مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۲، شماره ۱۱، صفحات ۹۳۶ تا ۹۴۱، (۱۳۸۳)
Archive of SID

بهبود ساختمان و عملکرد کلیه با استفاده از آماده‌سازی ایسکمیک

دکتر مهری کدخدایی (دانشیار)، دکتر مریم زحمتکش (دانشجوی دکترای فیزیولوژی)، دکتر مهدیه فقیهی (استادیار)
گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: اصطلاح "Preconditioning" به پدیده ای اطلاق می‌شود که در آن آماده‌سازی قبلی با محرکهای آسیب‌رسان، تحمل سلول را در مواجهه با استرس‌های آسیب‌رسان بعدی افزایش می‌دهد. بطور کلی آسیب‌های ناشی از ایسکمی در کلیه با مرگ و میر بالایی همراه است. افزایش توانایی این اندام در مواجهه با ضایعات ناشی از ایسکمی بسیار اهمیت دارد. این امر می‌تواند با القای دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی-پرفیوژن مجدد از طریق کلامپ نمودن شریان کلیه انجام شود. در مطالعه قبلی آماده‌سازی ایسکمیک به صورت سه دوره متناوب ۵ دقیقه ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن مجدد مانع کاهش شدید ویتامین E پلاسما و بافت کلیه متعاقب یک دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای گردید. در مطالعه حاضر اثر این مدل آماده‌سازی ایسکمیک بر بهبود ساختمان و عملکرد کلیه در ضایعات ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد مورد مطالعه قرار گرفت و به این منظور تغییرات بافتی کلیه‌ها بررسی و BUN و کراتی‌نین سرم به عنوان شاخص‌های عملکردی کلیه اندازه‌گیری شد.

مواد و روش‌ها: ۲۸ موش صحرائی نر بالغ در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند (کنترل جراحی، ایسکمی- پرفیوژن مجدد IR، آماده سازی ایسکمیک IPC و ایسکمی-پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک IPC-IR). در گروه IR شریان کلیوی راست به مدت ۳۰ دقیقه کلامپ و سپس ۱۰ دقیقه پرفیوژن مجدد اعمال شد. در گروه IPC سه نوبت ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و سه نوبت ۵ دقیقه ای پرفیوژن مجدد به طور متناوب اعمال شد. گروه IPC-IR ابتدا شرایط IPC و سپس شرایط IR را تجربه نمودند. مدت انجام آزمایش در تمام گروهها یکسان بوده و در پایان آزمایش، نمونه خون از ورید کلیوی راست به منظور اندازه‌گیری BUN و کراتی‌نین گرفته شد و کلیه جهت بررسی بافت‌شناسی خارج گردید.

یافته‌ها: ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه IR، موجب کاهش معنی‌دار عملکرد کلیوی گردید. دوره‌های متناوب ایسکمی در گروه IPC همانند گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ($p<0/05$) را با گروه IR نشان داد اما این دوره‌های متناوب ایسکمی موجب تفاوت معنی داری بین گروههای IPC-IR و IR نگردید. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که آسیب قابل توجه بافتی در گروه IPC وجود نداشت و علائم بهبودی در گروه IPC-IR نسبت به گروه IR مشاهده شد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که این مدل آماده‌سازی ایسکمیک در کوتاه مدت نتوانست بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش سطح کراتی‌نین ناشی از IR را به سطح نرمال برگرداند. اما ضایعات سلولی ناشی از IR را در بافت کلیه کاهش داد. اثرات حفاظتی این مدل آماده‌سازی ایسکمیک نیاز به بررسی در دوره‌های بلند مدت پرفیوژن مجدد دارد.

