

**İskemik Ön Koşullanma ve Sonradan Koşullanma  
Mekanizmalarından Biri Olarak Kalsiyum**

<sup>1</sup> Iker ENGÜL

**Calcium as One of the Mechanisms of Ischemic  
Preconditioning and Postconditioning**

<sup>2</sup> Demet ENGÜL

<sup>1</sup> Giresun Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Genel Cerrahi  
Anabilim Dalı, 28100  
Giresun, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Giresun Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Patoloji Anabilim  
Dalı, 28100 Giresun,  
TÜRKİYE

Submitted/Basın tarihi:  
24.06.2010  
Accepted/Kabul tarihi:  
19.01.2011  
Registration/Kayıt no:  
10 06 123

**Corresponding Address**  
**/Yazışma Adresi:**

Dr. Iker ENGÜL  
Giresun Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Dekanlığı,  
Nizamiye Yerleşkesi, 28100  
Giresun / Türkiye.  
e-posta:  
dr.ilker52@mynet.com

© 2012 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

**ÖZET**

Önceki kısa süreli tekrarlayan iskemi-reperfüzyon dönemlerinin, miyokardiyumu, daha sonraki asıl iskemi-reperfüzyon hasarına karşı daha dirençli hale getirdiği ve koruyucu etkisi olduğu gösterilen endojen fenomen “iskemik ön koşullanma”dan sonra; son yıllarda, benzer bir rejimle, maruz kalınan iskemiden “hemen önce” yerine, “hemen sonra” kısa süreli tekrarlayan iskemi-reperfüzyon epizodlarının uygulanması ile oluşan koruyuculuk ise “sonradan-koşullanma” olarak tanımlanmıştır.

İskemi-reperfüzyona uğramış hasarlı hücrelerdeki ölümcül hasardan ve bunların postiskemik disfonksiyonundan, yüksek  $Ca^{++}$  konsantrasyonu sorumlu tutulmakta ve iskemi-reperfüzyona bağlı hücre disfonksiyonu ve ölümünün asıl nedeni olarak “intraseküller  $Ca^{++}$  yüklenmesi” gösterilmektedir. Bununla birlikte, kısa süreli  $Ca^{++}$  paradoks yükselmesinin dokuyu daha ciddi  $Ca^{++}$  yükselmelerinden koruduğu da bildirilmiştir.

Ö ve SK'nın koruyucu mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, bugüne dek potansiyel birçok mekanizma suçlanmıştır.  $Ca^{++}$ 'un bu mekanizmalar içinde önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** İskemi; Reperfüzyon; İskemi/Reperfüzyon; İskemik ön koşullanma; Sonradan koşullanma; Kalsiyum.

**SUMMARY**

After the endogenous phenomenon of “ischemic preconditioning” in which repetitive brief episodes of ischemia render the myocardium more resistant to subsequent prolonged ischemic insult; in recent years, the protection via a similar regimen of brief episodes of ischemia carried out “just after”, instead of “just before” the maintained ischemia was determined as “postconditioning”.

High levels of  $Ca^{++}$  are blamed for fatal injury of cells that underwent to ischemia-reperfusion and their postischemic dysfunction. Besides, the main reason of cell dysfunction is dependent on ischemia-reperfusion and cell death are stressed on as “intracellular  $Ca^{++}$  overloading”. However; it was showed that, paradoxal elevations of  $Ca^{++}$  levels in a short interval protects the tissue from the more serious elevations of it.

Though the protective mechanisms of ischemic preconditioning and postconditioning are not clearly known yet, lots of the potential mechanisms had been blaming up to date. It is thought that,  $Ca^{++}$  holds an important place in those potential mechanisms.

**Key words:** Ischemia; Reperfusion; Ischemia/Reperfusion; Ischemic Preconditioning; Postconditioning; Calcium.

**GİRİŞ**

Murray ve ark (1) 1986’da önceki kısa süreli tekrarlayan iskemi-reperfüzyon (I/R) dönemlerinin, miyokardiyumu, daha sonraki asıl I/R hasarı (IRH)’na karşı koruyan, güçlü bir endojen mekanizma olan fenomeni, “iskemik ön koşullanma (Ö)” olarak isimlendirilmiştir. Sonrasında ise, Vinten-Johansen grubu (2) tarafından 2003’de, benzer bir rejimle, maruz kalınan iskemiden “hemen önce” yerine, “hemen sonra” kısa süreli tekrarlayan I/R epizodlarının uygulanması çalışılmış olup, yine güçlü bir endojen mekanizma olan bu fenomen “sonradan koşullanma (SK)” olarak adlandırılmıştır.

