# نقش کانالهای پتاسیم حساس به ATP (KATP) در آسیب ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون در کلیه موش صحرایی

**دکتر علی حسامی** I

**دکتر مژگان عسگری** II

**دکتر همایون همایونفر** III

***دکتر حمیدرضا پازوکی طرودی** IV

**چکیده**

آسیب ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون (Ischemia reperfusion injury=IR injury) از جمله مباحثی است که مکانیسم ایجاد آن بطور دقیق مشخص نشده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فعال شدن کانالهای K ATP، آسیب مذکور را در میوکارد موش صحرایی به خوبی مهار می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر کانالهای KATP در جریان IR injury در کلیه موش صحرایی نظیر آنچه در میوکارد دیده می‌شود بوده است.در این مطالعه اثر آگونیست کانال KATP(دیازوکسید)، آنتاگونیست کانال KATP(گلی‌بن‌کلامید) و یک وازودیلاتور بدون اثر بر کانالهای K ATP(هیدرالازین) بطور جداگانه روی روند IR injury بررسی شد که طی آن موشهای صحرایی ماده با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند. به این ترتیب که ۲ ساعت پس از تزریق دوزهای مختلف داروهای دیازوکسید (۱۵، ۵و ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) و گلی‌بن‌کلامید (۱۰، ۵و ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) و هیدرالازین(۵، ۳و ۱ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم) حیوان بیهوش کشته و بعد از انجام مراحل ایسکمی و ری‌پرفیوژن بررسی هیستوپاتولوژی روی کلیه‌های مورد نظر برای grading شدت آسیب انجام شد. بررسیها نشان داد که دیازوکسید با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم شدت ضایعات IR injury را کاهش می‌دهد در حالی که داروهای گلی‌بن‌کلامید و هیدرالازین تغییری در شدت آسیب ایجاد نکرده بودند. دیازوکسید نیز یک متسع کننده عروق است اما هیدرالازین با همین اثر اتساع عروق، ضایعات را مهار نکرده بود، بنابراین می‌توان گفت که اتساع عروق توجیه کننده اثرات دیازوکسید نیست.

**کلیدواژه‌ها: ۱ – ایسکمی کلیه ۲ – ری‌پرفیوژن(IR) ۳ – کانال K ATP ۴ –هیدرالازین**

**مقدمه**

نکروز حاد توبولی کلیه (=Acute tubular necrosis ATN) یکی از بیماریهای مهم و شایع طب بالینی و از عوامل مهم ایجاد ATN و ایسکمی می‌باشد(۱) که برقراری مجدد جریان خون(ری پرفیوژن) سبب تشدید و تداوم آسیب سلولی می‌گردد(۲). بنابراین یافتن روشی که با مداخله در روند IR injury سبب حفاظت کلیه شود، باعث حفظ عضو و افزایش شانس بقای بیمار خواهد شد. مطالعات قبلی نقش حفاظتی کانالهای پتاسیم حساس به ATP(KATP)(۳) را در جریان IR injury در میوکارد موش صحرایی نشان داده‌اند(٤).

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر حسامی جهت دریافت مدرک دکترای تخصصی پاتولوژی به راهنمایی دکتر حمیدرضا پازکی و خانم دکتر مژگان عسگری.

سال ۸۱-۱۳۸۰، این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران انجام شده است(کد:٤۳۰).

I) دستیار رشته آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

II) استادیار گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان هاشمی‌نژاد، میدان ونک، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

III) دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

IV) استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول)



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

در این مطالعه این تئوری که آیا فعال شدن کانالهای KATP از طریق دیازوکسید از شدت IR injury خواهد کاست یا خیر و همچنین نقش وازودیلاتوری دیازوکسید از طریق بررسی اثر داروی هیدرالازین بر روند IR مورد سنجش قرار گرفت.

**روش بررسی**

این بررسی روی موشهای صحرایی سفید از نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم که در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی ایران در حرارت ۳۰-۲۵ درجه سانتیگراد در اتاقی با ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری میشدند و با غذای جامد و پیش ساخته و آب لولهکشی تهران تغذیه میشدند انجام شده است.

