL1, IL6. Το C5b-9 και iC3b μπορούν να μεταβάλλουν την αγγειακή ομοιόσταση.

Οι μεσολαβητές που προέρχονται από τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή είναι τα αγγειοδραστικά πεπτίδια (ισταμίνη, σεροτονίνη και αδενosίνη), οι κυτταροκίνες οι οποίες ρυθμίζουν κυρίως τη λειτουργία άλλων κυττάρων με σημαντικότερες την IL1, IL8 και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), το νιτρικό οξείδιο, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τα μόρια προσκόλλησης.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι ποικίλες και αφορούν το μυοκάρδιο όπου μπορεί να έχουμε την εμφάνιση αρρυθμιών επαναιμάτωσης[4], οι οποίες είναι το αποτέλεσμα ξαφνικών και γρήγορων εναλλαγών της συγκέντρωσης διαφόρων ιόντων στις ισχαιμικές περιοχές που επαναιματώνονται ή να αφορούν ανεπάρκεια του μυοκαρδίου μετά από επαναιμάτωση, παρά την απουσία μη αναστρέψιμων βλαβών[5].

Στο ΚΝΣ η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης χαρακτηρίζεται από διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, με αποτέλεσμα επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας[6].

Στο γαστρεντερικό η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι συνδεδεμένη με καταστάσεις όπως ο στραγγαλισμός του εντέρου, η χειρουργική των αγγείων, καθώς επίσης και η υποογκαιμική καταπληξία. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η κατάρρευση του εντερικού

φραγμού, η μείωση του περισταλισμού και της απορροφητικότητας του εντέρου η οποία θα προκαλέσει αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και μετακίνηση βακτηριδίων στην πυλαία και συστηματική κυκλοφορία. Όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της φλεγμονής.

Μια από της σοβαρότερες επιπλοκές της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι το σύνδρομο πολυοργανικής ανεπάρκειας (MOF)

Διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης έχουν μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα με διαφορετικά αποτελέσματα στην κλινική πράξη σε ότι αφορά την αντιοξειδωτική θεραπεία, τη θεραπεία κατά του συμπληρώματος και κατά των λευκοκυττάρων, καθώς και την προγύμναση για την ισχαιμία. Όμως τα θεραπευτικά πρωτόκολλα δεν είναι πάντοτε εύκολο να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη, διότι η αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού μερικές φορές έχει καταστροφικά αποτελέσματα. Δεν πρέπει να διαφεύγει, ότι η φλεγμονή είναι ευεργετική διαδικασία για τον οργανισμό και αντιπροσωπεύει κύριο αμυντικό μηχανισμό για τον περιορισμό του βλαπτικού παράγοντα, την καταστροφή τυχόν νεκρωμένων ιστών και στη συνέχεια την αποκατάσταση της βλάβης.

Η σημαντικότερη προσέγγιση του προβλήματος είναι είτε η μικρής διάρκειας ισχαιμία-επαναιμάτωση, είτε ο όσο το δυνατότερο λιγότερος χρόνος ισχαιμίας[7,8]. Τη δεκαετία του '80 παρατηρήθηκε, ότι μικρής διάρκειας κυκλικά επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας, ακολουθούμενα από περιόδους επαναιμάτωσης, καθιστούν τους ιστούς περισσότερο ανθεκτικούς σε μελλοντική παρατεταμένη ισχαιμική βλάβη. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε ischaemic preconditioning (IP), δηλαδή Προγύμναση για την Ισχαιμία (ΠΙ), και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1986 από τον Murray και τους συνεργάτες του[9]. Η Π.Ι. είναι ένας ισχυρότατος προστατευτικός μηχανισμός, που περιορίζει την έκταση της ισχαιμικής βλάβης (και φλεγμονής) και φαίνεται πως συμβαίνει σε διάφορα όργανα.

