Place of Mitochondrial Potassium-ATP Channels in The Mechanism of Effect of Ischemic Conditionings

İskemik Koşullanmalar Etki Mekanizmasında Mitokondriyal Potasyum-ATP Kanallarının Yeri

Koşullanmalar ve MitoKATP Kanalları

Conditionings and MitoKATP Channels

İlker Şengül[1], Demet Şengül[2]

[1]Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Giresun, Türkiye.

[2]Patoloji Bölümü, Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi, Giresun, Türkiye.

Özet

Deneysel olarak gerçekleştirilen iskemiden "hemen önce" uygulanan kısa süreli tekrarlayan iskemi-reperfüzyon epizodları iskemik önkoşullanma, "hemen sonra" uygulananlar ise sonradan koşullanma olarak adlandırılmış ve bu güçlü endojen mekanizmaların dokuyu iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri bugüne dek birçok organda, birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bugüne dek kalp cerrahisinden organ transplantasyonuna kullanım alanı bulan bu fenomenlerle ilgili birçok etki mekanizması ileri sürülse de mitokondriyal potasyum ATP kanalları önemini koruyagelmiştir.

Anahtar Kelimeler

İskemi; Reperfüzyon; İskemik Ön Koşullanma; Sonradan Koşullanma; Mitokondriyal KATP Kanalı.

Abstract

Ischemia-reperfusion episodes in a short interval "just before" ischemia performed experimentally have been called preconditioning, where as "just after" ischemia have been called postconditioning and tissue protective effects of these endogenous mechanisms have been shown in various organs via various studies. Although multipl mechanisms have been being propounded about these phenomenons which have been found area of usage from hearth surgery to organ transplantation, mitochondrial potassium ATP-channels have been maintaining its importance.

Keywords

Ischemia; Reperfusion; Ischemic Preconditioning; Postconditioning; Mitochondrial KATP Channel.

DOI: 10.4328/JCAM.572 Received: 04.01.2011 Accepted: 13.02.2011 Published Online: 01.07.2012 J Clin Anal Med 2012;3(3):371-374

Corresponding Author: İlker Şengül, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Giresun, Türkiye.

Phone: +904542140369 GSM: +905308850050 Fax: +904542140247 E-mail: dr.ilker52@mynet.com ve ilker.sengul@giresun.edu.tr

Giriş

Murray ve arkadaşları;[1] daha önceki, kısa süreli iskemi ataklarının, adenin nükleotidlerinin tüketimini artıracağı ve tekrarlayan iskemi ataklarının kümülatif etki gösterip dokuda metabolik ve fonksiyonel bozukluklar oluşturarak ölümcül hasara neden olacağı düşüncesinin aksine, risk altındaki miyokarda her biri 5 dakikalık reperfüzyon ile 4 siklus halinde 5'er dakikalık koroner arter oklüzyonu yaparak, takip eden daha uzun süreli (40 dakikalık) koroner arter oklüzyonu sonunda, infarkt büyüklüğünde % 75 azalma olabileceğini ilk kez 1986'da göstermişlerdir. Murray grubunun[1] iskemik önkoşullanmayı (İÖ'yü) tanımlamalarından bu yana, bu güçlü endojen koruyucu stratejinin mekanizmalarıyla ilgili çok detaylı bilgiler elde edilmiştir.

İlk kez 2003'te Vinten-Johansen grubu[2] tarafından çalışılan ve İÖ'ye benzer bir rejimle; maruz kalınan iskemiden "hemen önce" yerine, "hemen sonra" kısa süreli tekrarlayan iskemi-reperfüzyon (I/R) epizodlarının uygulanmasıyla yaratılan, yine güçlü bir endojen mekanizma olan bu fenomen son yıllarda "sonradan-koşullanma (SK)" olarak adlandırılmış ve çalışılmıştır.

