

مقاله مروری

استراتژی شرطی سازی ایسکمیک جهت حفاظت از کلیه ها: از یافته های آزمایشگاهی تا کاربرد بالینی

مینا رنجبران، مهری کدخدایی^{*}، بهجت سیفی

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

پذیرش: ۲۳ تیر ۹۶

دریافت: ۲۲ آذر ۹۵

چکیده

یکی از چالش های مطرح در بالین، پیشگیری از آسیب حاد کلیوی به دنبال مداخلات پزشکی در بیماران پرخطر می باشد. از علل اصلی وقوع نارسایی حاد کلیه می توان به آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد اشاره نمود. تاکنون مطالعات بسیاری در رابطه با آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد انجام شده و در تمامی آن ها اقداماتی به منظور پیشگیری و یا کاهش این نوع آسیب صورت پذیرفته است. یکی از قوی ترین این روش ها، استفاده از استراتژی های شرطی سازی ایسکمیک (Ischemic conditioning) می باشد. این استراتژی ها شامل پیش شرطی سازی ایسکمیک موضعی و دور دست، شرطی سازی ایسکمیک متعاقب موضعی و دور دست و شرطی سازی همزمان دور دست می باشد. این تکنیک ها با مکانیسمی نسبتاً نامشخص، سبب ایجاد حفاظت در برابر آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در بسیاری از ارگان ها از جمله کلیه می گردند. در این مقاله مروری، نقش استراتژی های شرطی سازی ایسکمیک در کاهش آسیب کلیوی پس از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد مطرح می گردد.

واژه های کلیدی: آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد، شرطی سازی ایسکمیک، نارسایی حاد کلیوی

مقدمه

نارسایی حاد کلیوی، یک عارضه شایع و تهدید کننده حیات محسوب شده که سالیانه دو تا سه هزار نفر در هر یک میلیون نفر جمعیت انسانی به آن مبتلا می گردند [۱]. یکی از علل اصلی نارسایی حاد کلیه، آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد است که در بسیاری از موقعیت های بالینی از قبیل پیوند اعضا، انسداد حاد شریان، تعویض دریچه قلب، تروما و سپسیس به وقوع می پیوندد. آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد به برقراری جریان خون بافت پس از یک دوره جریان خون محدود (ایسکمیک) اطلاق می گردد و این پدیده برای اولین بار توسط Jennings و

همکاران در سال ۱۹۶۰ معرفی شد [۲]. اگرچه برگشت مجدد جریان خون سبب رهایی بافت از ایسکمیک می گردد، اما آبشاری از حوادث زیان بار از جمله پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو را به راه انداخته که در نهایت به آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد منتهی می گردد [۲].

در طی ۳۰ سال گذشته، درمان نارسایی حاد کلیوی عمدتاً به درمان علامتی و اقدامات حمایتی از قبیل تزریق وریدی مایعات و پیوند کلیه محدود بوده است که متأسفانه این مداخلات، کارایی چندان رضایت بخشی نشان نداده اند. بنابراین یک استراتژی درمانی مؤثر جهت کاهش آسیب ناشی از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد می تواند از وقوع نارسایی حاد کلیوی در بیماران در معرض خطر جلوگیری نماید. یکی از روش های مطرح در این زمینه، پدیده شرطی سازی ایسکمیک ارگان ها

^{*} نویسنده مسئول مکاتبات: kadm@tums.ac.ir

وبگاه مجله: http://ijpp.phypha.ir

پست الکترونیکی: ijpp@phypha.ir

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

متناوب با زمان‌های مختلف باشد و از سوی دیگر فاصله بین محرک پیش‌شرطی سازی با آسیب ایسکمیک-پرفیوژن متعاقب آن ممکن است متفاوت باشد. با این وجود، نتایج مثبتی از IPC در مطالعات مختلف نشان داده شده است. بنابراین، امروزه IPC به عنوان یک روش جایگزین مؤثر در درمان آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در انسان، به طور وسیعی در تحقیقات به دو روش موضعی و دور دست انجام می‌پذیرد.

IPC موضعی

مفهوم IPC موضعی، اولین بار توسط Murry و همکاران در سال ۱۹۸۶ بیان شد. آنان اثرات حفاظتی دوره‌های تکرار شونده ایسکمیک-پرفیوژن مجدد شریان کرونری (۴ سیکل شامل ۵ دقیقه ایسکمیک و ۵ دقیقه پرفیوژن مجدد) بلافاصله قبل از انفارکتوس میوکارد ناشی از انسداد طولانی مدت شریان کرونری در قلب سگ را شرح دادند [۳].

مکانیسم IPC موضعی

در آسیب‌هایی از نوع ایسکمیک-پرفیوژن مجدد، کاهش جریان خون در بافت‌ها منجر به تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (Reactive Oxygen Species [ROS]) می‌گردد. میتوکندری به عنوان منبع اصلی تولید ROS محسوب شده و در شرایط فیزیولوژیک، تولید مقادیر اندک ROS برای حفظ متابولیسم و سیگنال‌دهی سلول‌ها ضروری است. این در حالی است که تولید مقادیر بالای آن تحت شرایط پاتولوژیک، در سلول‌ها و ارگان‌ها اثرات مخربی بر جای می‌گذارد [۴]. میتوکندری در بسیاری از مسیرهای سیگنال‌دهی در آسیب‌های ایسکمیک و سیگنالینگ ROS نقش اساسی ایفا می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که این ارگانل هدف اصلی هر نوع استراتژی حفاظتی از بافت‌ها در مقابل آسیب‌های ایسکمیک باشد. یکی از مؤثرترین استراتژی‌ها که سبب تحمل میتوکندریایی به ایسکمیک می‌گردد شرطی سازی ایسکمیک است [۴]. به نظر می‌رسد که در IPC موضعی، تعدادی از مسیرهای سیگنال‌دهی در سلول فعال شده و بدین ترتیب اثرات حفاظتی بر ارگان‌ها اعمال می‌کند. دو مسیر RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase) و SAFE (Survivor Activating Factor Enhancement) به عنوان دو آشکار سیگنال‌دهی پیش‌برنده بقا در اثرات سودمند IPC بر ارگان‌ها مطرح شده‌اند [۱، ۵]. مسیر RISK مستقل از