Παρότι οι θετικές επιδράσεις της Π.Ι., έχουν αποδειχθεί σε πολλές μελέτες σε πειραματόζωα[10,11,12,13] στον άνθρωπο δεν έχουμε αρκετά κλινικά δεδομένα[14,15]. Οι περισσότερες μελέτες αφορούν καρδιοχειρουργικά περιστατικά και η ΠΙ, αν και ποικίλει ανάμεσα στα είδη, διακρίνεται σε πρόιμη και όψιμη [16,17,18].

Σε γενικές γραμμές :

1. Η πρόιμη ΠΙ χαρακτηρίζεται από: α) ισχυρή προστασία, β) έναρξη αμέσως μετά το ερέθισμα και γ) διάρκεια 2-3ώρες. Ο μηχανισμός δράσης στη πρόιμη ΠΙ συσχετίζεται με τη διάνομιξη των  $K_{ATP}$ -channels[19,20,21,22], τόσο αυτών που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, όσο και αυτών που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια. Η διάνομιξη αυτών των διαύλων καλίου διεγείρεται από ουσίες όπως αδενοσίνη [23,24,25], βραδυκινίνη[26], κατεχολαμίνες[27] και ενδιάμεσο ενισχυτή του φαινομένου καταράκτη της πρωτεϊνικής κινάσης C [28,29,30,31,32,33].
2. Η όψιμη ΠΙ χαρακτηρίζεται από: α) επανεμφάνιση 12-24 ώρες μετά το αρχικό ερέθισμα που πυροδοτεί η πρόιμη ΠΙ, β) η προστασία δεν είναι τόσο έντονη όσο η αρχική αλλά γ) διαρκεί 2-3 μέρες. Ο μηχανισμός είναι διαφορετικός από της πρόιμης ΠΙ και σχετίζεται με διαφοροποίηση στην «έκφραση» κάποιων γονιδίων μέσω της παραγωγής προστατευτικών ενδοκυττάρων πρωτεϊνών (αντιοξειδωτικά ένζυμα, συνθετάση NO, πρωτεΐνες θερμικού shock)[34].

Όμως έχει βρεθεί ότι και φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως τα πτητικά αναισθητικά, έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν προγύμναση των ιστών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται φαρμακευτική προγύμναση.

Ο θετικός ρόλος των πτητικών αναισθητικών κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του μυοκαρδίου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1969, με την παρατήρηση ότι το αλοθάνιο σε σκύλους επιμηκύνει την ανοχή στην ισχαιμία και παρατείνει την διατήρηση στο κύτταρο υψηλών ενεργειακών υποστρωμάτων[35]. Αλλά

και τα νεότερα πτητικά αναισθητικά φαίνεται ότι έχουν αντισχαιμικές ιδιότητες .

Το ισοφλουράνιο σε μελέτες σε ανθρώπους [36] απέδειξε αυτό που δείχνουν οι πειραματικές μελέτες για όλα σχεδόν τα πτητικά αναισθητικά (σεβοφλουράνιο, ισοφλουράνιο, αλοθάνιο, δεσφλουράνιο, ενφλουράνιο) [37,38,39].

Στις κλινικά χρησιμοποιούμενες δόσεις τα βαρβιτουρικά (θειοπεντάλη) δεν προκαλούν πειραματικά φαρμακευτική προγύμναση, αλλά παρόλο που αναστέλλουν το άνοιγμα των μιτοχονδριακών  $K_{ATP}$ -channels, που είναι ένας κεντρικός μηχανισμός για την προγύμναση, δεν την εμποδίζουν[40,41,42,43,44]. Το R-εναντιομερές της κετα-μίνης μπλοκάρει την ευεργετική επίδραση της προγύμνασης[45]. Η προποφόλη παρότι έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, η μιδαζολάμη, η δεξμετομιδίνη, η ετομιδάτη, δεν έχουν επί-δραση στους διαύλους καλίου ( $K_{ATP}$ -channels) [46] και άρα στερούνται ιδιοτήτων προγύμνασης.