Ö için her ne kadar deiyok mekanizmalar sorumlu tutulsa da hem erken hem de geç korumada, potasyum-ATP (K[ATP]) kanal aktivasyonunun gerekliliği gösterilmiştir (3, 4). Ö hipotezinde, bu kanalların son etkileyici olarak görev

aldı na dair bulgular vardır. ntraselüler ATP konsantrasyonu dü tü ünde, K(ATP) kanalları açılarak potasyum çıkı na izin vermekte, bu ise aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak, kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) giri ini azaltmaktadır. Bu olay, enerji korunmasını sa lamakta ve iskemi sonucu olu an ozmotik i meyi azaltmaktadır (5). Yine, adozin, bradikinin, lokal agonistler, protein kinaz C (PKC), protein tirozin kinaz, mitojen aktive protein kinaz (MAPK), reaktif oksijen türleri (ROT) (6-12), protein kinaz B (PKB), Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz kaskadı (ERK  $\frac{1}{2}$ ), RISK yolu (Reperfusion injury salvage kinase pathway) da suçlanan mekanizmalar arasındadır (13, 14).

SK'nın koruyucu mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, en sık sorumlu tutulan koruyucu mekanizmalar; internal mitokondrial membrandaki  $Ca^{++}$  etkili-mitokondriyal permeabilite transizyon poru (mPTP)'nun açılmasının geciktirilmesi (15, 16); RISK yolu, özellikle de PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase pathway) -Akt yolu (17-19) ve guanilil siklaz aktivasyonu (20); PKC, PKB (17), ERK  $\frac{1}{2}$ , mitojen-aktive protein kinaz kaskadı  $\frac{1}{2}$  (MEK  $\frac{1}{2}$ ) (21-23), mitokondriyal ATP-ba ımlı potasyum (mitoKATP) kanalları (24), mitokondrinin, peroksit üretiminin ve asıl intraselüler nonenzimatik ajan olan glutatyonun azaltmasının önlenmesi (25), adozin (17), ROT üretimi ve hücre içi kalsiyum a ırı birikiminin inhibisyonu (26), K(ATP) kanal aktivasyonu (27), apoptotik nekrotik ve otofajik kardiyomiyositik hücre ölümünün önlenmesi (28) olup, bu mekanizmalar yoluyla özellikle reperfüzyonun ilk dakikalarında, nötrofil birikiminde ve endotel disfonksiyonunda azalma, oksidatif stres, apoptotik hücre ölümü, mitokondriyal  $Ca^{++}$ (mito $Ca^{++}$ ) birikimi, ozmotik gradiyent ve hücre i mesi (29, ekil 1), sodyum-hidrojen pompa aktivasyonu (30), yükünün indükledi i miyokard kontraksiyonu (31, 32) reperfüzyonun ilk dakikalarında rapor edilenler olmu tur (33).

