

# Kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon periyotları böbreği iskemi-reperfüzyon hasarından koruyor mu?

Sezen ÖZKISACIK \*, Mesut YAZICI \*, Nil ÇULHACI \*\*, Mukadder SERTER \*\*\*, Harun GÜRSOY \*

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi\* Patoloji \*\*, Biyokimya\*\*\* Anabilim Dalları, Aydın

## Özet

**Amaç:** Böbreklerin ve diğer dokuların iskemiye maruz kalmasından sonra reperfüzyonun sağlanması ile birlikte serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmakta ve yaygın hücre hasarı olmaktadır. Bu çalışmada iskemi sonrasında kısa süreli kontrollü reperfüzyon periyotlarının böbrek iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya 24 erişkin sıçan alındı ve 3 grup oluşturuldu. Tüm hayvanlara cerrahi girişim 50 mg/kg ketamin, 3 mg/kg alfazin anestezisi sonrası yapıldı. Tüm gruplarda median laparotomi ve sağ nefrektomi yapıldı. Sham grubu (n=8)'nda sağ nefrektomi sonrası sol böbrekte iskemi oluşturulmadan 7 saat sonra sol nefrektomi yapıldı. Kontrol grubu (n=8)'nda sağ nefrektomi sonrası sol böbrek 1 saat iskemik bırakıldı ve 6 saatlik reperfüzyon sonrası sol nefrektomi yapıldı. Kontrollü Reperfüzyon Grubu (n=8)'nda reperfüzyon safhasına kadar kontrol grubundaki basamaklar uygulandı ve 1 saatlik iskemi sonrasında, 5 saniye reperfüzyon 15 saniye yine reperfüzyon olacak şekilde toplam 6 kez (2 dk. süreyle) kontrollü reperfüzyon sağlandı. Sıçanların tümünde çalışmanın 6. saatinde, histopatolojik olarak konjesyon, inflamasyon ve nekroz derecelerinin incelenmesi için nefrektomi yapıldı, doku NO ve Glutasyon redüktaz düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Doku NO düzeyleri sham (18.4±2.9) ve kısa aralıklı reperfüzyon (18.3±2.7) gruplarında, kontrol (30.7±11.2) grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05). Doku Glutasyon redüktaz düzeyleri de sham (3.3±1.2) ve kısa aralıklı reperfüzyon (3.7±0.7) gruplarında benzer olup, yine kontrol (5.9±1.7) grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (p<0,05). Histopatolojik değerlendirme sonucunda her 3 grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, iskemi sonrası kısa aralıklı reperfüzyon yapılmasının doku NO ve Glutasyon redüktaz düzeylerinde yükselmeyi önlediğini, reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisinin olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek iskemisi, reperfüzyon hasarı, oksidatif stres

## Summary

**Does short-interval postconditioning protect the kidneys against ischemia-reperfusion injury?**

**Objective:** Free oxygen radicals cause diffuse cellular damage during reperfusion in the tissue. We investigated the effects of short-interval postconditioning in kidney in an animal model of ischemia-reperfusion.

**Methods:** Twenty-four adult Wistar albino rats equally divided into 3 subgroups: Control (II) and short-interval postconditioning (III) groups had undergone right nephrectomy and left renal ischemia subsequently. We did not expose sham (I) group to ischemia.. In postconditioning group (III), short-interval postconditioning (5 seconds reperfusion - 15 seconds ischemia, for a total of 2 minutes) was performed. However, in the control group (II) there was no postconditioning, and blood flow was restored immediately after a period of ischemia. The specimens were evaluated histopathologically for the presence of congestion, inflammation and necrosis. Tissue nitric oxide and glutation reductase, malondialdehyde, catalase, and glutathione levels were measured.

**Results:** Nitric oxide levels were significantly higher in the control group (p<0.05). Similarly, glutation reductase levels were also higher in the control group (p<0.05). Histopathological examination did not reveal any significant difference between groups (p>0.05).