Τα αντιδιαβητικά δισκία τύπου σουλφονουλουριών, όπως η γλιβενκλαμίδα (μπλοκάροντας το άνοιγμα των μιτοχονδριακών  $K_{ATP}$ -channels)[47], καθώς επίσης και η υπεργλυκαιμία εμποδίζουν την προγύμναση. Κατόπιν τούτου τίθεται το ερώτημα της χρήσης αποκλειστικά ινσουλίνης για έλεγχο του σακχάρου[48].

Η θεραπευτική προσέγγιση της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης περιλαμβάνει ακόμα:

- χορήγηση αντιοξειδωτικής θεραπείας περιλαμβάνοντας τη χρήση ανθρώπειας ανασυνδυασμένης υπεροξειδικής δισμουτάσης, καταλάσης, μαννιτόλης, βιταμίνης E, αλλοπουρινόλη, α-MEA, ανταγωνιστές διαύλων Ca, χηλικές ενώσεις Fe, N-ακετυλοκυστεΐνη[49,50,51].
- θεραπεία κατά του συμπληρώματος[52,53] με: α) ανασυνδυασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του ανθρώπειου C5 β) αναστολείς υποδοχέα συμπληρώματος 1 (complement receptor 1-αναστολέας C3) γ) απροτινίνη.
- Αντιμετώπιση της διέγερσης των λευκοκυττάρων στα πλαίσια της φλεγμονώδους

αντίδρασης[54,55] με: α) ανταγωνιστές υποδοχέων ιντερλευκίνης 1, β) αντισώματα έναντι TNFα, ανταγωνιστές λευκοτριένης B<sub>4</sub>, γ) μονοκλωνικά αντισώματα έναντι P σελεκτίνης δ) ασπιρίνη

Σημαντική προσπάθεια γίνεται πειραματικά για τον περιορισμό των λευκοκυττάρων διαμέσου της αναστολής της απελευθέρωσης των μεσολαβητών της φλεγμονής, διότι από αυτούς διευκολύνεται η ενεργοποίησή τους μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση. Χρησιμοποιούνται θεραπευτικοί παράγοντες όπως, ανταγωνιστές του υποδοχέα της IL1, αντισώματα έναντι του TNF και ανταγωνιστές του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χρήση ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο.

#### Συμπέρασμα

Η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση αντιπροσωπεύει την άμεση απάντηση του οργανισμού σε βλαπτικό παράγοντα ή σε νέκρωση κάποιου ιστού. Η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης είναι κλινική κατάσταση οξείας φλεγμονής στην οποία παρατηρείται ιστική βλάβη από λευκοκύτταρα, παρόμοια με άλλες καταστάσεις όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η οξεία απόρριψη μοσχεύματος, οι σπειραματονεφρίτιδες και το άσθμα.

Η ισχαιμία προάγει μια προφλεγμονώδη κατάσταση η οποία αυξάνει την ευαισθησία του ιστού σε περαιτέρω βλάβη από την επαναιμάτωση. Κατά την επαναιμάτωση έχουμε ενεργοποίηση των μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίοι μπορεί να έχουν απόμακρυσμένη ενδαγγειακή προέλευση, ιστική προέλευση ή να προέρχονται από το τοπικό αγγειακό δίκτυο. Οι μεσολαβητές έχουν μικρή διάρκεια ζωής και γρήγορα αδρανοποιούνται ή αναστέλλονται.

Υπάρχουν πολλές πειραματικές μελέτες για την πρόληψη της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης καθώς επίσης και για τη θεραπευτική προσέγγιση του προβλήματος.

Παρόλο που η έγκαιρη επαναιμάτωση της ισχαιμικής περιοχής αποτελεί τον ακρογωνιαίο

λίθο της κλινικής πράξης, τα τελευταία χρόνια δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην παρατήρηση ότι μικρής διάρκειας κυκλικά επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας, ακολουθούμενα από περιόδους επαναιμάτωσης, προετοιμάζουν τους ιστούς ώστε να είναι πιο ανθεκτικοί σε μελλοντική παρατεταμένη ισχαιμία. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται Προγύμναση για την Ισχαιμία.