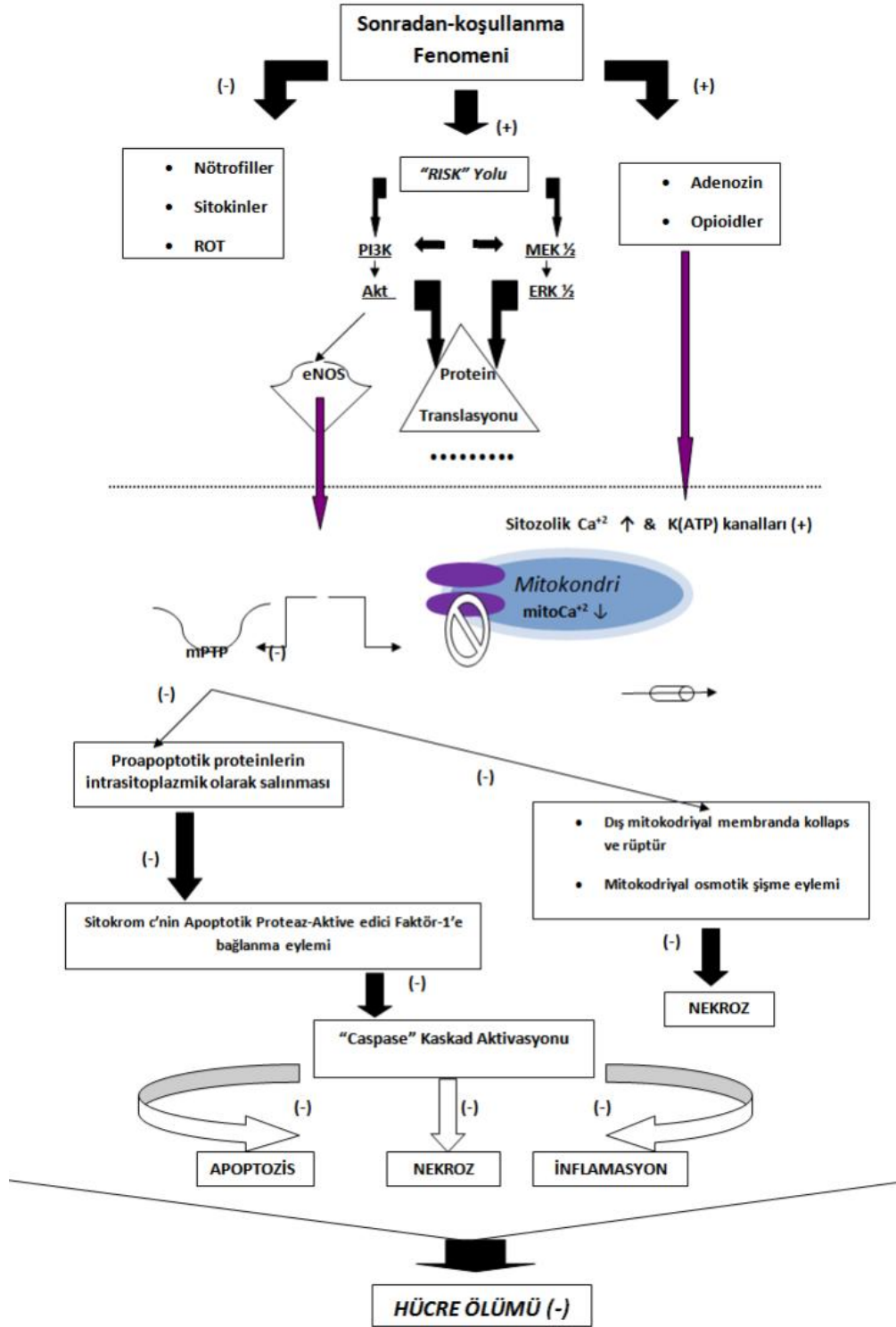
### **Kalsiyum, mPTP ve ko ullanmalar**

I/R hasarının potansiyel mekanizması; doku hipoksisi, reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin olu ması ve inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasını içermektedir (34). Primer iskemik hasar, kan akımındaki azalma ve oksijenin yetersiz da ılımına ba lı olarak, anaerobik metabolizmanın son ürünlerinin ve toksik ürünlerin birikimi sonucu ortaya çıkar. Reperfüzyon hasarında ise, ROT do rudan kendileri etki ederek veya hücrenel antioksidan sistemlerini yetersiz kılarak doku hasarına yol açmaktadır (35).