www.SID.ir

مقدمه

علیرغم پیشرفت‌های قابل ملاحظه در درمان بیماری‌های حاد، نارسایی حاد کلیه هنوز جزو مشکلات عمده بالینی می‌باشد که با مرگ و میر بالایی همراه است (۱). یکی از علل عمده نارسایی حاد کلیه، ایسکمی کلیه می‌باشد. بدیهی است که برای بقای بافت ایسکمیک، پرفیوژن مجدد ضروری است اما خود، آسیب مضاعفی ایجاد می‌کند که آن را تحت عنوان ضایعات ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد (IR) می‌شناسیم (۲). شواهد زیادی وجود دارد که گونه‌های فعال اکسیژن واسطه مهم آسیب‌های ناشی از IR در کلیه هستند (۳،۲) و گزارشات متعددی از مفید بودن داروهای آنتی‌اکسیدان در جلوگیری از ضایعات فوق ارائه شده است (۴). از سوی دیگر مفید بودن کاربرد روشهایی از قبیل آماده‌سازی ایسکمیک (IPC) در جلوگیری از ضایعات ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد در اندام‌های مختلف از جمله در کلیه (۵،۶) مطرح گردیده است. در واقع آماده‌سازی قبلی بافت با ایسکمی، تحمل سلول را در مواجهه با ایسکمی متعاقب افزایش می‌دهد. این پدیده اولین بار در قلب مشاهده شد اما مطالعات مشابهی نیز در کلیه انجام شده است. در سال ۱۹۸۴ ، Zager و همکارانش اولین آزمایشات را انجام دادند و اثرات القای ایسکمی را بر پاسخ بافت به ضایعات ناشی از ایسکمی بعدی بررسی کردند. با وجود انجام مطالعات بسیار، هنوز در مورد شرایطی که تحت آن آماده‌سازی بافتی در کلیه نسبت به ایسکمی متعاقب ایجاد می‌شود، توافق نظر وجود ندارد (۷). با توجه به اینکه در مطالعه قبلی نشان دادیم که آماده سازی ایسکمیک به صورت سه دوره متناوب ۵ دقیقه ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن مجدد می‌تواند مانع کاهش شدید ویتامین E پلاسما و بافت کلیه متعاقب یک دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای گردد (۶)، در این مطالعه اثر این مدل آماده‌سازی ایسکمیک بر بهبود شاخص‌های عملکردی کلیه و تغییرات بافت‌شناسی کلیه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۴ گروه کنترل (شاهد) جراحی، گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد (IR)، گروه آماده‌سازی ایسکمیک (IPC) و گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک (IPC-IR) استفاده شد.

Archive of SID

هر گروه شامل ۷ موش صحرایی نر سفید از نژاد Sprague–Dawley در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم بودند که در شرایط دسترسی آزاد به آب و غذا و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. ازتزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلرید (۵۰ mg/kg) و کلرپرومازین هیدروکلرید (۲۵ mg/kg) به منظور بیهوشی استفاده شد. مدت انجام آزمایش در تمام گروهها یکسان بوده و در پایان آزمایش، نمونه خون از ورید کلیوی راست گرفته شد و به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ گردید و سرم حاصل توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (Hitachi analyzer 704) در طول موج ۵۲۰ و ۵۰۵ نانومتر به ترتیب برای اندازه گیری BUN و کراتی‌نین استفاده شد. بلافاصله پس از خونگیری، کلیه نیز جهت بررسی بافت‌شناسی خارج و پس از شستشو در محلول PBS در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس گردید.

۱- گروه کنترل جراحی: در این گروه حیوان فقط تحت عمل جراحی قرار می‌گرفت. به این ترتیب که برش طولی و عرضی روی شکم داده می‌شد و سپس شریان کلیه از بافت اطراف جدا شده ولی ایسکمی داده نمی‌شد و محل زخم با تنظیف آغشته به محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد مرطوب و بدن حیوان گرم نگه داشته می‌شد.

۲- گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد: این گروه نیز مورد عمل جراحی قرار می‌گرفتند. ۳۰ دقیقه بعد از باز کردن شکم، شریان کلیه راست به وسیله کلامپ بولداگ به مدت ۳۰ دقیقه مسدود شده و از تغییر رنگ کلیه به منظور تایید انسداد استفاده شد. سپس با باز کردن کلامپ مدت ۱۰ دقیقه پرفیوژن مجدد برقرار شد.

۳- گروه آماده‌سازی ایسکمیک: این گروه نیز مورد عمل جراحی قرار می‌گرفتند. ۴۰ دقیقه بعد از باز کردن شکم، سه

www.SID.ir

نوبت ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و سه نوبت ۵ دقیقه‌ای پرفیوژن مجدد به طور متناوب بر شریان کلیه راست اعمال شد.

۴- گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک: پس از اعمال جراحی و باز کردن شکم، سه نوبت ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و سه نوبت ۵ دقیقه‌ای پرفیوژن مجدد به طور متناوب بر شریان کلیه راست اعمال گردید و پس از آن یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای ایسکمی و یک دوره ۱۰ دقیقه‌ای پرفیوژن مجدد اعمال شد.