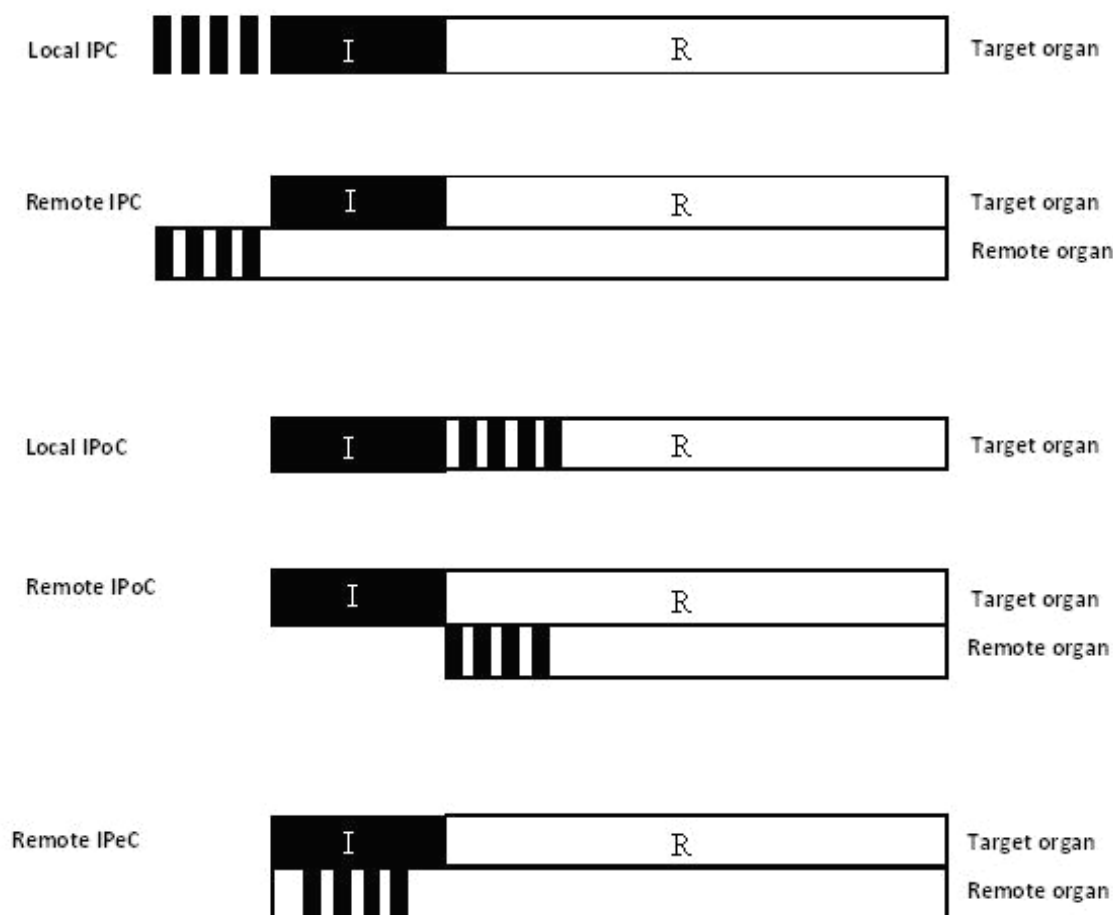
(Ischemic conditioning) است. این پدیده به دوره‌های متناوب و مختصر ایسکمیک اطلاق شده که در آن مقاومت بافت در برابر آسیب وارد شده به آن افزایش می‌یابد [۳]. این روش درمانی به اشکال مختلف در تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرد. تاکنون سه نوع متفاوت شرطی سازی ایسکمیک بر مبنای زمان‌بندی و محل القاء محرک شرطی سازی پیشنهاد شده است. هدف از نگارش این مقاله مروری، جمع‌بندی انواع روش‌های شرطی سازی ایسکمیک و اثرات حفاظتی آن در پیشگیری از بروز نارسایی حاد کلیوی با استفاده از منابع موجود در این زمینه می‌باشد. به علاوه در این مقاله، درباره شواهد بالینی موجود پیرامون تکنیک شرطی سازی ایسکمیک با تمرکز بر اثرات حفاظتی آن بر کلیه بحث می‌شود.

روش‌ها

این مقاله یک مقاله مروری ساده است که در آن از مطالعات تحقیقاتی و مقالات مروری بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۶ استفاده شده است. سال ۱۹۶۰ به این دلیل انتخاب شد که برای اولین بار مفهوم آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد معرفی شد. منبع دریافت اطلاعات PubMed بود. از اطلاعات ۳۰ مقاله تحقیقاتی و مروری در نگارش این مقاله استفاده شد. کلیه مقالات به زبان انگلیسی بوده و از کلمات کلیدی "نارسایی حاد کلیوی، آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد، شرطی سازی ایسکمیک، پیش‌شرطی سازی ایسکمیک (موضعی و دور دست)، شرطی سازی ایسکمیک بعدی (لوکال و دور دست)، شرطی سازی ایسکمیک همزمان و شرطی سازی ترکیبی" استفاده شد.

پیش‌شرطی سازی ایسکمیک

[Ischemic pre-conditioning (IPC)] یا پیش‌شرطی سازی ایسکمیک یک مکانیسم تطابق ذاتی بافت است که به موجب آن دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک در یک بافت یا ارگان، سبب مقاوم سازی ارگان‌های موضعی (Local) و دور دست (Remote) به دوره‌های طولانی مدت بعدی همان محرک ایسکمیک یا سایر آسیب‌ها می‌گردد (شکل ۱) [۱]. پروتکل‌های مختلفی برای انجام IPC پیشنهاد شده است. محرک پیش‌شرطی سازی ممکن است یک دوره ایسکمیک مداوم باشد یا به صورت دو یا تعداد بیشتری سیکل ایسکمیک