İÖ için her ne kadar değişik mekanizmalar sorumlu tutulsa da hem erken hem de geç korumada, son etkileyici olarak görev aldığı düşünülen potasyum-ATP (K[ATP]) kanal aktivasyonunun gerekliliğine işaret edilmiştir.[3] İntrasellüler ATP konsantrasyonu düştüğünde, K(ATP) kanalları açılarak potasyum çıkışına izin vermekte, bu ise aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak, kalsiyum (Ca^{+2}) girişini azaltmaktadır. Bunun sonucundaki enerji korunmasının, iskemiye sekonder ozmotik şişmeyi azalttığı rapor edilmiştir.[4]

SK' nın şu zamana kadar ileri sürülen mekanizmaları içinde; internal mitokondrial membrandaki Ca^{+2} etkili-mitokondriyal permeabilite transizyon porunun (mPTP= mitochondrial permeability transition pore) açılmasının geciktirilmesi;[5,6] RISK yolu (Reperfusion injury salvage kinase pathway), özellikle de PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase pathway)_Akt yolu[7–9] ve guanilil siklaz aktivasyonu;[10] protein kinaz C (PKC), protein kinaz B,[7] mitokondriyal ATP-bağımlı potasyum (mitoKATP) kanalları,[11] mitokondrinin, peroksit üretiminin ve asıl intraselüler nonenzimatik ajan olan glutatyonun azaltmasının önlenmesi,[12] adenozin,[7] reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi ve hücre içi kalsiyum aşırı birikiminin inhibisyonu,[13] K-ATP kanal aktivasyonu,[14] apoptotik nekrotik ve otofajik kardiyomiyositik hücre ölümünün önlenmesi[15] olup, bu mekanizmalar yoluyla özellikle reperfüzyonun ilk dakikalarında, nötrofil birikiminde ve endotel disfonksiyonunda azalma, oksidatif stres, apoptotik hücre ölümü, mitokondriyal Ca^{+2} birikimi, ozmotik gradiyent ve hücre şişmesi[16] [Şekil 1], sodyum – hidrojen pompa aktivasyonu,[17] yükünün indüklediği miyokard kontraksiyonu,[18,19] yer almaktadır. Bununla birlikte her iki koşullanma fenomeninin mekanizması henüz kesinlik kazanmış değildir.

İskemik önkoşullanma ve mitokondriyal K(ATP) kanalları

Reperfüzyon hasarı; birçok hücre tipini, oksidan madde üretimini, sitokinleri, kemokinleri ve iyonik dishemostazları içeren kompleks bir süreçtir. Bundan dolayı; kalbin sağkalımı, yalnızca kardiyomyositlerin değil, vasküler endotel hücreleri de içeren birçok hücre tipinin sağkalımını gerektirmektedir. Benzer şekilde; kalbin sağkalımı, yalnızca bir tek yola (pathway) değil, birçok biyokimyasal / moleküler yola, etkileyiciye (mPTP, K[ATP] kanalları) ve oyuncuya (oksidanlar, sitokinler, komplemanlar) bağımlıdır.[20]

MitoKATP kanalları, internal mitokondriyal membranda yerleşiktir ve birçok dokunun mitokondriyal fonksiyonunu düzenler. Yoğun araştırmalara rağmen mitoKATP' nin kimliği henüz tam olarak aydınlanamamıştır.[21] MitoKATP kanalları; "İÖ", "Ca^{+2}' a bağlı İÖ" ve "K kanal açıcılarına bağlı önkoşullanma" da merkezi rol üstlenmektedir. Önkoşullanma fazı sırasında mitoKATP aktive olur ve ayrıca, iskemik faz sırasında da önemli rol oynar. İÖ'de mitoKATP'nin rolü serbest oksijen radikalleri ROT'un mitokondriyal üretimini artırmakta, ROT'un ise kardiyak koruyucu sinyal yollarında kinazları aktive etmekte olduğu bildirilmiştir.[22] Samavati ve ark.[23] K(ATP) kanallarının açılmasıyla ortaya çıkan ROT' un; hücre ömrünü, proliferasyonunu ve diferansiyonunu yönlendiren anahtar regülatör proteinler olan extrasellüler sinyalle, regüle kinazları (ERK= Ekstrasellüler sinyal regüle kinaz) tetiklediğini göstermiştir.