Li ve ark (36), intestinal iskemi sırasında olu an enerji

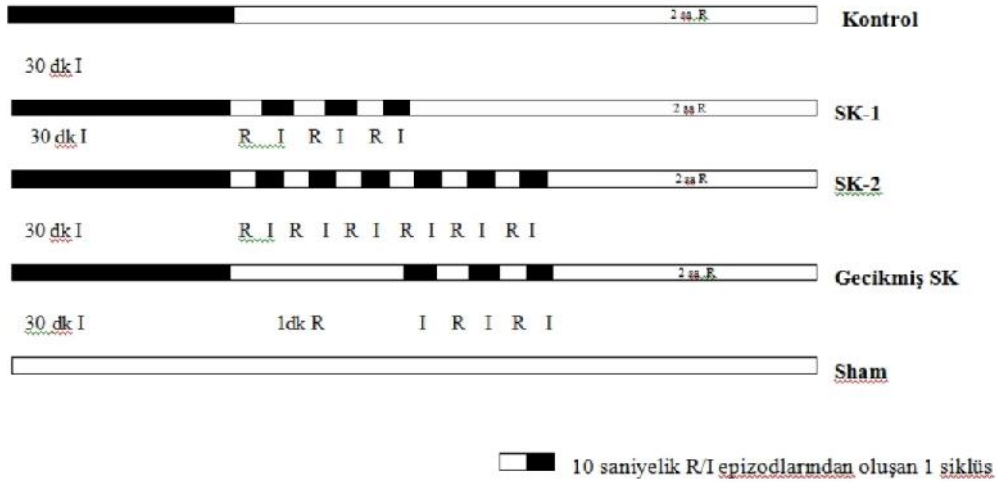
metabolizmasında bozulmaların anaerobik metabolizmayı aç ı a çıkardı ı ve bunun da reperfüzyon sonrası, intestinal mukozal hasarı alevlendirdi ini bildirmi tir. Enerji metabolizmasında yer alan ve IRH ile ili kili olan sitoplazmik akotinat hidrataz, di er adı ile sitrik asit liyaz, adlı bir bir protein saptanmı tir. Bu protein akotinazı sitrik asit veya izositrata parçalamakta, trikarboksilik asit döngüsünde yer almakta ve IRH patogenezinde önemli rol oynamaktadır. I/R tarafından sitoplazmik akotinat hidratazın miktarının azaltıldı ı ve bunun da metabolik aktivitede genel bir bozulmaya ve intestinal mukozal dokuda enerji kaybında azalmaya i aret etti i bildirilmi ve bu çalı mada, iskemik kalpte yapılan çalı malarla, iskemik ince barsaktakilerin benzerli i de ortaya konulmu tur. Biz de SK'nın intestinal IRH'ya etkisini, 3 ayrı SK modeli (SK-1, SK-2 ve Gecikmi SK) ( ekil 2) üzerinde, ratlarda çalı tık ve SK modellerinin kullanımı ile infarkt alanı (serum total kreatin kinaz), lipid peroksidasyonu (doku malonildialdehit), ileum morfolojisindeki (histopatolojik skorlama) bozulmanın azald ını gösterdik (37).

skemi sırasında, hücre içindeki aerobik metabolizma hızla anaerobik metabolizmaya dönü ür. Yüksek enerjili fosfatlar tüketilir ve hücre içinde proton, laktat ve inorganik fosfatlar birikir. Hücre içinde geli en asidoz, iyon dengesinin bozulmasına neden olur (38, 39). skemi sırasında hücre içine  $Ca^{++}$  giri inin artması, endojen fosfolipazların aktive olmasına ve hücre membran bütünlü ünün bozulmasına yol açar. Membran bütünlü ünün bozulması hücre içinde bulunan antioksidan enzimlerin kaybına yol açar (Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz). Bunun sonucunda, hücre ROT'un etkisine daha duyarlı hale gelir. Bu nedenle, iskemi süresi uzadıkça, IRH da o derece ciddi olmaktadır (40). Ayrıca, mitokondri içinde a ırı  $Ca^{++}$  birikimi, elektron transport zincirini bozan ROT üretimini artırır. Bu da ATP üretimini azaltarak hızlı hücre ölümüyle sonuçlanır (41). A ırı mito $Ca^{++}$  yükü mPTP açılımı tetikler ve bu da mitokondride ozmotik i me ve mitokondri dı membranında kollapsa ve rüptüre, dolayısıyla hücre nekrozuna neden olur. mPTP, mitokondri iç ve dı zarları arasında yerle mi olan bir multiprotein kompleksidir. Voltaj-ba ımlı bir anyon kanalı, adenin nükleotid translokatorü ve siklofilin D'den olu mu tur. Bir kez açıldı ında proapoptotik proteinlerin mitokondri iç ve dı zarlar arasından sitoplazmaya salınmasına izin verir. Bu proapoptotik proteinler, sitokrom c ve apoptoz-indükleyici faktördür. Sitokrom c de apoptotik proteaz-aktive edici faktör 1' e ba lanarak caspase (cysteine-dependent aspartate-directed proteases)