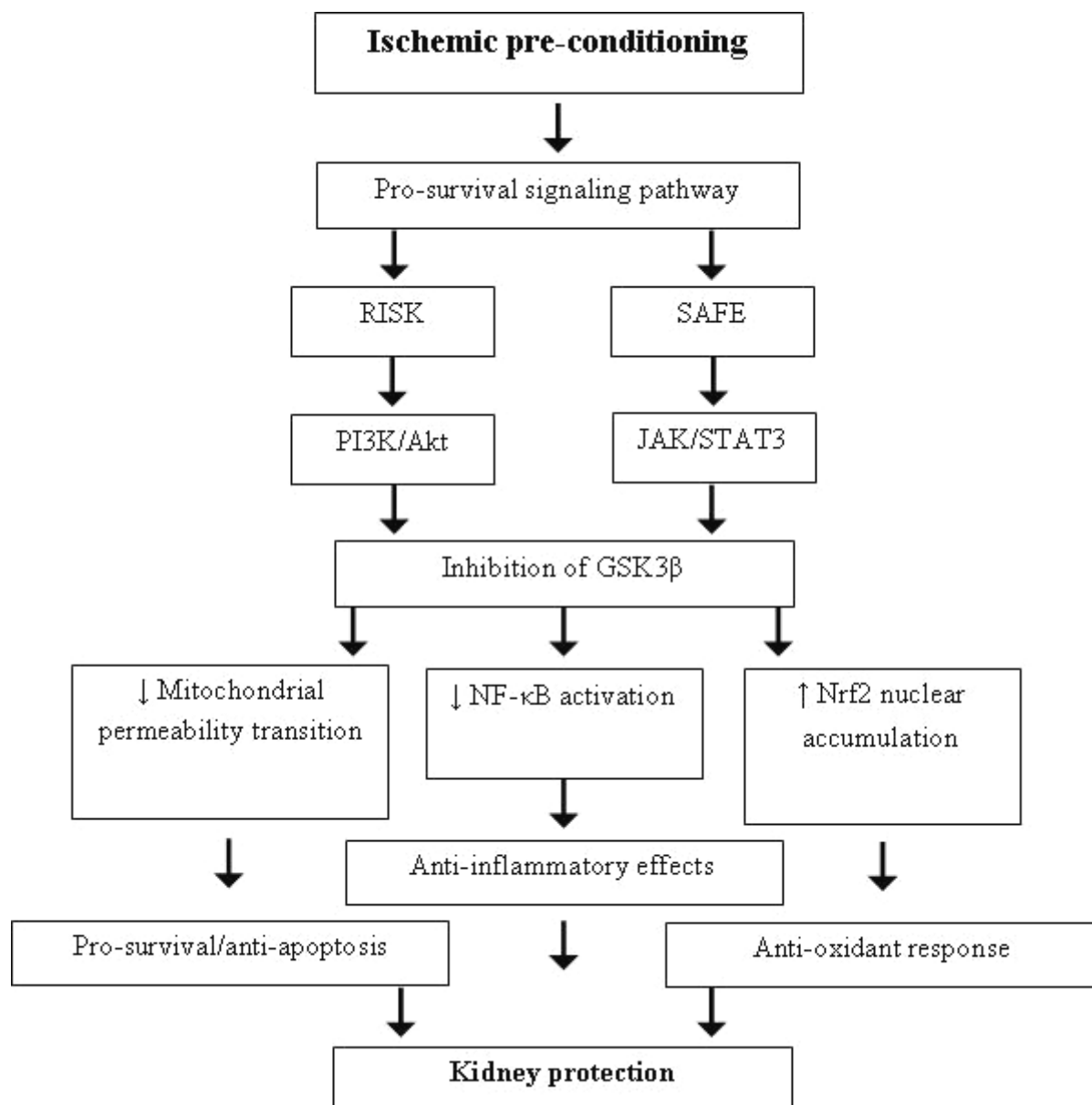


شکل ۱- شکل شماتیک از انواع پروتکل‌های مورد استفاده برای بررسی پدیده شرطی سازی در ارگان‌ها. IPC موضعی: چندین سیکل متناوب و مختصر ایسکمیک-پرفیوژن مجدد پیش از آغاز محرک ایسکمیک مداوم در ارگان هدف، IPC دور دست: چندین سیکل متناوب و مختصر ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در ارگان دور دست پیش از آغاز محرک ایسکمیک مداوم در ارگان هدف، IPOC موضعی: چندین سیکل متناوب و مختصر ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در طی پرفیوژن مجدد در ارگان هدف، IPOC دور دست: چندین سیکل متناوب و مختصر ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در ارگان دور دست در طی پرفیوژن مجدد در ارگان هدف، IPeC دور دست: چندین سیکل متناوب و مختصر ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در ارگان دور دست همزمان با وجود محرک ایسکمیک مداوم در ارگان هدف. I: ایسکمیک، R: پرفیوژن مجدد، IPC: پیش‌شرطی سازی ایسکمیک، IPOC: شرطی سازی ایسکمیک متعاقب، IPeC: شرطی سازی ایسکمیک همزمان.

کاهش فعالیت NF- κ B و تجمع Nrf2 در هسته سلول‌های کلیوی از طریق اثرات آنتی آپوپتوتیک، ضد التهابی و ضد استرس اکسیداتیو منجر به ایجاد اثرات حفاظتی می‌گردد [۵، ۱].

به دنبال القاء محرک IPC، اثرات حفاظتی آن در سلول‌ها بلافاصله آغاز شده و ۱-۲ ساعت به طول می‌انجامد. به این مرحله، فاز زودرس حفاظت سلولی گفته می‌شود. حدود ۱۲-۲۴ ساعت پس از القاء محرک IPC، مجدداً اثرات حفاظتی آن پدیدار شده که به مدت ۲۴-۴۸ ساعت ادامه می‌یابد که فاز دیررس حفاظت سلولی نامیده می‌شود. به نظر می‌رسد مدياتورهایی از قبیل سیکلو اکسیژناز ۲ و نیتریک اکساید سنتاز القایی و هم اکسیژناز ۱ در این امر دخیل هستند [۵].

آسیب میتوکندریایی منجر به فعال شدن فسفواينوزيتول ۳ کیناز / Akt شده و مسیر SAFE به دنبال تولید مقادیر بالای ROS در میتوکندری با فعال شدن مسیر JAK-STAT همراه است و این دو مسیر مستقل از یکدیگر، اثرات حفاظتی بر ارگان‌ها و بافت‌ها اعمال می‌کنند (شکل ۲). نقطه همگرایی این دو مسیر، مهار $GSK3\beta$ (Glycogen synthase kinase 3 β) می‌باشد. به نظر می‌رسد که در کلیه به دنبال IPC، مهار $GSK3\beta$ سبب مهار منافذ غیراختصاصی میتوکندریایی (mitochondrial permeability transition pore (mPTP)) می‌شود [۱، ۵]. باز شدن کانال‌های mPTP در غشای داخلی میتوکندری سبب اختلال در نفوذپذیری انتخابی غشای میتوکندری و متعاقب آن اختلال در فسفوریلاسیون اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلول می‌گردد [۶]. از سوی دیگر،



شکل ۲- مکانیسم ایجاد اثرات حفاظتی در کلیه با استفاده از روش IPC (بر گرفته از مقاله Liu Z & Gong R. Am J Kidney Dis. 2015).

RISK: reperfusion injury salvage kinase pathway, SAFE: survivor activating factor enhancement pathway, PI3K/Akt: phosphoinositide 3-kinase [PI3K]/Akt signaling, JAK/STAT3: Janus kinase [JAK]/signal transducer and activator of transcription 3 [STAT3] signaling, GSK3β: Glycogen synthase kinase 3β, NF-κB: nuclear factor-κB.

IPC دور دست

در سال ۱۹۹۳، Przyklenk و همکاران برای اولین بار گزارش کردند که دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی در یک بستر عروقی در یک ناحیه از قلب، سبب حفاظت سایر نواحی میوکاردیوم در برابر آسیب انسداد طولانی مدت عروق کرونر می‌شود و این اثر را به فاکتورهای احتمالی فعال، تولید یا منتقل شده در سراسر قلب در طی دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی -

پرفیوژن مجدد نسبت دادند [۷]. این پدیده IPC دور دست نامگذاری شد که در آن استفاده از چند سیکل کوتاه مدت ایسکمی-پرفیوژن مجدد در یک ارگان یا بافت دور دست، سبب حفاظت سایر ارگان‌ها می‌گردد. برای مثال ایسکمی در ارگان‌های غیر هدف (اغلب در دست و پا) اثرات حفاظتی بر ارگان‌های دور دست از قبیل کلیه، قلب، ریه و روده در مواجهه با آسیب‌هایی از قبیل ایسکمی یا قرارگیری در معرض سموم و

اوپیوئیدی می‌گردد [۹].