İskemi sırasındaki ROT, mPTP aktivasyonunu tetikleyip, mitokondriyal depolarizasyona yol açıp, bir tür hücre ölüm yolağı aracılığıyla reperfüzyon sırasında hücre ölümüne yol açarak, I/R sonrası hücre ölümünde, anahtar rol oynamaktadır.[24] İnternal mitokondriyal membrandaki mPTP açılımı; membran potansiyelinde kollapsa, respiratuvar zincirde çiftleşmemeye, apoptoz veya nekroza neden olabilecek sitokrom C ve diğer proapoptotik faktörlerin akışına neden olmaktadır.[25] MitoKATP kanallarının açılmasının mitokondri tarafından ROT'un üretimini artırabileceği gösterilmiştir.[26] Önkoşullanma sırasında mitoKATP kanallarının açılması ile mitokondriyal ROT'un artışı sözkonusu olmasına rağmen; Zhou ve ark[27] antioksidan enzim aktivitesinde artışın anoksi-reoksijenasyon hasarına karşı korumada sorumlu olabileceğini öne sürmüştür. İskemik kardiyomiyositlerin reoksijenasyonu reperfüzyonda, ROT'ların parçalanması ile birlikte gerçekleşir. İÖ ile veya reperfüzyon sırasında verilen antioksidanlar veya K-kanal açıcılarla ROT parçalanması bloke olduğunda hücrelerin korunduğu bildirilmiştir.[22]

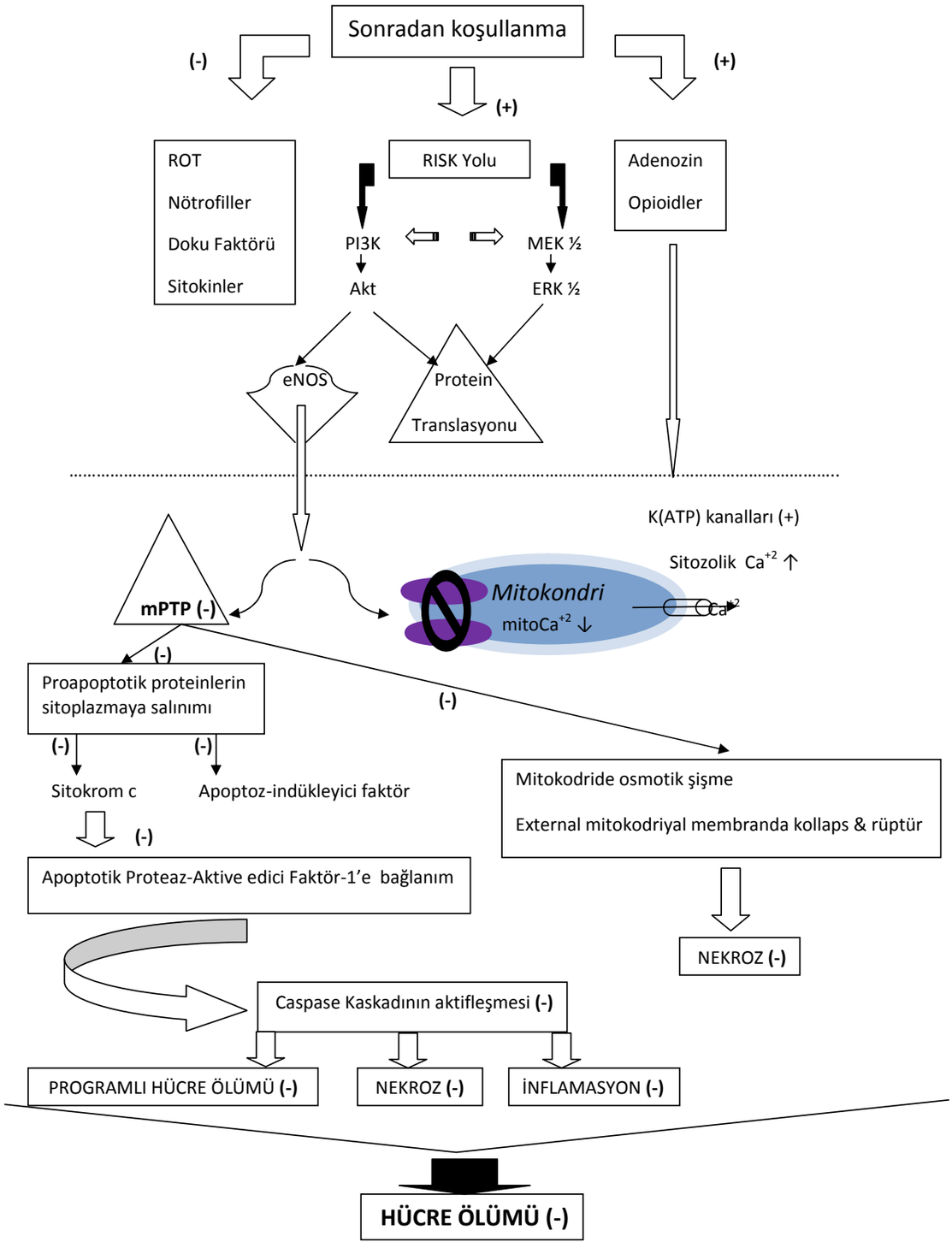
MitoKATP kanallarının açılması, koruyucu yolda, mitokondrial ROT'un artmış üretimi ile sonuçlanabilir. Bu korumanın, bir antioksidan olan N-2 merraptopropionyl glisin veya bir serbest radikal temizleyicisi olan dimethylthioürea ile ortadan kaldırılabileceği bildirilmiştir.[28] P-1075 selektif bir sarkolemmal K(ATP) kanal açıcısı değildir ama, mitoKATP kanalı üzerinde önemli potent etkileri vardır ve tavşan kalbinde infarkt boyutunu küçülterek kalp koruyucu etkisini gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Bu yanıtı tetiklemede önemli bir unsur, yine ROT'dur.[29] Sevoflurane nedenli kalp korumasında; PKC, mitoKATP kanalları ve ROT aktif rol alırlar. Sevoflurane ROT'u, PKC aktivasyonu ve mitoKATP kanalları açılmadan, bağımsız olarak da indükleyebilir.[30] Ayrıca, Kaneda ve ark.,[31] seksen Gine domuzu kalbinde yaptıkları çalışmada, ethonolün indüklediği kardiyak İÖ'nün, PKC, mitoKATP kanalları ve nitrik oksit sentetaz modülasyonu yoluyla gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Sonradan-koşullanma ve mitokondriyal K(ATP)" kanalları