در تمامی گروه‌ها در طول مدت آزمایش محل زخم با تنظیف آغشته به محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد مرطوب و بدن حیوان گرم نگه داشته می شد. در انتها یک نمونه خون از ورید کلیوی راست برای اندازه‌گیری BUN و کراتی‌نین گرفته شد. سپس کلیه نیز جهت بررسی بافت‌شناسی خارج گردید.

بافت شناسی

بافتهای کلیه ۲۴ ساعت بعد از اینکه در فرمالین قرار داشتند، در اتانول ۷۰ درصد قرار داده شدند و با روش‌های معمول، مرحله قالب‌گیری با پارافین انجام شد. سپس برش‌های ۴ میکرومتری تهیه و توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. فقدان لبه بروسی، واکوئوله شدن سلولها، پیکنوز و وجود Cast در مجاری به عنوان شاخص‌های آسیب توبولی در نظر گرفته شد. تمام لام های تهیه شده حداقل در ۱۰ میدان تصادفی بدون همپوشانی با بزرگنمایی ۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند و درصد آسیب توبولها به صورت زیر ارزش‌گذاری شد: عدم آسیب توبول‌ها، صفر، آسیب توبولی کمتر از ۲۵ درصد، ۱، آسیب توبولی ۵۰- ۲۵ درصد، ۲ و برای آسیب بیشتر از ۵۰ درصد عدد ۳ منظور شد.

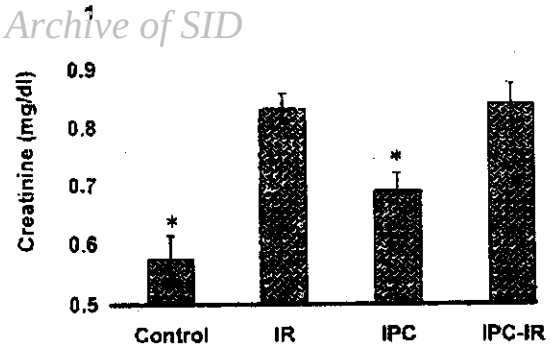
روش آماری

در این تحقیق نتایج بر اساس برنامه آماری **SPSS-10** و تست آنالیز واریانس یک طرفه مورد بررسی قرار گرفت و برای مقایسه چندگانه از شاخص توکی استفاده شد. اختلاف معنی دار در سطح $P \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه تغییرات غلظت BUN و کراتی‌نین سرم و تغییرات هیستولوژی کلیه در ۴ گروه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج زیر به دست آمد.

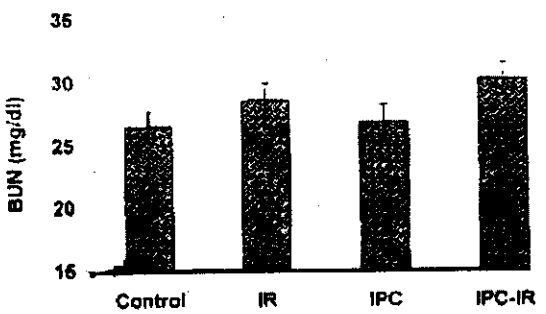
Archive of SID



نمودار ۱- تغییرات غلظت کراتینین سرم در گروه‌های مختلف و مقایسه آن با گروه کنترل

هر یك از ستونها نمایانگر میانگین ± خطای معیار غلظت کراتینین بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد. ستاره، اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه IR در سطح $p \leq ۰/۰۵$ نشان می‌دهد. ایسکمی- پرفیوژن مجدد (IR)، آماده‌سازی ایسکمیک (IPC)، ایسکمی- پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک (IPC-IR).

نمودار ۱ نشان دهندهٔ تغییرات غلظت کراتی‌نین سرم در گروه‌های مختلف می‌باشد. در گروه IR کراتی‌نین به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. اگرچه کراتینین در گروه IPC تفاوت معنی‌داری با گروه IR نشان داد اما اختلاف معنی‌داری بین گروه IR و IPC-IR مشاهده نشد.