حیوانات به ۱۱ گروه شش تایی (با تعداد کل ٦٦ موش صحرایی) تقسیم شدند و به صورت زیرجلدی و به شکلی که توضیح داده میشود دارو دریافت کردند.

[مدت ایسکمی ۳۰ دقیقه + مدت ریپرفیوژن ۱۲۰ دقیقه (IS۳۰+R۱۲۰)].

۱- دیازوکسید ۱ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۲- دیازوکسید ۵ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۳- دیازوکسید ۱۵ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

٤- گلیبنکلامید ۱ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

٥- گلیبنکلامید ۵ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

٦- گلیبنکلامید ۱۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۷- هیدرالازین ۱ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۸- هیدرالازین ۳ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۹- هیدرالازین ۹ میلیگرم به ازای کیلوگرم، IS۳۰+R۱۲۰.

۱۰- گروه کنترل، بدون تزریق دارو به علاوه IS۳۰+R۱۲۰.

۱۱- تزریق نرمال سالین زیرجلدی به علاوه IS۳۰+R۱۲۰ (گروه Sham).

دو ساعت پس از تزریق داخل صفاقی داروهای فوق، بیهوشی با ۵۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم کتامین هیدروکلرید و ۱۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم Xylazine HCL داده میشد.

بعد از تراشیدن محل عمل و دادن یک برش کوچک جراحی در ناحیه فلانک و دستیابی به شریان کلیه چپ با یک کلامپ ظریف شریان بسته میشد سپس با بستن موقت محل برش جراحی، حیوان گرم نگه داشته میشد.

پس از ۳۰ دقیقه کلامپ آزاد شده و با گرم نگهداشتن و بستن دوباره محل برش جراحی، کلیه به مدت ۱۲۰ دقیقه در معرض ریپرفیوژن قرار میگرفت. در انتها با کشتن حیوان کلیه خارج و در فرمالین ۱۰٪ قرارداده میشد. مراحل آمادهسازی بافتها و تهیه لام در آزمایشگاه پاتولوژی صورت گرفت سپس شدت آسیب بافت کلیه از طریق هیستوپاتولوژی(٥) با استفاده از سیستم درجهبندی زیر تعیین شد.

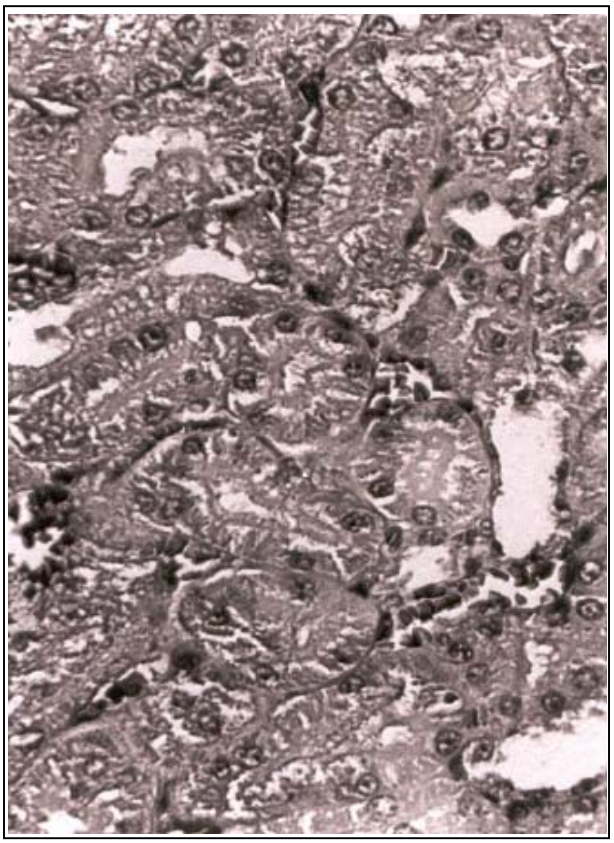
درجه ۱: نکروز سلولها به صورت منفرد و بدون ریزش منتشر سلولها به داخل توبول(شکل شماره ۱).