2005 yılında Obal ve ark,[32] seksen rat üzerinde sevofluran yoluyla oluşturdukları koşullanmaların kardiyak koruyucu etkisinde mitoKATP kanallarının rolü üzerinde çalışmış ve kanalların -daha önce bilinen- İÖ'de etkisinin yanında, SK'da da etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine 2007'de, SK'nın kalp koruyucu etkisini kappa-Opioid reseptörleri ve mitoKATP kanalları aracılığıyla gerçekleştirebileceği ileri sürülmüştür.[33]

Kim ve ark.,[34] domuz pulmoner arteriyal endotelyal hücre kültürlerini –iskemiye benzer bir durum olarak- oksijen-glukoz yoksunluğuna maruz bırakmışlardır. Daha sonra, solunum anesteziği olan izofluran ve desfluranı, erken reperfüzyonu taklit eden dönemde uygulamış ve izofluran SK'sının etki mekanizmasının mitoKATP kanalları ve PKC aracılığı ile gerçekleşebileceğini öne atmışlardır.

Son zamanlarda Bein ve ark.[35] iskemi sonrası oluşan reperfüzyonun yarattığı hasardan ilgili organın korunması anlamında olan SK'nın



Şekil 1. Sonradan koşullanmanın olası mekanizmalarını ve bu mekanizmalar aracılığıyla, hücre ölümünün ne şekilde önüne geçilebileceğini son çalışmalar ışığında özetleyen basit bir şematik diyagramdır. ROT, sitokinler, nötrofiller ve doku faktörü gibi proinflamatuar uyaranların inhibisyonu, inflamatuar ve oksidan yanıtları azaltabilir. Adenozin, nitrik oksit ve opioid gibi endojen faktörlerin SK tarafından korunması, alt mekanizmaları tetikleyebilir. PI3K ve ERK1/2 aktivasyonu sonucunda eNOS aracılığı ile K(ATP) kanalları açılır ve mPTP kapanır. mPTP açılımının engellenmesi ile mitokonri dışına Ca+2 çıkışı olarak mitoCa+2 azalır ve osmotik şişmenin yanı sıra dış mitokondriyal membrandaki kollaps ve rüptürün, dolayısıyla hücre nekrozunun önüne geçilmiş olur. mPTP'nin kapanışı ile ayrıca proapoptotik proteinlerin sitoplazmaya salınımı engellenir. Bu sayede sitokrom c'nin, apoptotik Proteaz-Aktive edici Faktör-1'e bağlanması inhibe edilerek, caspase kaskadının aktifleşmesinin de önüne geçilmiş olur. Bu da apoptoz, nekroz ve inflamasyonu azalttığından, sonuç olarak hücre ölümü inhibe edilmiş olur.