نمودار ۲- تغییرات غلظت BUN در گروه‌های مختلف و مقایسه آن با گروه کنترل

www.SID.ir

هر یک از ستونها نمایانگر میانگین ± خطای معیار غلظت کراتینین بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد. ایسکمی پرفیوژن مجدد (IR)، آماده‌سازی ایسکمیک (IPC)، ایسکمی- پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک (IPC-IR).

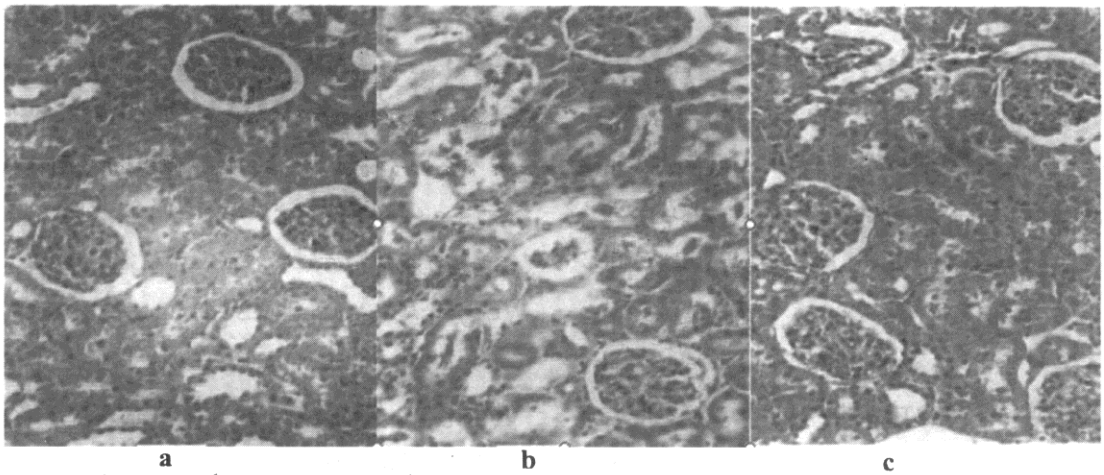
نمودار ۲ نشان دهنده تغییرات غلظت BUN در گروه‌های مختلف می‌باشد. از نظر میزان BUN در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. میانگین‌های مقادیر کراتی‌نین سرم و BUN در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول ۱- میانگین مقادیر کراتینین سرم و BUN در گروه‌های مختلف

گروه ها	Mean ± BUN (mg/dl) SE	Creatinine (mg/dl) Mean ± SE
کنترل	۲۵/۰ ± ۱/۲۶	۰/۵۷ ± ۰/۰۳۲
IR	۲۸/۵ ± ۱/۳۶	۰/۸۳ ± ۰/۰۳۵
IPC	۲۶/۸۳ ± ۱/۳۶	۰/۶۸ ± ۰/۰۳۵
IPC-IR	۳۰/۲۸ ± ۱/۲۶	۰/۸۴ ± ۰/۰۳۲

شکل ۱ تغییرات بافتی را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. بافت‌های گروه کنترل، هیستولوژی نرمال نشان دادند. اسلایدهای مربوط به گروه آماده سازی IPC نیز قابل مقایسه با گروه کنترل بود گرچه در بعضی نواحی فاقد لبه بروسی بوده و واکونولاسیون سلولی هم قابل رویت بود. در مقاطع مربوط به گروه IR، گلومرول‌ها تغییرات قابل تشخیص با میکروسکوپ نوری نداشتند در حالیکه ضایعات توبولی بسیار مشخص بود. فقدان کامل حاشیه بروسی، تشکیل وسیع Cast درون لومن و اتساع توبولی دیده می شد. در گروه IPC-IR اثرات محافظت بافتی دیده می‌شد.