درجه ۲: نکروز تمام سلولها درقسمتهای ابتدایی لولههای پروگزیمال و سالم ماندن توبولهای مجاور(شکل شماره ۲).

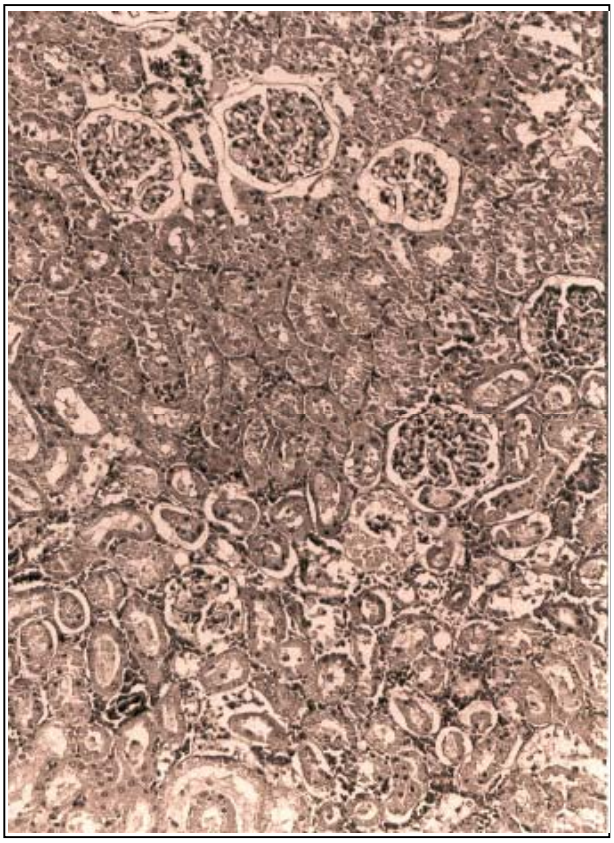
درجه ۳: امتداد نکروز تا $\frac{1}{3}$ دیستال لولههای پروگزیمال همراه با باندهای نکروز در قسمتهایی از کورتکس در مجاورت مدولا(شکل شماره ۳). درجه ٤: نکروز در تمام قسمتهای لولههای پروگزیمال.



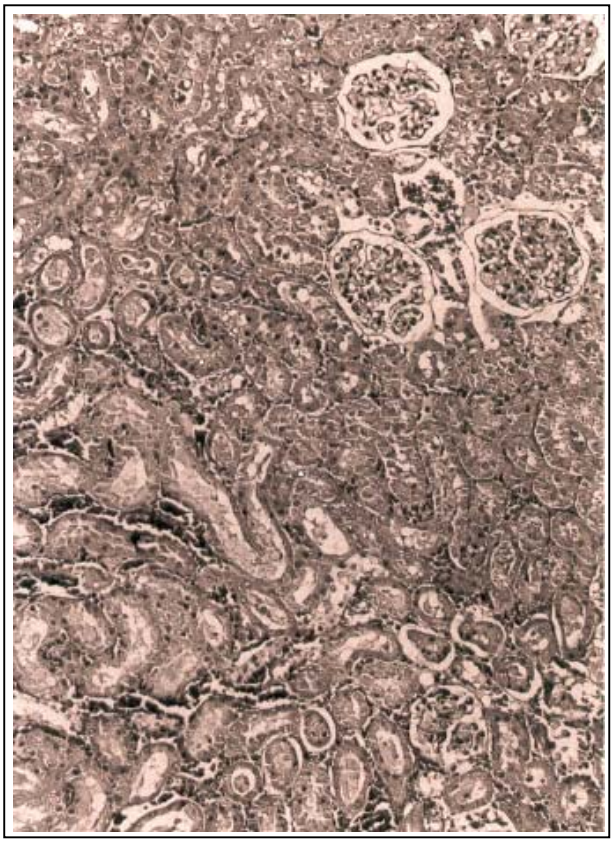
[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]



**تصویر شماره ۱**– IR injury درجه ۱



**تصویر شماره ۲**– IR injury درجه ۲



**تصویر شماره ۳**– IR injury درجه ۳

**نتایج**

نتایج بررسی پاتولوژی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

در تحلیل آماری، از روش Mann-Whitney's mean rank test برای مقایسه نتایج هر کدام از گروهها با گروه کنترل استفاده شد و مقدار p-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

لازم به ذکر است که تعدادی از حیوانات در حین مطالعه از دست رفتند. هر جا که دیده می‌شد شرایط عمومی حیوان نامطلوب است، مورد از مطالعه خارج می‌گردید و در صورت امکان با حیوان جدید جایگزین می‌شد که با وجود این تعداد موشها در هر گروه از ٤ سر کمتر نشد.