**ekil 1:** Sonradan koşullanmanın olası mekanizmalarını ve bu mekanizmalar aracılığıyla, hücre ölümünün ne şekilde önüne geçilebileceğini gösteren son çalışmalarında özetleyen basit bir tematik diyagramdır. ROT, sitokinler, nötrofiller ve doku faktörü gibi proinflamatuvar uyarıların inhibisyonu, inflamatuvar ve oksidan yanıtları azaltılabilir. Adenozin, nitrik oksit ve opioid gibi endojen faktörlerin SK tarafından korunması, alt mekanizmaları tetikleyebilir. PI3K ve ERK1/2 aktivasyonu sonucunda eNOS aracılığıyla K(ATP) kanalları açılır ve mPTP kapanır. mPTP açılımının engellenmesi ile mitokondriya  $Ca^{++}$  çıkışı azalır ve osmotik i menin yanı sıra dış mitokondriyal membrandaki kollaps ve rüptürün, dolayısıyla hücre nekrozunun önüne geçilimi olur. mPTP'nin kapanması ile ayrıca proapoptotik proteinlerin sitoplazmaya salınımı engellenir. Bu sayede sitokrom c'nin, apoptotik Proteaz-Aktive edici Faktör-1'e bağlanması inhibe edilerek, caspase kaskadının aktiflenmesinin önüne geçilimi olur. Bu da apoptoz, nekroz ve inflamasyonu azalttığından, sonuç olarak hücre ölümü inhibe edilimi olur.

(ROT: Reaktif oksijen türleri, PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase, ERK 1/2: Ekstraselüler sinyal-regüle kinaz kaskadı, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentetaz, mPTP: Mitokondriyal permeabilite transizyon poru,  $mitoCa^{++}$ : Mitokondriyal kalsiyum, RISK: Reperfusion injury salvage kinase, MEK 1/2: Mitojen-aktive protein kinaz kaskadı, Caspase kaskadı: Cysteine-dependent aspartate-directed proteases kaskadı.)



**ekil 2:** SK'nın rat incebarsak mukozasında IRH'nı azalttı nı gösterdi imiz çalı mamızdaki (37) SK modellerinin algoritmasını gösteren ematik diyagram. (SK: Sonradan ko ullanma, IRH: skemi-reperfüzyon hasarı).

kaskadı aktifle tirir. Caspase kaskadının ise apoptozda (programlı hücre ölümü), nekrozda ve inflamasyonda çok önemli roller oynadı ı ise bilinmektedir (42-44, ekil 1).

Adenozin veya adrenerjik yollardan birisinin aktivasyonu PKC aktivasyonu ile sonuçlanır. PKC aktivasyonunda rol alan önemli hücre içi sinyallerden birisi  $Ca^{++}$  dur.  $Ca^{++}$  hemostazı, birçok sinyal sistemi ile gerçekleşir (45). Hasarlı miyositlerdeki ölümcül hasardan ve bunların postiskemik disfonksiyonundan yüksek  $Ca^{++}$  konsantrasyonu sorumlu tutulmaktadır (46). Sarkoplazmik retikulumda ryanodine-duyarlı  $Ca^{++}$  kanallarının iskemi öncesi geçici olarak açılmasıyla, IRH sırasında kalpte olu an fonksiyonel bozuklukların azaldı ı saptanmıştır. Farmakolojik olarak  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artırılması, PKC'yi aktive eder ve bu Ö'nün bilinen bir mediatörüdür. Özetle; pre-iskemik dönemde hücre içi kalsiyum artırılıp, sonraki reperfüzyon döneminde sınırsız, a ırı  $Ca^{++}$  giri i engellenmektedir. Ön ko ullanma mekanizmalarının farmakolojik uyarım stratejisinde  $Ca^{++}$  aracılı mekanizmalar da göz önünde bulundurulmalıdır (47). Yine, hem Ö hem de SK'nın doku IRH azaltıcı etkisi için mPTP açılımının inhibisyonunun ne denli önemli oldu u gösterilmiştir (48-51). mPTP açılımının ise a ırı miktarda  $mitoCa^{++}$  birikimi sonucunda gerçekleşti i (42-44) göz önüne alınırsa,  $Ca^{++}$ 'un hem Ö hem de SK'nın etki mekanizmasında ne derece önemli bir yeri oldu u öngörülebilir.