**Conclusion:** We conclude that short-interval postconditioning is useful for reperfusion of kidneys, and may prevent renal failure probably caused by oxidative stress,through favourable contribution to the balance between reactive oxygen species and protective mechanisms.

**Key words:** Renal ischemia, reperfusion injury, oxidative stress

**Adres:** Dr. Sezen Özkısacık, Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, 09100, Aydın  
**Yayına kabul tarihi:** 14.02.2011

## Giriş

Böbrekte şok, sepsis, travma ve böbrek nakli sonrası

iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı oluşabilmektedir. Bu İ/R hasarı böbrek nakli sonrası akut böbrek yetmezliği, doku reddi ve greft fonksiyonlarındaki gecikmenin en önemli nedenlerinden biridir (3,8,17).

Bu zamana kadar dokuyu İ/R hasarından korumak için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bunlar arasında iyi bilinen endojen bir yöntem olan ön koşullama ilk kez Murry ve ark. (14) tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemle kalpteki İ/R hasarının, apoptozis ve yaygın infarkt alanlarının azaltılabildiği gösterilmiştir. Daha sonra diğer bir endojen yöntem olan kontrollü reperfüzyon Zhao ve ark. (26) tarafından tanımlanmış ve bu yöntemin kalbi İ/R hasarından koruduğu savunulmuştur. Zhao ve ark. (26) da Murry ve ark.'nın (14) çalışmalarını paralel olarak kontrollü reperfüzyonların apoptozisi ve infarkt alanını azalttığını bulmuştur.

Ancak, bu zamana kadar yapılan çalışmalarda kontrollü reperfüzyonlarla ilgili belirli bir protokol tanımlanmamıştır. Bundan dolayı, çalışmamızda böbrek I/R modelinde kısa aralıklı reperfüzyon periyotlarının böbreği I/R hasarından koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Deneyisel çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvar'ında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-300 gr arası değişen 24 erişkin sıçan kullanıldı ve 3 grup oluşturuldu:

**Grup I (Sham grubu):** Sağ nefrektomi yapıldıktan 7 saat sonra sol nefrektomi yapıldı (n=8).

**Grup II (Kontrol grubu):** Sağ nefrektomi yapıldıktan hemen sonra sol böbrek arterine 60 dk. süreyle atravmatik damar klemp konuldu ve iskemik bırakıldı. Altmış dk.'nın sonunda bu klemp açılarak 6 saat süreyle sol böbrek reperfüzyona bırakıldı (n=8).

**Grup III (Kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubu):** Sağ nefrektomi sonrası sol böbrek arterine atravmatik damar klemp konuldu ve 60 dk. süreyle iskemik bırakıldı. Daha sonra 6 kez olmak üzere kısa aralıklı kontrollü reperfüzyonlar uygulandı (5 saniye reperfüzyon, 15 saniye iskemik olacak şekilde) ve kontrollü reperfüzyonların sonunda damar klemp tamamen

açılarak 6 saat süreyle sol böbrek reperfüzyona bırakıldı (n=8).

Tüm sıçanlar uygun ısıdaki odalarda standart kemirgen diyeti ve su ile beslendiler. Çalışmaya başlamadan önce tüm sıçanların anestezisi periton içine 3 mg/kg'dan alfazın, 50 mg/kg'dan ketamin ver ve hayvanlar spontan solumaya bırakıldı. Yüz U/kg'dan heparin (periton içine) yapıldıktan sonra orta hat kesi ile karın içine girildi. Sağ nefrektomi yapıldıktan sonra sol renal arter bulundu ve yukarıdaki gruplarda belirtildiği gibi iskemik-reperfüzyon periyotları uygulandı (Şekil 1).



**Şekil 1. Kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon periyotlarının şematik olarak görünümü.**

Deneyisel çalışmanın sonunda tüm sıçanlar yüksek doz anestezisi ile sakrifiye edildi. Sol böbrekleri çıkarıldı. Çıkarılan her bir böbreğin yarısı doku nitrik oksit (NO), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT), malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) düzeyleri bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına, kalan yarısı ise histopatolojik değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi.