(ROT: Reaktif oksijen türleri, PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase, ERK ½: Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz kaskadı, eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentetaz, mPTP: Mitokondriyal permeabilite transizyon poru, mitoCa+2: Mitokondriyal kalsiyum, RISK: Reperfusion injury salvage kinase, MEK ½: Mitojen-aktive protein kinaz kaskadı, Caspase kaskadı: Cysteine-dependent aspartate-directed proteases kaskadı.)

mekanizmasında anahtar etkileyici olarak, mitoKATP kanalları üzerinde durmuştur. Yine iki ay önce Sumi ve ark.[36] Japonya'da granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) üzerinde çalışmışlardır. GCSF'ün miyokard enfarktüsü sonrasında, kardiyak fonksiyonları artırıcı etkisi bildirilmiştir. Bununla birlikte GCSF'ün infarkt sonrası akut etkisinin, SK'daki sinyalizasyon yolakları ile aynı yolları kullanıp kullanmadığı hala netlik kazanmamıştır. Bu araştırmanın sonucunda reperfüzyon sonrası GCSF uygulanmasının miyokard infarkt alanını, PI3K-Akt,[7] ekstrasellüler sinyal regüle kinaz kaskad (ERK) ve hedefleri endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS), p70S6 kinaz, GSK3β ve mitoKATP kanalları aktivasyonu aracılığı ile azalttığı gösterilmiştir.[36]