## SONUÇ

skemiye u ramı , oksijenasyonu bozulmuş dokudaki kan akımının yeniden sağlanmasıyla olu an, IRH'yı azaltmak amacıyla yaratılan fenomenler olan Ö ve SK, bir dizi patofizyolojik de i ikliklerle karakterizedir ve dokudaki koruyucu etkileri ile ilgili

bugüne kadar birçok mekanizma savunulagelmiştir. Hem hücre nekrozunda hem de programlı hücre ölümündeki yeri konusunda bugüne kadar birçok çalı ma yapılmış olan mPTP'nin, gerek Ö gerekse SK'nın doku koruyucu etkisindeki aracı görevi ve önemi bilinmektedir. mPTP açılım mekanizmasının temel tetikleyicisi olan  $Ca^{++}$  un, dolayısıyla ko ullanma fenomenlerinde temel mekanizmalardan biri oldu u dü ünülmektedir. Daha ileri, deneysel ve klinik, multidisipliner çalı maların, mekanizmalar ve etkinlikleri ile ilgili aydınlanmayı artıracı nı dü ünülmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74:1124-1136.
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-H588.
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-H2729.
4. Sengul I, Sengul D: Potasyum-ATP kanalları ve reperfüzyon hasarı azaltıcı ko ullanmalar. *Nobel Med*. 2010. 6:112.
5. Harun E, Dursun D, Ender S: skemik önko ullanma. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003; 3,144-149.
6. Armstrong SC: Protein kinase activation and myocardial ischemia- reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. 2004; 61:427-436.
7. Murphy E: Pimary and secondary signaling pathways in early preconditioning converge in mitochondria to produce cardioprotection. *Circ Res*. 2004; 94: 7-16.
8. Stumpner J, Redel A, Kellermann A, Lotz CA, Blomeyer CA, Smul TM, Kehl F, Roewer N, Lange M.: Differential role of Pim-1 kinase in anesthetic-induced and ischemic preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology*. 2009; 111:1257-1264.