## Histopatolojik değerlendirme:

Dokular % 10 formol içerisinde fiske edildikten sonra parafin bloklar içerisine gömüldü ve 4µm kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler deparafinize edildikten sonra aşamalı olarak hidrate edildi ve hematoksilin-eozin ile boyanarak dokuların hangi gruba ait olduğunu bilmeyen tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Kesitlerde inflamasyon, konjesyon ve nekroz değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme daha önce Güz ve arkadaşlarının yapmış olduğu skorlamaya göre 0: Normal, 1: Hafif, 2: Orta ve 3: Şiddetli şeklinde yapıldı (9).

## İstatistiksel analiz:

NO, GR, CAT, MDA ve GSH düzeylerini değerlendirmek için ANOVA One-way analiz ve post-hoc testleri kullanıldı. Histopatolojik sonuçların değerlendirilme-

sinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Doku NO düzeyi: Doku NO düzeyleri sham (I), kontrol (II) ve kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon (III) gruplarında sırasıyla  $18.4 \pm 2.9$  nmol/g doku,  $30.7 \pm 11.2$  nmol/g doku ve  $18.3 \pm 2.7$  nmol/g doku olarak saptandı (Şekil 2A). Doku NO düzeyi kontrol grubunda (II) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

Doku GR düzeyi: Doku GR düzeylerinde sham ( $3.3 \pm 1.2$   $\mu$ mol/mg) ve kontrollü reperfüzyon ( $3.7 \pm 0.7$   $\mu$ mol/mg) grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Ancak, kontrol grubundaki doku GR

düzeyi ( $5.9 \pm 1.7$   $\mu$ mol/mg) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ; Şekil 2B).

Doku CAT düzeyi: Ortalama doku CAT düzeyleri I, II ve III. Gruplarda sırasıyla  $22.7 \pm 2.9$  mg,  $21.7 \pm 1.1$  mg ve  $18.1 \pm 2.9$  mg idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Doku MDA düzeyi: Doku MDA düzeyleri grup I, II ve III'te sırasıyla  $21.7 \pm 2.3$  nmol/mg protein,  $23.8 \pm 7.6$  nmol/mg protein ve  $12.3 \pm 1.3$  nmol/mg protein idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

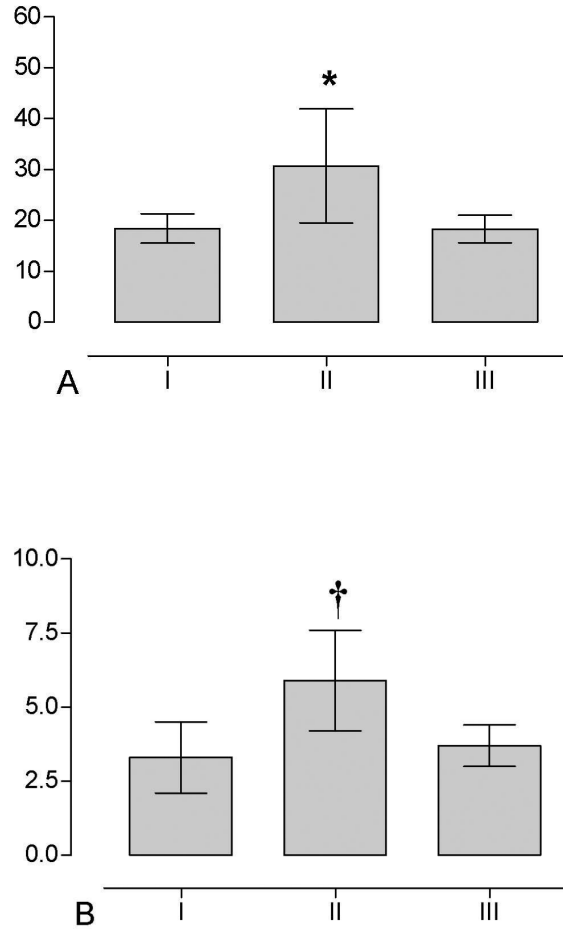
Doku GSH düzeyi: Doku GSH düzeyleri sham (I), kontrol (II) ve kısa aralıklı reperfüzyon (III) gruplarında sırasıyla  $58.8 \pm 4.9$  mg/g doku,  $79.8 \pm 6.5$  mg/g doku ve  $65.0 \pm 6.6$  mg/g doku idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Histolojik değerlendirme: Histolojik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