به نظر می‌رسد که در مسیر عصبی، دوره‌های مختصر و متناوب ایسکمیک در ارگان دور دست، موادی را آزاد کرده که بر انتهای اعصاب و ابران که به ارگان هدف می‌رسند تأثیر گذاشته و سبب بروز اثرات حفاظتی می‌گردد. از سوی دیگر این گونه عنوان شده است که دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک در ارگان دور دست سبب آزاد شدن فاکتورهای موضعی از انتهای اعصاب آن ارگان به خون شده و از طریق جریان خون به ارگان دور دست می‌رسند. آدنوزین، برادی‌کینین و Calcitonin CGRP (gene-related peptide) از ملکول‌های پیشنهادی دخیل در مسیر عصبی هستند [۵] و به نظر می‌رسد که فعال شدن گیرنده‌های آدنوزینی نوع A1 در اثرات حفاظتی ایجاد شده توسط مسیر عصبی سهم بسزایی دارند [۹].

اثر IPC بر عملکرد کلیه در آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد

Wever و همکاران در بررسی ۵۸ مطالعه آزمایشگاهی در رابطه با اثرات IPC (موضعی و دور دست) در مدل‌های حیوانی نارسایی حاد کلیه نتیجه گرفتند که IPC، بر آسیب حاد کلیه ناشی از آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد اثرات حفاظتی دارد [۹]. IPC از کاهش عملکرد کلیه که توسط سنجش سطح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون مشخص می‌گردد، جلوگیری کرده و تغییرات بافت‌شناسی کلیه را به حداقل می‌رساند [۹]. به علاوه، آن‌ها گزارش کردند که اثرات حفاظتی IPC در حیوانات، زمانی مؤثرترین است که محرک پیش‌شرطی سازی، ۲۴ ساعت قبل از القاء آسیب ایسکمیک وارد شود [۹]. این در حالی است که در مطالعه Yoon و همکاران در سال ۲۰۱۵، هیچ‌گونه اثرات حفاظتی از کاربرد تکنیک IPC دور دست پیش از القاء آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد مشاهده نشد [۱۰].

کاربرد IPC در کلینیک

استفاده از تکنیک IPC در بالین فقط در شرایطی که زمان وقوع آسیب ایسکمیک ارگان مورد نظر قابل پیش‌بینی باشد میسر است که این مقوله به عنوان یکی از معایب IPC شناخته می‌شود [۱۱]. به نظر می‌رسد که IPC موضعی را می‌توان در جراحی‌های انتخابی قلبی استفاده کرد. کاهش آریتمی قلبی و کاهش مدت زمان بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه

شوکه هموراژیک اعمال می‌کند [۸]. IPC در اعضا توسط بادرکردن و تخلیه کاف فشار خون در دست یا پا، یک تکنیک کم هزینه، ساده و جذاب است. این پروتکل سبب کاهش آسیب حاد در ارگان‌هایی از قبیل کلیه و قلب می‌گردد [۸]. یکی از مزایای IPC دور دست نسبت به موضعی این است که در IPC دور دست، نیازی به دسترسی مستقیم به جریان خون ارگان در معرض خطر وجود ندارد و حفاظت ناشی از این روش از طریق القاء محرک پیش‌شرطی سازی در اعضای مانند دست و پا ایجاد می‌گردد. تاکنون یک پروتکل بهینه واحد برای IPC دور دست، پیشنهاد نشده است اما آن‌چه مشخص است، این است که در موش‌های صحرایی حداقل ۳ یا ۴ سیکل ۵ دقیقه‌ای ایسکمیک در اعضا، برای اعمال اثرات حفاظتی IPC دور دست ضروری است [۱].

مکانیسم IPC دور دست

علیرغم تحقیقات وسیع طی ۲۰ سال گذشته، همچنان ابهامات زیادی در رابطه با مکانیسم عمل IPC دور دست وجود دارد. در این نوع استراتژی به منظور ایجاد حفاظت سلولی، بایستی انتقال سیگنال از ارگان دور دست به ارگان هدف صورت گیرد. دو مسیر سیگنال‌دهی هومورال و عصبی به عنوان مکانیسم‌های احتمالی پیشنهاد شده‌اند [۹]. اگرچه مسیرهای انتقال سیگنال در پاسخ به محرک‌های ایسکمیک مختلف، متفاوت هستند اما تصور می‌شود که تمامی این مسیرها به میتوکندری ختم می‌شوند. این مسیرها با به‌کارگیری لیگاند‌هایی از قبیل آدنوزین و اوپیوئیدها و اثر بر گیرنده‌های مزدوج شده با پروتئین G منجر به فعال شدن پروتئین کینازهای دخیل در سیگنالینگ می‌شوند. این امر در نهایت سبب باز شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP در میتوکندری و کاهش نفوذپذیری میتوکندریایی از طریق mPTP شده که به نوبه خود سبب کاهش آپوپتوز و افزایش احتمال بقای سلول می‌گردد [۹].

در مسیر هومورال، فاکتوری از ارگان دور دست آزاد شده، وارد جریان خون گردیده و از آن طریق در ارگان دور دست اثرات حفاظتی بر جای می‌گذارد. ماهیت دقیق این فاکتور(ها) ناشناخته است اما چندین مشاهده نشان داده‌اند که این فاکتور ماهیتی آب‌گریز و حساس به حرارت داشته، سایز آن بین ۱۵-۳/۵ کیلودالتون است [۵] و منجر به فعال شدن گیرنده‌های

IPoC موضعی

برای اولین بار این پدیده در سال ۲۰۰۳ توسط Zhao و همکاران معرفی شد [۱۴]. آن‌ها در یک مدل ایسکمیک قلب در سگ با سه سیکل ۳۰ ثانیه‌ای انسداد و پرفیوژن مجدد شریان کرونری قلب توانستند سایز ناحیه انفارکته را تا ۴۴ درصد کاهش دهند. Zhao این پدیده را IPoC نامگذاری کرد [۱۴]. IPoC شبیه IPC اثرات حفاظتی مشهودی بر بافت‌ها می‌گذارد. گزارشی از کاهش آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد توسط IPoC در بسیاری از ارگان‌ها و گونه‌های حیوانی وجود دارد و چه در ارگان هدف چه در ارگان دور دست اثرات مفید خود را اعمال می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که این روش درمانی را می‌توان به عنوان یک استراتژی مؤثر در بالین استفاده نمود.

مکانیسم IPoC موضعی

اطلاعات کمی در رابطه با مکانیسم IPoC در کلیه در دسترس است. چرا که این مکانیسم بیشتر در قلب بررسی شده است اما به نظر می‌رسد که بتوان نتایج آن بررسی‌ها را به کلیه نیز تعمیم داد. مشابه مکانیسم‌های درگیر در IPC، IPoC نیز از طریق فعال کردن مسیرهای SAFE و RISK منجر به ایجاد اثرات حفاظتی در ارگان هدف می‌شود [۵]. به نظر می‌رسد که IPoC سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش آپوپتوز می‌گردد. افزایش توان آنتی اکسیدان‌ها از قبیل آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز پس از IPoC گزارش شده است. در طی آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد، باز شدن کانال‌های mPTP واقع در غشای داخلی میتوکندری نمودی از میزان آسیب میتوکندریایی محسوب شده و IPoC با مهار باز شدن این منافذ سبب کاهش میزان آسیب می‌گردد [۱۵]. کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP نیز در اثرات حفاظتی IPoC دخیل هستند. Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که مهار انتخابی کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP در کلیه موش صحرایی سبب کاهش اثرات حفاظتی IPoC می‌گردد [۱۵]. از سوی دیگر به نظر می‌رسد که IPoC سبب کاهش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک (کاسپاز ۳ و Bax) و افزایش بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک (Akt و bcl-2) می‌گردد و بدین وسیله از وقوع آپوپتوز در سلول‌ها ممانعت می‌کند [۱۵].