مقادیر p-value گروههای آزمون در مقایسه با کنترل در جدول شماره ۲ آورده شده است.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

**جدول شماره ۱**– نتایج درجه‌بندی شدت آسیب بافتی در هر یک از گروههای آزمون

| Sham | GN ۱mg/kg | GN ۵mg/kg | GN ۱۰mg/kg | Dz ۱mg/kg | Dz ۵mg/kg | Dz ۱۵mg/kg | HD ۱mg/kg | HD ۳mg/kg | HD ۹mg/kg | Contro |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۳ | ۲ | ۲ | ۳ | ۳ | ۱ | ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۳ |
| ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۲ | ۱ | ۳ | ۳ | ۳ | ۲ | ۳ |
| ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۱ | ۳ | ۳ | ۲ | ۳ | ۳ |
| ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۳ | ۲ | ۳ | ۳ | ۲ | ۳ | ۳ |
| | ۳ | | | ۲ | ۱ | ۲ | ۳ | ۳ | ۲ | |
| | ۳ | | | ۳ | ۱ | ۳ | | ۳ | | |

GN=گلی‌بن‌کلامید, Dz=دیازوکسید, HD=هیدرالازین

**جدول شماره ۲**– مقایسه مقادیر p-value حاصل از مقایسه اثر هر یک از داروها با گروه کنترل

| GN ۱mg/kg | GN ۵mg/kg | GN ۱۰mg/kg | Dz ۱mg/kg | Dz ۵mg/kg | Dz ۱۵mg/kg | HD ۱mg/kg | HD ۳mg/kg | HD ۹mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۰/۴۱۴ | ۰/۳۱۷ | ۰/۱۷۶ | ۰/۲۲۱ | ۰/۰۰۵ | ۰/۴۱۴ | ۱ | ۰/۲۲۱ | ۰/۱۷۶ | Pvalue |

GN=گلی‌بن‌کلامید, Dz=دیازوکسید, HD=هیدرالازین

جدول فوق نشان می دهد که تـاثیر داروی گلی‌بن‌کلامیـد با دوزهای ۱۰، ۵و ۱ میلی‌گرم به ازای کیلـوگـرم در کـاهش IR injuri نسبت به گروه کنترل مقدار P آنها بـه ترتیـب ۱، ۰/۳۱۷، ۰/۴۱۴ بـوده اسـت کـه همگـی آنـها بیـش از ۰/۰۵ هستند و تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند.

تاثیر داروی هیدرالازین با دوزهای ۹، ۳و ۱ میلی‌گرم بـه ازای کیلوگرم در کاهش IR injury نسبت بـه گـروه کنـترل به ترتیب مقادیر p-value ۰/۱۷۶ و ۰/۲۲۱ و ۱ داشته اسـت که همگی آنها بیش از ۰/۰۵ هسـتند و تفـاوت معنـی‌داری را نشان نمی‌دهند. تأثیر داروی دیازوکسیـد با دوزهـای ۱۵، ۵و ۱ میلـی‌گـرم بـه ازای کیلـوگـرم در کاهـش IR injuri نسبت به گروه کنترل بـه ترتیـب مقـادیر Pvalue، ۰/۴۱۴ و ۰/۰۰۵ و ۰/۲۲۱ داشت که در مورد دوز ۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم مقدار P بطور واضح کمتر از ۰/۰۵ بـه دسـت آمـد بدین معنی که بطور معنی‌داری سـبب بـهبود ضایعـات IR injury می‌شود.

نتایج گروه Sham کاملاً شبیه گروه کنترل بـود و مقـدار p-value=۱ به دست آمـد کـه تفـاوت معنـی‌داری را نشـان نمی‌دهد.