### Tartışma

Dokularda normalde devamlı olarak serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimatik antioksidan sistemler tarafından yok edilmektedir<sup>(7)</sup>. Dokulara olan kan akımı kesildiğinde çok miktarda serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve bunlar doku hasarına neden olmaktadır<sup>(11)</sup>. Aynı dokulara iskemi sonrası kan akımı yine sağlandığında ise çok daha fazla serbest oksijen radikalleri oluşup, inflamatuvar yanıt olarak adlandırılan çok daha yaygın doku hasarına ve sistemik komplikasyonlara neden olabilmektedir<sup>(2,6,16)</sup>. Böylece reperfüzyon sırasında oluşan doku hasarı iskemik doku hasarından çok daha fazla olmaktadır<sup>(13)</sup>. I/R hasarının şiddeti oluşan serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistemler arasındaki dengeye bağlıdır<sup>(1)</sup>. Çalışmamızda kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubunda oksidatif yanıt sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oldukça düşük olarak saptadık. NO ve GR düzeylerini ise kontrollü reperfüzyon grubunda sham grubundaki sonuçlarla paralel olarak saptadık ve bu sonuçlarla kontrollü reperfüzyonların dokuyu I/R hasarından daha iyi koruyabileceğini düşündük.

Hearse ve ark.<sup>(10)</sup> iskemik rat kalbinde oluşan hasar-



Şekil 2. (A) \* Doku NO düzeyi kontrol grubunda (II) kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubuyla (III) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.05$ ). (B) † Benzer şekilde doku GR düzeyi grup II'de kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubuyla (III) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek ( $p < 0.05$ ).

da açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin önemli olduğunu savunmuştur. Murry ve ark. <sup>(14)</sup> ise ilk kez iskemik ön koşullamayı tarif etmiştir. Buna göre, kalp kasında iskemi öncesinde yapılacak olan kısa iskemik periyotların iskemi sonrasında reperfüzyon hasarını azaltacağını, bunun da ön koşullama ile kalp kasının iskemiye daha dirençli hale getirilmesiyle sağlandığını savunmuşlardır. Ancak, iskemik ön koşullamanın klinik olarak uygulanabilmesi dokunun önceden iskemik kalacağını tahmin edilememesinden dolayı pek olası görünmemektedir. Bir başka model ise Zhao ve ark. <sup>(26)</sup> tarafından deneysel olarak kalp kası iskemisi modelinde tanımlanmış olan kontrollü reperfüzyondur. Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan kalp kası iskemisi modelinde ön koşullama ve kontrollü reperfüzyonu karşılaştırmış ve kalp kasındaki hasarın hem ön koşullama hem de kontrollü reperfüzyon gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır. İskemik böbrek dokusunda reperfüzyon sırasında NO ve GR gibi vazoaktif maddeler ve reaktif oksijen bileşikler salgılanarak daha fazla bir doku hasarına neden olmaktadır <sup>(4)</sup>. Modelimizde histolojik değerlerde anlamlı bir fark bulamamış olsak da kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon uyguladığımız grupta oksidatif stress göstergeleri olan GR ve NO düzeylerinin sham grubuyla paralel olduğunu gözledik ve bu değerler kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Bu nedenle kısa aralıklı kontrollü reperfüzyonların böbreği I/R hasarından koruyucu etkisinin olabileceğini düşündük.