Έχει βρεθεί ότι και φαρμακολογικοί παράγοντες όπως τα πτητικά αναισθητικά έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν προγύμναση των ιστών.

Επίσης η ελεγχόμενη επαναιμάτωση, η αντιοξειδωτική θεραπεία, η θεραπεία κατά του συμπληρώματος και κατά των λευκοκυττάρων μπορούν να αποτρέψουν ή να περιορίσουν τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

## Βιβλιογραφία

1. Parks DA, Granger DN: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250:749-53.
2. Carden DL, Granger DN: Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 1997 190:255-66, 2000
3. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, Agah A, Stahl GL: Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol* 1999; 36:941-8.
4. Yamazaki S, Fujibayashi Y, Rajagopalan RE, Meerbaum S, Corday E: Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:564-72.
5. Maxwell SR, Lip GY: Reperfusion injury. *Int J Cardiol* 1997;58:95-117.
6. Winkler RJ, Kerr S: Cerebral ischemia-reperfusion injury and adhesion. *Neurology* 1997; 49:23-6.
7. Kong SE, Blennerhassett LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC: Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. *Aust NZ J Surg* 1998; 68:554-61.
8. Collard, Charles D, Gelman, Simon, Clinical Manifestations and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 2001; 94:1133-1138.
9. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36.
10. Reimer KA, Murray CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; 251:1306-15.
11. Cohen MV, Liu GS, Downey JM. Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation* 1991; 84:341-9.
12. Li Y, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1992; 123:346-53.
13. Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990; 66:1133-42.
14. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342:276-7.
15. Lawson CS, Downey JM. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc Res* 1993; 27:542-50.
16. Li Y, Whittaker P, Kloner RA. The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 1992; 123:346-53.
17. Van Winkle DR, Thornton JD, Downey DM, Downey JM. The natural history of preconditioning: cardioprotection depends on duration of transient ischemia and time to subsequent ischemia. *Coronary Artery Dis* 1991; 2:613-9.
18. Murray CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA. Myocardial protection is lost

- before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991; 260:796-804.
19. Noma A. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305:147-8.
  20. Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol* 1991; 261:1675-86.
  21. Cason BA, Gordon HJ, Avery EG, Hickey RF. The role of ATP sensitive potassium channels in myocardial protection. *J Card Surg* 1995; 10:4414.
  22. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K<sup>+</sup> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995; 77:1030-5.
  23. Forman MB, Velasco CE, Jackson EK. Adenosine attenuates reperfusion injury following regional myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1993; 27:9-17.
  24. Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Card Surg* 1995; 10:665-76.
  25. Leeser MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 95:2500-7.
  26. Goto M, Liu Y, Yang X-M, Ardell JL, Cohen MV, Downey JM. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995; 77:611-21.
  27. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1995; 268:2063-7.
  28. Sugden PH, Bogoyevitch M4. Intracellular signalling through protein kinases in the heart. *Cardiovasc Res* 1995; 30:478-92.
  29. Gho BCG, Eskildsen-Helmond YEG, de Zeeuw S, Lamers MJM, Verdouw PD. Does protein kinase C play a pivotal role in the mechanisms of ischemic preconditioning? *Cardiovasc Drug Ther* 1996; 10:775-86.
  30. Speechly-Dick ME, Mocanu MM, Yellon DM. Protein kinase C. Its role in ischemic preconditioning in the rat. *Circ Res* 1994; 75:586-90.
  31. Liu Y, Ytrehus K, Downey JM. Evidence that translocation of protein kinase C is a key event during ischemic preconditioning of rabbit myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26:661-8.
  32. Bogoyevitch MA, Parker PJ, Sugden PH. Characterization of protein kinase C isotype expression in adult rat heart. *Circ Res* 1993; 72:757-67.
  33. Mitchell MB, Meng X, Ao L, Brown JM, Harken AH, Banerjee A. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ Res* 1995; 76:73-81.
  34. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255-66.
  35. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:1264-72.
  36. Buhr W. Cardioprotective and anti-inflammatory action of isoflurane during coronary artery bypass surgery. *Habilitationsschrift RWTH Aachen*, 2001.
  37. Kowalski C, Zahler S, Ladilov YV, Piper HM. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997; 96: 4372-9.
  38. Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Nakamura T, Kumazawa T. Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic rat heart. *Br J Anaesth* 1995; 74:569-75.