Sonuç

Özet olarak; ilk defa kalpte çalışılan[2] ve daha sonra karaciğer,[37,38] beyin,[17,39,40] böbrek,[41,42] iskelet kası,[43,44] deri flebi[45,46] ve ince barsak[47,48] ve mide mukozası[49,50] gibi birçok organda araştırılıp, birçok çalışmada da hücre/doku koruyuculuları gösterilmiş olan ve kateter-bazlı reperfüzyon,[51,52] kalp cerrahisi[52,53] ve organ transplantasyonu[54-56] gibi önemli ve ilgili organlarda gittikçe yaygınlaşan bir kullanım alanı bulan İÖ ve SK'nın mekanizmaları ile ilgili bugüne dek birçok etken öne sürülmüştür. MitoKATP kanallarının da temel ve önemli mekanizmalardan biri olma olasılığı üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte; mekanizmalar ve etkinlikleri ile ilgili daha ileri, multidisipliner, deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Mekanizmalar aydınlandıkça, bu fenomenlerin, medikal ve cerrahi kullanım stratejilerinin optimal düzeye ulaşabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.
2. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion:comparison with ischemic preconditioning. Am J Physiol 2003;285:H579-88.
3. Mei DA, Elliott GT, Gross GJ. KATP channels mediate late preconditioning against infarction produced by monophosphoryl lipid A. Am J Physiol 1996;271:H2723-9.
4. Harun E, Dursun D, Ender S. İskemik önkoşullanma. Anadolu Kardiyol Derg 2003;3,144-149.
5. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. Circulation 2005;111:194-7.
6. Yao Y, Li L, Li L, Gao C, Shi C. Sevoflurane postconditioning protects chronically-infarcted rat hearts against ischemia-reperfusion injury by activation of pro-survival kinases and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening upon reperfusion. Biol Pharm Bull 2009;32:1854-61.
7. Şengül İ, Şengül D. İskemik önkoşullanma ve sonradan koşullanma mekanizmalarından ikisi: İntraselüler sinyalizasyon ve adenozin. Cumhuriyet Tıp Derg 2010;32:127-31.
8. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM. Postconditioning: a form of "modified reperfüsion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway. Circ Res 2004;95:230-2.
9. Bopassa JC, Ferrera R, Gateau-Roesch O, Couture –Lepetit E, Ovize M. PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. Cardiovasc Res 2006;69:178-85.
10. Yang XM, Philipp S, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning's protection is not depended on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanyl cyclase activation. Basic Res Cardiol 2005;100:57-63.
11. Yang X-M, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Doney JM, Cohen MV. Multiple brief coronary occlusions during early reperfusion protects rabbit hearts by targeting cell signal pathways. J Am Coll 2004;44:1103-10.
12. Serviddio G, Venosa N.D, Fedrici A, D'Agostino D, Rollo T, Prigigallo F, Altomare E, Fiore T, Vendemiale G. Brief hypoxia before normoxic reperfusion(postconditioning) protects the heart against ischemia-reperfusion injury by preventing mitochondria peroxyde production and glutathione depletion. FASEB J 2005;19,354-61.
13. Sun YH, Wang NP, Kerendi F, Halkos ME, Kin H, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao ZQ. Hypoxic postconditioning reduce cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracelular Ca^{+2} overload. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;4,1900-8.
14. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlak W. The influence of mitochondrial K-ATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. Anesth Analg 2005;101:1252-60.
15. Dosenko NE, Nagibin VS, Tumanovskaya LV, Moibenko AA, Vaage J. Postconditioning prevents apoptotic necrotic and autophagic cell death in culture. Fiziol Zh 2005;51:12-7.
16. Moon JG, Lim HC, Gye MR, Oh JS, Park JW. Postconditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap. Microsurgery 2008;28:531-7.
17. Xing B, Chen H, Zhang M, Zhao D, Jiang R, Liu X, Zhang S. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. Stroke 2008; 39:2362-9.
18. Serviddio G, Romano AD, Gesualdo L, Tamborra R, Di Palma AM, Rollo T, Altomare E, Vendemiale G. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1504-12.
19. Santos CH, Gomes OM, Pontes JC, Miiji LN, Bispo MA. The ischemic preconditioning and postconditioning effect on the intestinal mucosa of rats undergoing mesenteric ischemia/reperfusion procedure. Acta Cir Bras 2008; 23: 22-8.
20. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, Kin H, Halkos ME, Kerendi F. Postconditioning Anew link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. Basic Res Cardiol 2005;100:295-310.
21. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection. J Alzheimers Dis 2010;20 Suppl 2:S475-85.
22. Downey JM, Cohen MV. Arguments is favor of protein kinase C playing an important role in ischemic preconditioning. Basic Res Cardiol 1997;92:suppl 2,37-9.
23. Samavati L, Monick MM, Sanlioglu S, Buettner GR, Oberley LW, Hunninghake GW. Mitochondrial KATP channel openers activate the ERK kinase by an oxidant-dependent mechanism. Am J Physiol Cell Physiol 2002;283:C-273-81.
24. Loor G, Kondapalli J, Iwase H, Chandel NS, Waypa GB, Guzy RD, Vanden Hoek TL, Schumacker PT. Mitochondrial oxidant stress triggers cell death in simulated ischemia-reperfusion. Biochim Biophys Acta 2010 Dec 22. [Epub ahead of print]
25. Bernardi P, Petronilli V. The permeability transition pore as a mitochondrial calcium release channel: a critical appraisal. J Bioenerg Biomembr 1996;28:131-8.
26. Carroll R, Gant VA, Yellon DM, Mitochondrial KATP channel opening protects a human atrial-derived cell line by a mechanism involving free radical generation. Cardiovasc Res 2001;51:691-700.