9. Sadat U: Signaling pathways of cardioprotective ischemic preconditioning. *Int J Surg*. 2009; 7:490-498.
10. Xuan YT, Guo Y, Zhu Y, Wang OL, Rokosh G, Messing RO, Bolli R: Role of the protein kinase C-epsilon-Raf-1-MEK-1/2-p44/42 MAPK signaling cascade in the activation of signal transducers and activators of transcription 1 and 3 and induction of cyclooxygenase-2 after ischemic preconditioning. *Circulation*. 2005; 112: 1971-1978.
11. Downey JM, Cohen MV: Arguments is favor of protein kinase C playing an important role in ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 1997; 92: 37-39.
12. Nishizuka Y: Intracellular signalling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science*. 1992; 258:607-610.
13. Krieg T, Qin Q, Philipp S, Alexeyev MF, Cohen MV, Downey JM: Acetylcholine and bradykinin trigger preconditioning in the heart through a pathway that includes Akt and NOS. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: 2606-2611.
14. Tsang A, Hausenley DJ, Mocanu MM, Yellon DM: Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects myocardium by activating Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*. 2004; 95:230-232.
15. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raisky O, Loufouat J, Robert D, Ovize M: Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation*. 2005; 111:194-197.
16. 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; 32:1854-1861.
17. engül , engül D: skemik önkö ullanma ve sonradan ko ullanma mekanizmaları olarak intraselüler sinyalizasyon ve adozin. *Cumhuriyet Tıp Derg*. 2010; 32:127-131.
18. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Yellon DM: Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway. *Circ Res*. 2004; 95:230-232.
19. 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; 69:178-185.
20. 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.
21. Jiang ZS, Wen GB, Tang ZH, Srisakuldee W, Fandrich RR, Kardami E: High molecular weight FGF-2 promotes postconditioning-like cardioprotection linked to activation of the protein kinase C isoforms Akt and p70 S6 kinase. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009; 87:798-804.
22. Krolkowski JG, Weihrauch D, Bienengraeber M, Kersten JR, Wartier DC, Pagel PS: Role of Erk1/2, p70s6K, and eNOS in isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion in vivo. *Can J Anaesth*. 2006; 53:174-182.
23. Yang XM, Downey JM, Cohen MV: Postconditioning's protection is not depended on circulating blood factors or cells but requires PI3-kinase and guanyl cyclase activation. *Circulation*. 2004; 110:111-168.
24. 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; 44:1103-1110.
25. 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; 19,354-361.
26. 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 intracellular Ca<sup>++</sup> overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 4,1900-1908.
27. Obal D, Dettwiler S, Favocchia 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; 101:1252-1260.
28. Dosenko NE, Nagibin VS, Tumanovskaya LV, Moibenko AA, Vaage J: Postconditioning prevents apoptotic necrotic and autophagic cell death in culture. *Fiziol Zh*. 2005; 51:12-17.
29. Moon JG, Lim HC, Gye MR, Oh JS, Park JW: Postconditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap. *Microsurgery*. 2008; 28:531-537.
30. 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; 39:2362-2369.
31. Serviddio G, Romano AD, Gesualdo L, Tamborra R, Di Palma AM, Rollo T, Altomare E, Vendemiale G: Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 1504-1512.
32. Santos CH, Gomes OM, Pontes JC, Mijii 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: 22-28.
33. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Garcia C, Schaub MC: Differential effects of anesthetics on mitochondrial K(ATP) channel activity and cardiomyocyte protection. *Anesthesiology*. 2002; 97:15-23.
34. Xu DZ, Lu Q, Kubicka R, Deitch EA: The effect of hypoxia/reoxygenation on the cellular function of intestinal epithelial cells. *J Trauma*. 1999; 46:280-285.
35. Meakins JL, Marshall JC: Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg*. 1986; 121:196-208.
36. Li YS, Wang ZX, Li C, Xu M, Li Y, Huang WQ, Xia Z, Liu KX: Proteomics of Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Intestine With and Without Ischemic Postconditioning. *J Surg Res*. Oct 24, 2009 [Epub ahead of print].
37. 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.
38. Werns SW, Shea MJ, Lucchesi BR: Free radicals and myocardial injury. Pharmacologic implications. *Circulation*. 1986; 74:1-5.
39. Zhou L, Aon MA, Almas T, Cortassa S, Winslow RL, O'Rourke B: A reaction-diffusion model of ROS-induced ROS release in a mitochondrial network. *PLoS Comput Biol*. 2010. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000657
40. Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC, Madonik MM, Ivanov J, Burton GW, Ingold KU: Myocardial free-radical injury after cardioplegia. *Circulation*. 1989; 80 (suppl 3):14-18.

41. Busija DW, Gaspar T, Domoki F, Katakam PV, Bari F: Mitochondrial-mediated suppression of ROS production upon exposure of neurons to lethal stress: mitochondrial targeted preconditioning. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60:1471-7.
42. Hengartner MO: The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407:770-776.
43. Martinou JC, Green DR: Breaking the mitochondrial barrier. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2:63-67.
44. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39:44-84.
45. Meldrum DR, Cleveland JC, Rowland RT, Banerjee A, Harken AH: Calcium induced inotrophy is in part mediated by protein kinase C. *J Surg Res.* 1996; 63:400-413.
46. Steenbergen C, Fralix T, Murphy E. Role of increased cytosolic calcium concentration myocardial ischemic injury. *Basic Res Cardiol.* 1993; 88:456-463.
47. Yu W, Wang JJ, Gan WY, Lin GS, Huang CX: [Effects of verapamil preconditioning on cardiac function in vitro and intracellular free Ca(2+) and L-type calcium current in rat cardiomyocytes post ischemia-reperfusion injury.] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010; 38:225-229.
48. Cohen MV, Yang XM, Downey JM: Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success. *Basic Res Cardiol.* 2008; 103:464-471.
49. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM: Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res.* 2002; 55:534-543.
50. Heusch G, Boengler K, Schulz R: Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: the holy grail of cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2010; 105:151-154.
51. Javadov SA, Clarke S, Das M, Griffiths EJ, Lim KH, Halestrap AP: Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart. *J Physiol.* 2003; 549:513-524.