با استفاده از این تکنیک در جراحی‌های قلب گزارش شده است. در مجموع می‌توان گفت که IPC موضعی یک اقدام درمانی تهاجمی است چرا که این تکنیک مستقیماً در عروق بافت یا ارگان هدف استفاده می‌شود که در برخی موقعیت‌های بالینی چنین کاری به دلیل عوارض جبران‌ناپذیر وارد شده به دنبال انسداد عروق بزرگ، عملاً غیر ممکن و کاملاً مضر محسوب می‌شود [۱۱]. در سال‌های اخیر، تکنیک‌های دور دست شرطی سازی به دلیل ویژگی‌های غیرتهاجمی، دقیق، ایمن و قابل پیش‌بینی بودن و به ویژه اجتناب از دستکاری عروق بافت هدف در میان تکنیک‌های مکانیکی از محبوبیت بیشتری برخوردار هستند. IPC دور دست به عنوان یک استراتژی غیرتهاجمی بارها در کلینیک استفاده شده است. در سال ۲۰۱۵ Zarbock و همکاران، ۲۴۰ بیمار در معرض ابتلا به نارسایی حاد کلیوی به دنبال جراحی قلبی را بررسی نمودند [۱۲]. آن‌ها برای اولین بار نشان دادند که استفاده از IPC دور دست به طور مشهودی سبب کاهش میزان ابتلا به آسیب حاد کلیوی در این افراد شد [۱۲]. Hu و همکاران در سال ۲۰۱۶ گزارش کردند که IPC دور دست در پیشگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد اثر مثبتی ندارد [۱۳]. به نظر می‌رسد که مطالعات بالینی بیشتری برای تعیین اثرات حفاظتی این تکنیک غیرتهاجمی و کم هزینه در جراحی‌هایی از قبیل کبد، روده، اعصاب و سایر ارگان‌ها مورد نیاز است.

شرطی سازی ایسکمیک متعاقب

یکی از معایب بزرگ IPC در بالین آن است که IPC نوعی از مداخله است که قبل از شروع ایسکمیک اعمال می‌شود و چون پیش‌بینی زمان وقوع و آغاز یک محرک ایسکمیک در بالین دشوار است و از سوی دیگر این تکنیک‌ها سبب طولانی‌تر شدن مدت زمان جراحی می‌شوند، این موضوع استفاده از IPC در جراحی‌ها را عملاً محدود می‌کند [۵]. بنابراین یک رویکرد مناسب‌تر بالینی استفاده از پدیده شرطی سازی در شروع پرفیوژن مجدد است. این پدیده، شرطی‌سازی ایسکمیک متعاقب [Ischemic post-conditioning (IPoC)] نامیده می‌شود که در حقیقت توالی‌های کوتاه مدت تکرار شونده ایسکمیک-پرفیوژن مجدد پس از وقوع یک دوره طولانی مدت ایسکمیک است (شکل ۱).

آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد و IPoC را داشته‌اند مشابه گروه شاهد گزارش شده است و IPoC تمامی اثرات مخرب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد بر عملکرد کلیه را محو نموده است [۱۸]. به دنبال انسداد شریان کلیوی، IPoC با کاهش آپوپتوز، کاهش آسیب توبولی و کاهش غلظت اوره و کراتینین خون همراه بوده و در موردی حتی کاهش فیبروز کلیه ۱۲ هفته پس از آسیب گزارش شده است [۱۸].

کاربرد IPoC در بالین

علیرغم اثرات مثبت گزارش شده از IPoC در مطالعات حیوانی به ویژه در حفاظت از قلب، استفاده از این تکنیک‌ها در بالین اثرات متناقضی نشان داده است. استراتژی IPoC در انسان‌ها بیشتر در آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد قلب بررسی شده و در سایر ارگان‌ها مانند کلیه، کبد، ریه و مغز مطالعات کمی انجام گرفته است. در رابطه با تأثیر IPoC بر کلیه مطالعات نتایج متفاوتی را نشان می‌دهند. van den Akker و همکاران در سال ۲۰۱۴، با اندازه‌گیری فاکتورهای عملکردی کلیوی در ۲۰ بیمار با کلیه پیوند شده هیچ‌گونه اثر مثبتی از IPoC گزارش نکردند [۱۹]. در حالی که Deftereos و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثر IPoC دور دست بر آسیب حاد کلیوی را بررسی نمودند و بهبود ۵۶ درصدی در عملکرد کلیه این بیماران گزارش نمودند [۲۰]. از آن جا که تعداد مطالعات در رابطه با تأثیر IPoC بر بافت‌های بدن انسان (به جز قلب) بسیار اندک است بنابراین نمی‌توان با قطعیت در رابطه با اثرات IPoC در کلینیک بحث نمود.

شرطی سازی ایسکمیک همزمان

واژه [Ischemic preconditioning (IPEC)] یا شرطی سازی ایسکمیک همزمان به دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک همزمان با وقوع ایسکمیک در ارگان هدف اطلاق می‌شود (شکل ۱).

IPEC دور دست

به دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در یک ارگان دور دست یا اعضای از قبیل دست و پا در طی یک دوره ایسکمیک اما پیش از شروع پرفیوژن مجدد در ارگان هدف، IPEC دور دست گفته می‌شود. این پدیده اولین بار توسط

مکانیسم دیگری که برای ایجاد اثرات حفاظتی IPoC در ارگان هدف ذکر شده آن است که در شروع پرفیوژن مجدد، pH داخل سلولی به سرعت به مقادیر نرمال آن نزدیک می‌شود و این پدیده برای سلول زیان‌بار است. ایجاد وقفه در پرفیوژن مجدد توسط IPoC نرمال شدن pH داخل سلول را به تأخیر انداخته و بنابراین از تجمع زیاد کلسیم در داخل سلول جلوگیری کرده و بدین وسیله از وقوع انفجار اکسیداتیو در آغاز پرفیوژن مجدد ممانعت نموده و اثرات حفاظتی مضاعفی اعمال می‌کند [۵].

IPoC دور دست

در سال‌های اخیر محققان از تکنیک دیگری به نام IPoC دور دست استفاده می‌کنند که در آن سیگنال شرطی سازی ایسکمیک در یک ارگان دور دست یا در اعضای از قبیل دست و پا در زمان آغاز پرفیوژن مجدد در ارگان هدف وارد می‌شود [۵].

مکانیسم IPoC دور دست

در رابطه با مکانیسم عمل IPoC دور دست، مطالعات معدودی انجام گرفته است اما مشابه IPC دور دست در IPoC نیز مسیرهای هومورال و عصبی مطرح هستند. Vinten- Johansen و همکاران نشان دادند که اثرات حفاظتی IPoC وابسته به گیرنده‌های آدنوزینی است و استفاده از آنتاگونیست آدنوزین سبب حذف اثرات حفاظتی IPoC می‌گردد. به نظر می‌رسد که آدنوزین از ارگان دور دست آزاد شده و بر ارگان هدف اثر می‌گذارد [۱۶]. از سوی دیگر فعال شدن گیرنده‌های اوپیوئیدی در مسیر عصبی نیز در ایجاد اثرات حفاظتی آن، مؤثر شناخته شده است [۱۷].