39. Pagel PS, Hettrick DA, Lowe D, Tessmer JP, Warltier DC. Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular function during myocardial ischemia in dogs. *Anesthesiology* 1995; 83: 1021-35.
40. Müllenheim, J., MD, Molojavyi, A., MD, Preckel, B., MD DEAA, Thämer, V., MD, Schlack, W., MD DEAA. Thiopentone does not block ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Can J Anesth* 2001; 48:784-789.
41. Noma A. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305:147-8.
42. Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol* 1991; 261:1675-86.
43. Cason BA, Gordon HJ, Avery EG, Hickey RF. The role of ATP sensitive potassium channels in myocardial protection. *J Card Surg* 1995; 10:4414.
44. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K<sup>+</sup> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995; 77:1030-5.
45. Müllenheim, Jost, M.D.,\*; Fräßdorf, Jan, M.D.,\*; Preckel, Benedikt, M.D., D.E.A.A.,\*; Thämer, Volker, M.D., Ph.D.,†; Schlack, Wolfgang, M.D., Ph.D., D.E.A.A. Ketamine, but Not S(+)-ketamine, Blocks Ischemic Preconditioning in Rabbit Hearts In Vivo *Anesthesiology* 2001; 94:630-636.
46. Zaugg, M.1 3\*; Lucchinetti, E.3; Garcia, C.1; Pasch, T.1; Spahn, D. R.2; Schaub, M. C. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications *Br. J. Anaesth.* 2003; 91:566-576.
47. Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K<sup>+</sup> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res* 1995; 77:1030-5.
48. Scognamiglio R, Avogaro A, Vigili Dk, Negut C, Palisi M, Bagolin E et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 808-12.
49. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N: Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000; 47:446-56.
50. Maxwell SR, Lip GY: Reperfusion injury. *Int J Cardiol* 1997; 58:95-117.
51. Marzi I, Buhren V, Schuttler A, Trentz O: Value of superoxide dismutase for prevention of multiple organ failure after multiple trauma. *J Trauma* 1993; 35:110-9
52. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Marsh HC, Carson GR, Concino MF, Boyle MP, Roux KH, Weisfeldt ML, Fearon DT: Soluble human complement receptor type 1. *Science* 1990; 249:146-51
53. Fitch JC, Rollins S, Matis L, Alford B, Aranki S, Collard CD, Dewar M, Eleftheriades J, Hines R, Kopf G, Kraker P, Li L, O'Hara R, Rinder C, Rinder H, Shaw R, Smith B, Stahl G, Shernan SK: Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single-chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1999; 100:2499-506.
54. Panés J, Perry M, Granger DN: Leukocyte endothelial cell adhesion. *Br J Pharmacol* 1999; 126:537-50.
55. Chiang N, Gronert K, Clish CB, O'Brien JA, Freeman MW, Serhan CN: Leukotriene B4 receptor transgenic mice reveal novel protective roles for lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in reperfusion. *J Clin Invest* 1999; 104:309-16.

56. Spieckermann PG, Brückner JB, Küber W, Lohr B, Bretschneider HJ. Preischemic stress and resuscitation time of the heart. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch 1969; 33:358-64.

---

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

**Γεωργιάδου Θεοδώρα:** Αναισθησιολόγος, Αναισθησιολογικό Τμήμα ΓΝΘ «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»  
Διεύθυνση: Τριανταφυλλοπούλου 9, 54352 Θεσσαλονίκη

τηλ. +302310 938627, +306977667412

e-mail: [Thgeorgiadou@yahoo.gr](mailto:Thgeorgiadou@yahoo.gr)

**Λέξεις κλειδιά:** Ισχαιμία, Προγύμναση, Πτητικά αναισθητικά, Φλεγμονή.

**Key Words:** Ischemia, Reperfusion, Inflammatory response