**بحث**

در بحث IR injury روند آسیب به دو مرحله ایسـکمی و ری‌پرفیوژن تفکیک می‌گردد.

شواهد حـاکی از آن هسـتند کـه در فـاز ایسـکمی تعـداد بسـیار زیـادی از سـلولها دچـار تغیـیرات بیوشـیمیایی و پاتولوژیکی می‌گردند در حالی که هنوز سلولها زنده هسـتند و تنها جمعیـت کمـی از سـلولها در ایـن زمـان بـه صـورت غیرقابل برگشت آسیب می‌بینند.

در فـاز ری‌پرفیـوژن گروهـی از سـلولهای آسـیب دیـده فعالیت خود را باز می‌یابند در صورتی که تعـداد زیـادی از آنها به طرف نکروز پیش می‌روند(۶).

حوادث متابولیـک و ساختمانی کـه در جریـان ایسـکمی در سلول پیدا می‌شـوند عبـارتند از: از دسـت رفتـن ذخـایر ATP که علـت آن آسـیب میتوکنـدری در جریـان آنوکسـی است با از بین رفتـن این منبع انرژی پمپ یونـی وابسـته به ATP در سلول از کار خواهد افتاد و به دنبـال آن تـورم سلولی و نیز فعالیت نامنظـم آنزیمهای فسفولیپاز و پروتئاز اتفاق می‌افتد که خود سـبب آسیـب سیتواسـکلتال سـلول می‌شود(۲).



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

با گلیکولیز در شرایط بی‌هوازی تجمع لاکتات در داخل سلول و اسیدوز رخ می‌دهد، اگر چه اسیدوز در جریان ایسکمی ایجاد شده اما برای سلول نقش حفاظتی دارد(۲).

با از کار افتادن پمپ کلسیم در رتیکولوم اندوپلاسمیک و غشای سلول، کلسیم در میتوکندری انباشته می‌شود که به دنبال آن فعال شدن آنزیم فسفولیپاز در میتوکندری رخ می‌دهد و منجر به رها شدن اسیدهای چرب توکسیک می‌گردد.

در نهایت سلول با کاهش گلوتاتیون روبرو شده و در واقع از میزان دفاع آنتی اکسیدان سلول کاسته می‌شود.

باید به این نکته توجه داشت که درهنگام ری‌پرفیوژن جریان کامل و موثر خون در عروق ایجاد نخواهد شد چون با تورم سلولهای اندوتلیال در حین ایسکمی و اختلال در رها شدن نیتریک اکسید(NO)(۷)، از سلولهای اندوتلیال و نیز مسدود شدن فضای رگها توسط تجمعهای پلاکتی و نوتروفیلی، فیزیولوژی طبیعی عروق بهم خواهد خورد(٦).

اختلال سلولهای اندوتلیال خود سبب رها شدن رادیکالهای آزاد اکسیژن در زمان ری‌پرفیوژن می‌گردد(۸) و در نهایت فعال شدن گرانولوسیتها سبب رها شدن الاستاز و سایر پروتئازها از گرانولهای آزوروفیلیک همراه با ایجاد رادیکالهای آزاد اکسیژن خواهد شد.

تولید این رادیکالها منجر به پراکسیداسیون غشای لیپیدی سلولها می‌شود. به دنبال سرکوب مکانیسمهای آنتی‌اکسیدان داخل سلول نظیر گلوتاتیون در حین ایسکمی آسیب اکسیداتیو سلول در هنگام ری‌پرفیوژن به شدت پیشرفت می‌کند.

در مطالعات اخیر در زمینه IR injury به نقش کانالهای K ATP توجه ویژه‌ای شده است.

به عنوان مثال Keith D.Garlid و همکارانش(۹) نشان داده‌اند که فعال شدن کانالهای K ATP نقش حفاظتی در جریان IR injury در میوکارد موش صحرایی دارند همچنین کانالهای K ATP در میتوکندری نسبت به کانالهای K ATP سارکولمی نقش بسیار مهمتری دارند. یافته فوق با مقایسه اثر دیازوکسید به عنوان فعال کننده کانالهای K ATP در میتوکندری(۱۰) با Cromakalim که فعال کننده هر دو کانالهای K ATP در میتوکندری و سارکولوم هست به دست آمد.