اثر IPoC بر عملکرد کلیه در آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد

پارامترهایی از قبیل اوره و کراتینین خون مکرراً جهت بررسی شدت آسیب وارده به کلیه مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. تاکنون در تمام مطالعات IPoC صرف نظر از مدت زمان ایسکمیک و نوع حیوان مورد مطالعه و الگوریتم IPoC، کاهش شدت آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد کلیه گزارش شده است. حتی در مطالعه Eldaif و همکاران عملکرد کلیوی حیوانات که

شرطی سازی دور دست مشابه یکدیگر هستند و بنابراین مقایسه بین استراتژی این تکنیک‌ها اجتناب ناپذیر است [۶].

مسیرهای هومورال، عصبی و مکانیسم‌های سیستمیک دخیل در IPeC دور دست

همانطور که در بالا ذکر شد اغلب تحقیقات در زمینه مکانیسم‌های ارتباطی در رابطه با IPC دور دست و IPoC دور دست انجام شده است که به نظر می‌رسد قابل تعمیم به IPeC دور دست هم می‌باشند. ایسکمیک در ارگان دور دست سبب ورود مدیاتورهای محلول به سیستم گردش خون می‌گردد که مدیاتورهای پیشنهادی در این زمینه آدنوزین، برادی کینین، اوپیوئیدها، CGRP و اندوکانابینوئیدها هستند. مطالعه Tsubota و همکاران به نقش کلیدی آدنوزین در بروز اثرات حفاظتی IPoC در موش سوری اشاره دارد زیرا که مهار غیرانتخابی گیرنده آن توسط استفاده از آنتاگونیست ۸ سولفونیل تتوفیلین منجر به حذف اثرات حفاظتی گردید [۲۳] در حالی که در مطالعه Hausenloy و همکاران چنین اثر حفاظتی از آدنوزین بر قلب خوک در IPeC مشاهده نشد [۲۴]. به نظر می‌رسد که تفاوت بین گونه‌ها و ارگان‌های هدف می‌تواند پاسخگوی نتایج متناقض گزارش شده از سوی محققان باشد [۶].

در رابطه با نقش مکانیسم‌های ارتباطی عصبی، Ghossein و همکاران نشان دادند که استفاده از هگزامتونیوم (بلاکر گانگلیونی) سبب کاهش اثرات حفاظتی شرطی سازی دور دست می‌گردد که این تحقیق نشان‌دهنده نقش فاکتورهای عصبی در بروز اثرات حفاظتی می‌باشد [۲۵]. به نظر می‌رسد که تحریک نورون‌های آوران از یک ارگان دور دست توسط مدیاتورهای هومورال از قبیل آدنوزین و برادی کینین جزء عصبی در حفاظت ارگان را تشکیل می‌دهند [۲۵].

از سوی دیگر گزارش شده است که شرطی سازی دور دست سبب تغییر در پروفایل بیان ژن در ارگان دور دست و ارگان هدف می‌گردد. این تغییر به صورت تنظیم کاهشی در بیان ژن فاکتورهای پیش‌برنده التهاب و تنظیم افزایشی در بیان ژن فاکتورهای ضدالتهابی می‌باشد که در مجموع این عوامل منجر به پاسخ‌های التهابی خفیف‌تر، تولید مقادیر کمتر ROS و در نهایت آسیب کمتری می‌گردد [۶].

به نظر می‌رسد که در IPeC دور دست مشابه سایر

Schmidt و همکاران در سال ۲۰۰۷ معرفی شد [۲۱]. کاربرد این تکنیک در بالین ساده‌تر به نظر می‌رسد اما از آن جا که این تکنیک جدیدتر است، مطالعات کمتری در رابطه با آن صورت گرفته است. زمان شروع این تکنیک و همچنین طول هر سیکل ایسکمیک در ارگان دور دست، پارامترهای بسیار مهمی در بروز اثرات حفاظتی آن محسوب می‌شوند. تاکنون هیچ راهنمای مشخصی برای زمان‌بندی این تکنیک در دسترس نیست. در مدل Xin و همکاران، یک تا دو سیکل ۱۰ دقیقه‌ای از IPeC در ارگان دور دست، هیچ نوع اثر حفاظتی بر قلب اعمال نکرد [۲۲]. آن‌ها گزارش کردند که فقط سه تا چهار سیکل ۵ دقیقه‌ای ایسکمیک-پرفیوژن مجدد منجر به کاهش ساین ناحیه انفارکته در قلب شد [۲۲]. نکته دیگر در رابطه با زمان شروع این پروتکل می‌باشد. مطالعاتی در رابطه با کاربرد این تکنیک در فاز زودرس، دیررس یا استفاده از این تکنیک در کل فاز ایسکمیک ارگان هدف انجام شده است و تمامی آن‌ها اثرات حفاظتی را اثبات کرده‌اند. اما به نظر می‌رسد که استفاده از IPeC دور دست در فاز دیررس ایسکمیک ارگان هدف مؤثرترین است زیرا که بالاترین غلظت مدیاتورهای تولید شده در طی پرفیوژن مجدد ارگان هدف پدیدار شده و آسیب سلولی ناشی از پرفیوژن مجدد را به حداقل می‌رسانند [۶].

مکانیسم IPeC دور دست

شواهد کمی در رابطه با مکانیسم IPeC دور دست موجود است. به درستی مشخص نیست که چگونه دوره‌های ایسکمیک مختصر در یک ارگان دور دست در طی ایسکمیک طولانی در ارگان هدف، اثرات حفاظتی بر ارگان هدف بر جای می‌گذارد. به طور تئوریک پیشنهاد شده است که سه مکانیسم اصلی هومورال، عصبی و سیستمیک در تعامل با یکدیگر اثرات حفاظتی خود را از یک ارگان دور دست به ارگان هدف اعمال می‌کنند. مطابق با این فرضیه دو مسیر حفاظتی اصلی و متفاوت وجود دارند. مسیر اول، مکانیسم‌های ارتباطی است که موجب برقراری ارتباط بین ارگان دور دست با ارگان هدف می‌شوند (از قبیل مسیرهای هومورال، عصبی و مکانیسم‌های سیستمیک) [۶]. مسیر دوم، انتقال سیگنال و مکانیسم‌های مؤثر که عمدتاً اجزای ملکولی، درون سلولی و اجزای مربوط به کانال‌های یونی می‌باشند [۶]. در مجموع به نظر می‌رسد که مسیرهای بیوشیمیایی و انتقال سیگنال در کلیه تکنیک‌های

دو استراتژی IPoC موضعی و IPeC دور دست را با یکدیگر در مدل حیوانی ترکیب نموده و نشان دادند که ترکیب این دو روش از طریق بیشتر فعال نمودن مسیر SAFE، سبب حفاظت بیشتری از قلب در مقایسه با هر یک از این استراتژی‌ها به تنهایی می‌گردد [۲۹].