27. Zhou X, Zhai X, Ashraf M. Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to second window of protection by endogenous antioxidant enzyme in myocytes. Circulation 1996;93:1177-84.
28. Das B, Sarkar C. Cardiomyocyte mitochondrial KATP channels participate in the antiarrhythmic and antiinfarct effects of KATP activators during ischemia and reperfusion in an intact anesthetized rabbit model. Pol J Pharmacol. 2003;55:771-86.
29. Gross GJ. Selective ATP-sensitive potassium channel openers:fact of fiction. J Mol Cel Cardiol 2003;35:1035-42.
30. de Ruijter W, Musters RJ, Boer C, Stienen GJ, Simonides WS, de Lange JJ. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K(+)(ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. Anesth Analg 2003;97:1370-6.
31. Kaneda K, Miyamae M, Sugioka S, Okusa C, Inamura Y, Domae N, Kotani J, Figueredo VM. Sevoflurane enhances ethanol-induced cardiac preconditioning through modulation of protein kinase C, mitochondrial KATP channels, and nitric oxide synthase, in guinea pig hearts.Anesth Analg 2008;106:9-16.
32. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Scharbatke H, Preckel B, Schlack W. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. Anesth Analg 2005;101:1252-60.
33. Wang J, Gao Q, Shen J, Ye TM, Xia Q. [Kappa-opioid receptor mediates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2007;36:41-7.
34. Kim JA, Li L, Zuo Z. Isoflurane induces a postconditioning effect on bovine pulmonary arterial endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. Eur J Pharmacol 2009;615:144-9.
35. Bein B, Meybohm P. [Organ protection by conditioning]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010;45:254-61.
36. Sumi S, Kobayashi H, Yasuda S, Iwasa M, Yamaki T, Yamada Y, Ushikoshi H, Hattori A, Aoyama T, Nishigaki K, Takemura G, Minatoguchi S. Postconditioning effect of granulocyte colony-stimulating factor is mediated through activation of risk pathway and opening of the mitochondrial KATP channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;299:H1174-82.
37. Sun K, Liu ZS, Sun Q. Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic postconditioning. World J.Gastroenterl 2004;10:1934-8.
38. Granfeldt A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res 2009;83:234-46.
39. Wang S, Dai ZG, Dong XW, Guo SX, Liu Y, Wang ZP, Zeng YM. Duplicate preconditioning with sevoflurane in vitro improves neuroprotection in rat brain via activating the extracellular signal-regulated protein kinase. Neurosci Bull 2010;26:437-44.
40. Danielisova V, Gottlieb M, Nemethova M, et al. Effects of bradykinin postconditioning on endogenous antioxidant enzyme activity after transient forebrain ischemia in rat. Neurochem Res 2008;33:1057-64.
41. Wang YL, Zhao CX, Jing YL, Zheng HP, Cui GJ, Zhang SS. [The protective effects of ischemic preconditioning on the kidney injury following with ischemia/reperfusion of limbs and the possible mechanisms]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi 2009;25:492-5.
42. Eldaif SM, Deneve JA, Wang NP, et al. Attenuation of renal ischemia-reperfusion injury by postconditioning involves adenosine receptor and protein kinase C activation. Transpl Int 2010;23:217-26.
43. Kamavuako EN, Farina D. Time-dependent effects of pre-conditioning activation on muscle fiber conduction velocity and twitch torque. Muscle Nerve 2010;42:547-55.
44. Park JW, Kang JW, Jeon WJ, et al. Postconditioning protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion injury. Microsurgery 2010;30:223-9.
45. Tatlidede S, McCormack MC, Eberlin KR, Nguyen JT, Randolph MA, Austen WG Jr. A novel murine island skin flap for ischemic preconditioning. J Surg Res 2009;154:112-7.
46. Moon JG, Lim HC, Gye MR, et al. Postconditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap. Microsurgery 2008;28:531-7.
47. Sengul I, Sengul D, Guler O, Hasanoglu A, Urhan MK, Taner AS. Effect of postconditioning on intestinal ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion in rats. 45th Congress of the European Society for Surgical Research (ESSR), Faculty of Medicine, University of Geneva (Centre Médical Universitaire - CMU), Geneva, SWITZERLAND, 9-12 June 2010. Br J Surg 2010;94(S4):71-2.
48. Saeki I, Matsuura T, Hayashida M, Taguchi T. Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine. Pediatr Surg Int 2010 Nov 28.
49. Bobryshev P, Bagaeva T, Filaretova L. Ischemic preconditioning attenuates gastric ischemia-reperfusion injury through involvement of glucocorticoids. Physiol Pharmacol 2009;60:155-60.
50. Du DS, Ma XB, Zhang JF, Zhou XY, Li Y, Zhang YM, Qiao WL. The protective effect of capsaicin receptor-mediated genistein postconditioning on gastric ischemia-reperfusion injury in rats. Dig Dis Sci 2010;55:3070-7.
51. Yang XC, Liu Y, Wang LF, et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2007;19:424-30.
52. Şengül İ, Şengül D. Ischemic preconditioning and postconditioning in cardiovascular surgery. Cumhuriyet Med J 2010;32:365-73.
53. Li B, Chen R, Huang R, et al. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;8:17-21.
54. Yan S, Jin LM, Liu YX, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Outcomes and mechanisms of ischemic preconditioning in liver transplantation. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010;9:346-54.
55. Zeng Z, Huang HF, Chen MQ, Song F, Zhang YJ. Postconditioning prevents ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation. Hepatogastroenterology 2010;57:875-81.
56. Ferencz A, Takács I, Horváth S, Ferencz S, Jávor S, Fekecs T, Shanava K, Balatonyi B, Wéber G. Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation. Transplant Proc 2010;42:2287-9.