Archive of SID



a b c

شکل ۱- بررسی هیستولوژیک بافت‌های کلیه در گروه‌های مختلف. a = بافت‌شناسی نرمال گلومرول و توبول‌ها در گروه کنترل. b = تغییرات عمده در گروه IR شامل از دست رفتن هسته، ظهور Cast در لومن توبول ها. c = مقاطع در گروه IPC-IR محافظت ساختمانی را توسط آماده‌سازی قبلی از IR نشان داد. (هماتوکسیلین و ائوزین، ۴۰۰×)

بحث

نارسایی حاد کلیه هنوز جزو مشکلات عمده بالینی می‌باشد که با مرگ و میر بالایی همراه است (۱). یکی از علل عمده نارسایی حاد کلیه، ایسکمی کلیه می‌باشد. بدیهی است که برای بقای بافت ایسکمیک، پرفیوژن مجدد ضروری است اما خود، آسیب مضاعفی ایجاد می‌کند که آن را تحت عنوان ضایعات ناشی از ایسکمی-پرفیوژن مجدد می‌شناسیم (۲). آماده‌سازی قبلی با محرک‌های آسیب رسان، تحمل سلول را در مواجهه با استرس‌های آسیب رسان بعدی افزایش می‌دهد. این پدیده اولین بار در قلب مشاهده شد اما مطالعات مشابهی در کلیه انجام شده است. در سال ۱۹۸۴ ، Zager و همکارانش اولین آزمایشات را انجام دادند و اثرات القای ایسکمی را بر پاسخ بافت کلیه به ضایعات ناشی از ایسکمی بعدی بررسی کردند. آنها گزارش کردند که ایسکمی به مدت ۱۵ دقیقه مقاومت کلیه

www.SID.ir

را نسبت به ضایعه ایسکمی متعاقب کاهش می‌دهد، حتی اگر ایسکمی متعاقب ۳۰ دقیقه بعد از اولی اعمال شود (۸). لی و همکارانش در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند که ۴ دوره متناوب ۸ دقیقه ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن مجدد کلیه را در برابر اثرات ایسکمی ۴۵ دقیقه‌ای که بلافاصله اعمال شود، حفاظت می‌کند (۹). در مطالعه دیگر ۴ دوره متناوب ۴ دقیقه ایسکمی و ۱۱ دقیقه پرفیوژن مجدد سبب کاهش تعداد سلول‌های مرده در کلیه شد در حالی که تغییری در سطح کراتی‌نین ایجاد نکرد (۱۰). Behrends و همکارانش مشاهده کردند که ۳ دوره متناوب ایسکمی به مدت ۱۰ دقیقه و پرفیوژن مجدد به مدت ۱۰ دقیقه نتوانست کلیه را در برابر ایسکمی ۶۰ دقیقه‌ای متعاقب حفاظت کند (۱۱). ایسکمی یک طرفه اثرات حفاظتی بر ضایعات ایسکمی متعاقب در همان کلیه دارد و کلیه مقابل را در برابر ایسکمی حفاظت نمی‌کند. این موضوع نشان دهنده آن است که اورمی سیستمیک برای ایجاد حفاظت ضروری نیست. با وجود انجام مطالعات بسیار، هنوز در مورد شرایطی که تحت آن آماده‌سازی بافتی در کلیه نسبت به ایسکمی متعاقب ایجاد می شود، توافق نظر وجود ندارد (۷). با توجه به اینکه در مطالعه قبلی نشان دادیم که آماده‌سازی ایسکمیک به صورت سه دوره متناوب ۵ دقیقه ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن مجدد می‌تواند مانع کاهش شدید آنتی‌اکسیدان اندوژن (ویتامین E) پلاسما و بافت کلیه متعاقب یک دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه ای گردد (۶)، در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر این مدل آماده‌سازی ایسکمیک را بر بهبود شاخص‌های عملکردی کلیه و تغییرات بافت‌شناسی کلیه مورد بررسی قرار دهیم. در این مطالعه از ۴ گروه کنترل (شاهد) جراحی، گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد، گروه آماده‌سازی ایسکمیک و گروه ایسکمی- پرفیوژن مجدد متعاقب آماده‌سازی ایسکمیک استفاده شد. IPC به صورت سه نوبت ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و سه نوبت ۵ دقیقه‌ای پرفیوژن مجدد به طور متناوب بر شریان کلیه راست اعمال شد و اثرات حفاظتی آن بر یک دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای متعاقب بررسی گردید. BUN و کراتی‌نین سرم به عنوان شاخص‌های عملکردی کلیه اندازه‌گیری شد و گروه‌های مختلف از نظر تغییرات بافت‌شناسی مورد بررسی قرار گرفتند.