در مقابل در تعدادی از مطالعات، با استفاده از این روش‌ها، اثرات حفاظتی مشهودی بر ارگان‌ها گزارش نشده است. Kim و همکاران در سال ۲۰۱۲، دو استراتژی IPC دور دست و IPoC دور دست را در بیمارانی که تحت عمل جراحی دریچه قلب قرار گرفتند، بررسی نمودند [۳۰]. آن‌ها گزارش کردند که استفاده از این دو تکنیک، اثرات حفاظتی مشهودی بر ریه اعمال نکرد [۳۰]. به نظر می‌رسد که نوع و ترکیب استراتژی‌های مورد نظر در مطالعات، تعداد و مدت زمان سیکل‌های شرطی سازی و همچنین ارگانی که شرطی سازی دور دست در آن انجام می‌گیرد، همگی در تعیین اثرات حفاظتی این تکنیک‌ها نقش مؤثری ایفا می‌کنند. بنابراین مطالعات بیشتری به منظور دستیابی به تکنیک‌های ترکیبی مؤثر بر ارگان‌ها مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

پدیده ایسکمیک-پرفیوژن مجدد به عنوان یک مشکل اساسی در بالین مطرح است و کاهش درجات آسیب ناشی از آن از اهمیت بسیاری برخوردار است. تکنیک شرطی سازی ایسکمیک روشی ساده، کم هزینه و غیرتهاجمی به منظور حفاظت از ارگان‌ها در مقابل آسیب‌هایی از این قبیل می‌باشد. در IPC، دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک و پرفیوژن مجدد قبل از ایسکمیک در ارگان هدف القا می‌شود. مطالعات زیادی در رابطه با اثرات حفاظتی IPC در حیوانات و انسان‌ها انجام گرفته است اما استفاده از این روش در بالین محدود به مواردی است که شروع دوره ایسکمیک قابل پیش‌بینی باشد و در مواقع فوریتی از قبیل سکته قلبی، سکته مغزی و انسداد عروق اصلی نمی‌توان از این تکنیک استفاده نمود. بنابراین استفاده از سایر تکنیک‌ها از قبیل IPoC به منظور فراهم نمودن حفاظت از ارگان‌ها در حوادث غیرقابل پیش‌بینی ضروری به نظر می‌رسد. در IPoC، دوره‌های کوتاه مدت ایسکمیک و پرفیوژن مجدد در شروع دوره پرفیوژن مجدد در ارگان هدف القا می‌شود. از معایب هر دو تکنیک IPC و IPoC می‌توان به طولانی شدن

تکنیک‌های شرطی سازی مسیر RISK و SAFE با مکانیسمی ناشناخته فعال می‌شوند. مسیر RISK به ویژه اثرات حفاظتی پروسه‌های متفاوت شرطی سازی را میانجی‌گری می‌کند و به طور قابل توجهی سبب فعال شدن Akt و ERK ۱/۲ در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد [۲۲]. مسیر SAFE با فعال شدن مسیر JAK-STAT همراه است. نقطه همگرایی این دو مسیر مهار باز شدن کانال‌های mPTP میتوکندریایی است و بدین وسیله اثرات حفاظتی این تکنیک بر ارگان‌ها اعمال می‌شود [۶].

اثر IPeC بر عملکرد کلیه در آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمیک-پرفیوژن مجدد

در مطالعه Sedaghat و همکاران در سال ۲۰۱۳ استفاده از IPeC دور دست همزمان با القاء آسیب ایسکمیک-پرفیوژن مجدد در کلیه موش صحرایی سبب نزدیک شدن مقادیر اوره و کراتینین سرم به مقادیر گروه کنترل گردید [۲۶].

کاربرد IPeC در کلینیک

منابع اندکی در رابطه با بررسی اثرات IPeC در بالین موجود است. Li و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان دادند که IPeC سبب کاهش آسیب میوکارد به دنبال جراحی تعویض دریچه قلب می‌گردد [۲۷]. در مقابل، Pico و همکاران در سال ۲۰۱۶، با بررسی این تکنیک در بیماران مبتلا به سکته مغزی در فاز حاد ایسکمیک مغز، هیچ‌گونه اثر مثبتی از این روش بر اندازه ناحیه انفارکته مغز پس از ۲۴ ساعت گزارش نکردند [۲۸].

شرطی سازی ترکیبی

در سال‌های اخیر، محققان از ترکیب دو تکنیک شرطی سازی ایسکمیک با یکدیگر در مدل‌های حیوانی و کلینیک، به استراتژی شرطی سازی ترکیبی (Combined conditioning) دست یافته‌اند. نتایج متناقضی از این مطالعات حاصل شده است. تعدادی از محققان معتقد هستند که ترکیب این روش‌ها سبب حفاظت بیشتری در ارگان‌ها در مقایسه با استفاده از این تکنیک‌ها به تنهایی می‌گردد. برای مثال Tamareille و همکاران در سال ۲۰۱۱

استراتژی امیدبخش و کاربردی برای حفاظت از ارگان‌ها از جمله کلیه استفاده نمود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران قدردانی می‌شود.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

هر سه نویسنده به طور یکسان در ایده‌پردازی و نگارش مقاله سهیم بوده‌اند.

فهرست منابع

- [1] Liu Z, Gong R, Remote Ischemic Preconditioning for Kidney Protection: GSK3 β -Centric Insights Into the Mechanism of Action. *Am J Kidney Dis* 66 (2015) 846-856.
- [2] Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H, Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 70 (1960) 68-78.
- [3] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74 (1986) 1124-1136.
- [4] Silachev DN, Plotnikov EY, Pevzner IB, Zorova LD, Babenko VA, Zorov SD, Popkov VA, Jankauskas SS, Zinchenko VP, Sukhikh GT, Zorov DB, The mitochondrion as a key regulator of ischaemic tolerance and injury. *Heart Lung Cir* 23 (2014) 897-904.
- [5] McCafferty K, Byrne C, Yaqoob MM, Ischaemic conditioning strategies for the nephrologist: a promise lost in translation? *Nephrol Dial Transplant* 29 (2014) 1827-1840.
- [6] Szijártó A, Czigány Z, Turóczy Z, Harsányi L, Remote ischemic preconditioning—a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review. *J Surg Res* 178 (2012) 797-806.
- [7] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P, Regional ischemic preconditioning protects remote virgin myocardium from subsequent

فرایند جراحی اشاره کرد. از معایب دیگر این تکنیک‌ها پارگی پلاک‌های آترواسکلروتیک در صورت حضور این پلاک‌ها در عروق است. استفاده از IPEC سبب افزایش زمان جراحی نمی‌شود و به علاوه می‌توان از آن در موارد غیرقابل پیش‌بینی بهره برد. اما مشکل اینجاست که کارایی این تکنیک‌ها کمتر در بالین بررسی شده است و نتایج متناقضی از آن‌ها گزارش شده است که به نظر می‌رسد الگوی مورد استفاده برای ایجاد شرطی سازی، در ایجاد نتایج متضاد مؤثر باشد. هم اکنون علیرغم مطالعات متعدد در رابطه با تکنیک‌های شرطی سازی، همچنان سؤالات زیادی درباره تعداد و مدت زمان سیکل‌های شرطی سازی ایسکمیک به منظور به حداکثر رساندن اثرات حفاظتی آن و همچنین شناخت مکانیسم‌های زیربنایی این روش‌ها وجود دارد. با انجام مطالعات بیشتر در سال‌های آتی، می‌توان انواع تکنیک‌های شرطی سازی ایسکمیک را با در نظر گرفتن مزایا و معایب آن به عنوان یک