Testis <sup>(12,15)</sup>, kremaster <sup>(2)</sup>, böbrek <sup>(5)</sup>, barsak <sup>(19)</sup>, ekstremitelere <sup>(23)</sup> ve myokard <sup>(18)</sup> dokularında kan akımının reperfüzyon sırasında iskemi öncesi dönemden daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu durum overflow olarak adlandırılmıştır. Serbest oksijen radikallerinin reperfüzyon hasarından büyük oranda sorumlu olmaları nedeniyle iskemik alanda bu moleküllerin azaltılmasıyla oluşacak olan doku hasarı da azaltılabilir <sup>(25)</sup>. Özellikle böbrek nakli yapılan hastalarda nakil sırasında böbrek arteri klemlendiğinde böbreğe olan kan akımı tamamen kesilmekte ve iskemi oluşmaktadır. Bu durumda açığa çıkan serbest oksijen radikalleri böbrekte inflamatuvar yanıtı ve iskemik doku hasarına neden olmaktadır. Böbrek nakil işlemi tamamlanıp böbreğe olan kan akımı yine sağlandığında ise reperfüzyon hasarına neden olan çok miktarlarda vazoaktif mediatörler salgılanmaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalarda en büyük sıkıntı olan akut böbrek

yetmezliğinin ve gecikmiş greft fonksiyonlarının en önemli nedeni söz etmiş olduğumuz reperfüzyon hasarıdır <sup>(2,11)</sup>. Biz de yeni bir model olarak kısa aralıklı kontrollü reperfüzyonlarla böbrekte oluşacak olan I/R hasarının daha az olacağını düşündük.

Doku MDA ve GSH düzeylerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubunda diğer gruplardan daha düşük saptadık. Bu da bize reperfüzyon sırasında erken dönemdeki patlar tarzda oluşan serbest oksijen radikallerinin kontrollü reperfüzyonla daha az oluşuyor olabileceğini düşündürdü. Xiuheng Liu ve ark. <sup>(13)</sup> böbrek iskemisi-reperfüzyon modelinde 10 saniye reperfüzyonu takiben 10 saniye iskemik periyotlar oluşturularak toplam 6 kez olacak şekilde kontrollü reperfüzyonlar sonrasında tam bir reperfüzyon periyodu oluşturmuştur. Bu kontrollü reperfüzyonlar sonucunda doku NO seviyesinin yükseldiğini, endotelin-1 (ET-1) düzeyinin ise düştüğünü ve apoptozisin de azaldığını göstermişlerdir. Kontrollü reperfüzyon grubunda böbrek fonksiyonlarını daha iyi bulmaları nedeniyle artmış olan NO düzeyinin böbreği I/R hasarından koruduğunu savunmuşlardır <sup>(13)</sup>. Paradoksik olarak NO'ın doku I/R hasarına neden olduğu yönünde de çeşitli çalışmalar bulunmaktadır <sup>(22,24)</sup>. Bu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da NO oksidatif stres göstergesi olarak kabul edildiğinde kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubunda sham grubu ile paralel sonuçlar bulundu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü. Aynı şekilde GR düzeylerinin de sham grubu ile paralel olması ve kontrol grubundan anlamlı düşük olması nedeniyle kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon grubunda oksidatif stresin daha az olduğu ve bu nedenle de böbrek dokusunu koruyucu etkisinin olduğunu düşündük.