در این مطالعه، ایسکمی در گروه IR به طور معنی‌داری عملکرد کلیه را کاهش داد که با افزایش غلظت کراتی‌نین سرم در مقایسه با گروه کنترل مشخص شد. از نظر غلظت کراتی‌نین تفاوت معنی‌داری بین گروه های IR و IPC-IR وجود نداشت. این امر می تواند به این دلیل باشد که BUN و کراتی‌نین شاخص‌های بسیار حساسی نیستند که بتوانند تغییرات کم یا متوسط در عملکرد کلیه را به خوبی نشان دهند. برای ارزیابی عملکرد کلیه بهتر است که GFR اندازه‌گیری شود اما در این مدل جمع‌آوری ادرار به اندازه کافی امکانپذیر نبود. از نظر بافت‌شناسی،گروه کنترل هیستولوژی نرمال نشان دادند. اسلایدهای مربوط به گروه آماده‌سازی IPC نیز قابل مقایسه با گروه کنترل بود گرچه در بعضی نواحی فاقد لبه بروسی بوده و واکونولاسیون سلولی هم قابل رویت بود. در مقاطع مربوط به گروه IR گلومرول‌ها تغییرات قابل تشخیص با میکروسکوپ نوری نداشتند در حالیکه ضایعات توبولی بسیار مشخص بود. فقدان کامل حاشیه بروسی، تشکیل وسیع Cast درون لومن و اتساع توبولی دیده می‌شد. اگرچه این مدل IPC نتوانست عملکرد کلیه را در مرحله اولیه پرفیوژن مجدد به میزان زیادی بهبود بخشد، اما در نتایج بافت‌شناسی گروه IPC-IR، اثرات محافظت بافتی دیده شد. نتایج به دست آمده در مطالعه کنونی با نتایج مطالعه Jefayri و همکاران در سال ۲۰۰۰ مطابقت دارد. آنها گزارش نمودند که با وجود عدم تغییرات معنی‌دار در کراتی‌نین سرم بین گروه‌ها، تعداد سلول‌های ضایعه دیده در گروه IPC-IR نسبت به گروه IR کمتر بود.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که این مدل آماده‌سازی ایسکمیک در کوتاه مدت نتوانست بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش سطح کراتی‌نین ناشی از IR را به سطح نرمال برگرداند اما ضایعات سلولی ناشی از IR را در بافت کلیه کاهش داد. اثرات حفاظتی این مدل آماده‌سازی ایسکمیک در طولانی مدت نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J: Acute renal failure. The New England Journal of Medicine 1996; 334: 448-1460.

2. Weight SC, Bell PR, Nicholson ML: Renal ischaemia-reperfusion injury. British Journal of Surgery 1996; 83: 162-170.

3. Nath KA, Norby SM: Reactive oxygen species and acute renal failure. American Journal of Medicine 2000; 109: 655-678.

4. Baron P, Gomez-Marin O, Casas C, Heil J, Will N, Condie R, Burke B, Najarian JS, Sutherland DE. Renal preservation after warm ischemia using oxygen free radical scavengers to prevent reperfusion injury. Journal of Surgery Research. 1991; 51: 60-5.

5. Toosy N, McMorris EL, Grace PA, Mathie RT. Ischaemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury. BJU Int. 1999; 84: 489-94.

۶- آریامنش، سیمین، فقیهی، مهدیه، کدخدایی، مهری. اثر آماده‌سازی بافتی بر تغییرات مقدار ویتامین E در شرایط ایسکمی- پرفیوژن مجدد در کلیه موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.١٣٨٢، شماره ٢: ١٦٣-١٥٣.

7. Joseph V. Bonventre. Kidney ischemic preconditioning. Current Opinion in Nephrology Hypertension 2002 11: 43 - 48.

8. Zager RA, Baltes LA, Sharma HM, Jurkowitz MS. Responses of the ischemic acute renal failure kidney to additional ischemic events. Kidney International 1984; 26: 689 -700.

9. Lee HT, Emala CW. Protective effects of renal ischemic preconditioning and adenosine pretreatment: role of A1 and A3 receptors. American Journal of Physiology, Renal Physiology 2000; 278: F380-F387.

10. Jefayri MK, Grace PA, Mathie RT. Attenuation of reperfusion injury by renal ischaemic preconditioning: the role of nitric oxide. BJU International 2000; 85:1007-1013.

11. Behrends M, Walz MK, Kribben A, et al. No protection of the porcine kidney by ischaemic preconditioning. Experimental Physiology 2000; 85:819-827.

www.SID.ir