- sustained coronary occlusion. *Circulation* 87 (1993) 893-899.
- [8] Ahghari P, Kadkhodae M, Seifi B, Ranjbaran M, Sedaghat Z, Shams S, Reduction of hemorrhagic shock-induced acute kidney injury by lower limb ischemic preconditioning in rats. *Physiol Pharmacol* 19 (2015) 31-37.
- [9] Wever KE, Menting TP, Rovers M, Van Der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, Ritskes-Hoitinga M, Hooijmans CR, Warlé M, Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 7 (2012) e32296.
- [10] Yoon YE, Lee KS, Choi KH, Kim KH, Yang SC, Han WK, Preconditioning strategies for kidney ischemia reperfusion injury: implications of the "time-window" in remote ischemic preconditioning. *PLoS One* 10 (2015) e0124130.
- [11] Hausenloy DJ, Yellon DM, Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 79 (2008) 377-386.
- [12] Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, Wolf B, Goebel U, Schwer CI, Rosenberger P, Haeberle H, Görllich D, Kellum JA, Meersch M, Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 313 (2015) 2133-2141.
- [13] Hu J, Liu S, Jia P, Xu X, Song N, Zhang T, Chen R, Ding X, Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a

- systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 20 (2016) 1-12.
- [14] Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang N-P, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 54 (2003) H579-H588.
- [15] Zhang WL, Zhao YL, Liu XM, Chen J, Zhang D, Protective role of mitochondrial K-ATP channel and mitochondrial membrane transport pore in rat kidney ischemic postconditioning. *Chin Med J (Engl)* 124 (2011) 2191-2195.
- [16] Vinten-Johansen J, Shi W, The science and clinical translation of remote postconditioning. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 14 (2013) 206-213.
- [17] van den Akker EK, Manintveld OC, Hesselink DA, de Bruin RW, IJzermans JN, Dor FJ, Protection against renal ischemia-reperfusion injury by ischemic postconditioning. *Transplantation* 95 (2013) 1299-1305.
- [18] Eldaif SM, Deneve JA, Wang NP, Jiang R, Mosunjac M, Mutrie CJ, Guyton RA, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J, Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury by postconditioning involves adenosine receptor and protein kinase C activation. *Transpl Int* 23 (2010) 217-226.
- [19] van den Akker EK, Hesselink DA, Manintveld OC, Lafranca JA, de Bruin RW, Weimar W, IJzermans JN, Dor FJ, Ischemic postconditioning in human DCD kidney transplantation is feasible and appears safe. *Transpl Int* 27 (2014) 226-234.
- [20] Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, Karageorgiou S, Avramides D, Toutouzas K, Hahalis G, Pyrgakis V, Manolis AS, Alexopoulos D, Stefanadis C, Cleman MW, Renoprotective effect of remote ischemic postconditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 61 (2013) 1949-1955.
- [21] Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, Shimizu M, Li J, Cheung M, White PA, Kristiansen SB, Sorensen K, Dzavik V, Redington AN, Kharbanda RK, Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292 (2007) H1883-H890.
- [22] Xin P, Zhu W, Li J, Ma S, Wang L, Liu M, , Li J, Wei M, Redington AN, Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298 (2010) H1819-H1831.
- [23] Tsubota H, Marui A, Esaki J, Bir SC, Ikeda T, Sakata R, Remote postconditioning may attenuate ischaemia-reperfusion injury in the murine hindlimb through adenosine receptor activation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 40 (2010) 804-809.
- [24] Hausenloy DJ, Iliodromitis EK, Andreadou I, Papalois A, Gritsopoulos G, Anastasiou-Nana M, Kremastinos DT, Yellon DM, Investigating the signal transduction pathways underlying remote ischemic conditioning in the porcine heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 26 (2012) 87-93.
- [25] Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD, Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94 (1996) 2193-2200.
- [26] Sedaghat Z, Kadkhodae M, Seifi B, Salehi E, Najafi A, Dargahi L, Remote per-conditioning reduces oxidative stress, downregulates cyclooxygenase-2 expression and attenuates ischaemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40 (2013) 97-103.
- [27] Li L, Luo W, Huang L, Zhang W, Gao Y, Jiang H, Zhang C, Long L, Chen S, Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 164 (2010) e21-26.
- [28] Pico F, Rosso C, Meseguer E, Chadenat ML, Cattenoy A, Aegerter P, Deltour S, Yeung J, Hosseini H, Lambert Y, Smadja D, Samson Y, Amarenco P, A multicenter, randomized trial on neuroprotection with remote ischemic preconditioning during acute ischemic stroke: the remote ischemic conditioning in acute brain infarction study protocol. *Int J Stroke* 11 (2016) 938-943.
- [29] Tamarelle S, Mateus V, Ghaboura N, Jeanneteau J, Croué A, Henrion D, Prunier F, RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning. *Basic Res Cardiol* 106 (2011) 1329-1339.
- [30] Kim J-C, Shim J-K, Lee S, Yoo Y-C, Yang S-Y, Kwak Y-L, Effect of combined remote ischemic preconditioning and postconditioning on pulmonary function in valvular heart surgery. *CHEST Journal* 142 (2012) 467-475.

Review article

**Ischemic conditioning strategies for kidneys protection:
From experimental findings to clinical application**

Mina Ranjbaran, Mehri Kadkhodae* , Behjat Seifi

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 12 December 2016

Accepted: 14 July 2017

Abstract

Prevention of acute kidney injury (AKI) in high-risk patients following medical interventions is one of the most frequent challenges in clinical situations. Ischemia-reperfusion injury is known to be a major cause of AKI in human. So far, many studies have been performed on ischemia-reperfusion- induced AKI to develop interventions that may prevent or minimize this type of injury. Ischemic conditioning strategies are one of the most potent of these methods which comprise local and remote ischemic pre-conditioning, local and remote ischemic post-conditioning and remote ischemic per-conditioning. These simple and easily applicable techniques result in protection against ischemia-reperfusion injury in many organs including the kidneys by relatively unknown mechanisms. In this review, we discuss about the role of ischemic conditioning strategies in reducing kidney damage following ischemia-reperfusion injury.

Keywords: Acute kidney injury, Ischemic conditioning, Ischemia-reperfusion injury**Please cite this article as follows:**

Ranjbaran M, Kadkhodae M, Seifi B, Ischemic conditioning strategies for kidneys protection: From experimental findings to clinical application. *Iran J Physiol Pharmacol* 2 (2018) 214-225.

*Corresponding author e-mail: kadkhodm@tums.ac.ir
Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>
E-mail: ijpp@phypha.ir