Daha önce de belirtildiği gibi böbrek nakli sonrasında akut böbrek yetmezliği ve organ reddinin en önemli nedenlerinde biri I/R hasarıdır <sup>(20,21)</sup>. Kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon periyotları da bu hasta grubunda klinik olarak cerrahi sırasında rahatlıkla uygulanabilecek bir yöntemdir. Tüm bu veriler doğrultusunda böbrek nakli sırasında kısa aralıklı kontrollü reperfüzyon periyotlarının uygulanmasıyla, serbest oksijen radikallerinin oluşumu azaltılarak böbrek dokusunda oluşacak olan reperfüzyon hasarı ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği ve organ reddinin azaltılabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Aguilar A, Alvarez-Vijande R, Capdevila S, et al: Antioxidant Patterns (Superoxide Dismutase, Glutathione Reductase, and Glutathione Peroxidase) in Kidneys From Non-Heart-Beating-Donors. Experimental Study. Transplantation Proceedings 39:249-252, 2007
2. Akgür FM, Kiliç K, Aktuğ T: Reperfusion injury after detorsion of unilateral testicular torsion. Urol Res 21:395-399, 1993
3. Baron P, Gomez-Marin O, Casas C, et al: Renal preservation after warm ischemia using oxygen free radical scavengers to prevent reperfusion injury. J Surg Res 51:60-65, 1991
4. Bonventre JV: Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation. Contrib Nephrol 156:39-46, 2007
5. Durrani NK, Yavuzer R, Mittal V, et al: The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury in rat kidney. Am J Surg 191:334-337, 2006
6. Eltzschig HK, Collard CD: Vascular ischaemia and reperfusion injury. Br Med Bull 70:71-86, 2004
7. Filho DW, Torres MA, Bordin AL, et al: Spermatic cord torsion, reactive oxygen and nitrogen species and ischemia-reperfusion injury. Mol Aspects Med 25:199-210, 2004
8. Furuichi K, Gao JL, Murphy PM: Chemokine receptor CX3CR1 regulates renal interstitial fibrosis after ischemia-reperfusion injury. Am J Pathol 169:372-387, 2006
9. Güz G, Demiroğulları B, Ulusu NN et al: Stobadine protects rat kidney against ischaemia/reperfusion injury. Clin Exp Pharmacol Physiol 34:210-216, 2007
10. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB: Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. J Mol Cell Cardiol 5:395-407, 1973
11. Jefayri MK, Grace PA, Mathie RT: Attenuation of reperfusion injury by renal ischaemic preconditioning: the role of nitric oxide. BJU Int 85:1007-1013, 2000
12. Lievano G, Nguyen L, Radhakrishnan J: New animal model to evaluate testicular blood flow during testicular torsion. J Pediatr Surg 34:1004-1006, 1999
13. Liu X, Chen H, Zhan B, et al: Attenuation of reperfusion injury by renal ischemic preconditioning: the role of NO. Biochem Biophys Res Commun 359:628-634, 2007
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 74:1124-1136, 1986
15. Nguyen L, Lievano G, Ghosh L, et al: Effect of unilateral testicular torsion on blood flow and histology of contralateral testes. J Pediatr Surg 34:680-683, 1999
16. Ozmen S, Ayhan S, Demir Y, et al: Impact of gradual blood flow increase on ischaemia-reperfusion injury in the rat cremaster microcirculation model. J Plast Reconstr Aesthet Surg 61:939-948, 2008
17. 17 Sadis C, Teske G, Stokman G, et al: Nicotine protects kidney from renal ischemia/reperfusion injury through the cholinergic anti-inflammatory pathway. PLoS ONE 23:e469, 2007
18. Sato H, Jordan JE, Zhao ZQ: Gradual reperfusion reduces infarct size and endothelial injury but augments neutrophil accumulation. Ann Thorac Surg 64:1099-1107, 1997
19. Savas C, Aras T, Cakmak M, et al: Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. J Pediatr Surg 32:905-910, 1997
20. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA: Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int 62:1539-1549, 2002
21. Szwarc I, Soullier S, Gayraud N, et al: Ischemic Postconditioning Prevents Ischemic Acute Renal Failure. Transplantation Proceedings 39:2554-2556, 2007
22. Tuncyurek P, Yenisey C, Doger FK, et al: Nitric oxide as an independent regulatory factor in regenerating rat liver. Acta Chir Belg 106:581-587, 2006
23. Unal S, Ozmen S, Demir Y, et al: The effect of gradually increased blood flow on ischemia-reperfusion injury. Ann Plast Surg 47:412-416, 2001
24. Wang HH, Lauth WW: Evidence of nitric oxide, a flow-dependent factor, being a trigger of liver regeneration in rats. Can J Physiol Pharmacol 76:1072-1079, 1998
25. Wisselink W, Nguyen JH, Becker MO, et al: Ischemia-Reperfusion injury of the spinal cord: the influence of normovolemic hemodilution and gradual reperfusion. Cardiovasc Surg 3:399-404, 1995
26. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H477, 2003