Elizabeth Murphy و همکارانش(۱۱) با توجه به اهمیت مکانیسمهای اکسیداتیو(Reactive Oxygen Species, ROS) به عنوان سیگنالهای داخل سلول نقش آنها را در مکانیسم اثر حفاظتی دیازوکسید در میوکارد موش صحرایی بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که با تجویز دیازوکسید سطح ROS در میوسیتها بالا می‌رود، در حالی که با افزودن یک آنتی‌اکسیدان نظیر (N-acetyl cysteine=NAC) نه تنها مقدار ROS بافتی بالا نمی‌رود بلکه اثر حفاظتی دیازوکسید نیز از بین خواهد رفت.

نتیجه آنکه اثر حفاظتی دیازوکسید با واسطه یک مکانیسم اکسیداتیو اعمال می‌شود.

در مطالعه‌ای دیگر T. Pain و همکارانش(۱۲) نتایج مشابهی را به دست آورده‌اند.

Preconditioning(PC)(۱۳) عبارت است از دوره‌های ایسکمی کوتاه مدت که نقش حفاظتی در مقابل آسیب IR injury در میوکارد ایفا می‌کند.

مکانیسم عمل PC به خوبی مشخص نشده است اما فعال شدن پروتئین کیناز، (PKC) و فعال شدن کانالهای K ATP در این پروسه شناخته شده هستند.

Paul T. Schumacker و همکاران(۱۳) نشان داده‌اند که PC از طریق ایجاد یک محیط اکسیدان ضعیف در هنگام ری‌پرفیوژن بشدت از میزان ROS و در نتیجه آسیب سلولی خواهد کاست. فعال کننده‌های کانالهای K ATP اثری شبیه به PC دارند در حالی که مهارگران K ATP اثر حفاظتی PC را از بین می‌برند.

Yongg Liu(۳) و Cohen V(۱٤) در مطالعات جداگانه مطرح کرده‌اند که PC منجر به فعالیت ۲ دسته از واسطه‌های بیوشیمیایی می‌گردد که شامل آغاز



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

کننده‌ها(tirggers) و مدیاتورها هستند. در واقع triggerها قبل از دوره IR وارد عمل می‌شوند و توسط فعال کردن مدیاتورها در جریان ایسکمی از شدت آسیب خواهند کاست.

Triggerهای شناخته شده عبارتند از: فعال شدن رسپتورهای آدنوزین، رسپتورهای α۱ آدرنرژیک، رسپتورهای Opioid، بالا رفتن کلسیم داخل سلول و ROS.

کانالهای K ATP به عنوان مدیاتور عمل می‌کنند و ارتباط بین Trigger و مدیاتور از طریق PKC و تیروزین کیناز صورت می‌گیرد که احتمالاً با فسفریله کردن کانالهای K ATP میتوکندری سبب باز شدن زودرس کانال و اعمال نقش حفاظتی در جریان ایسکمی خواهد شد.

نکته جالب آن است که آثار حفاظتی کانالهای K ATP حتی در آسیبهای سلولی دیگر نظیر روند التهاب پوست(۱۵) و گاستریت ناشی از ایندومتاسین در موش صحرایی(۱۶) توسط محققان این مقاله قبلاً دیده شده است که توجه بیشتر به آن در مقالات بعدی ضروری به نظر می‌رسد.

از سایر مکانیسمهای آسیب در روند IR injury سیستم رنین ـ آنژیوتنسین است که مهار آن توسط کاپتوپریل از شدت آسیب خواهد کاست(۱۹-۱۷).

به عنوان نتیجه نهایی از بحث فوق و توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان گفت که فعال کردن کانالهای K ATP توسط دیازوکسید از شدت IR injury خواهد کاست در حالی که مهار کردن این کانالها توسط گلی‌بن‌کلامید تغییری در این روند ایجاد نمی‌کند.

عدم بهبود ضایعات توسط هیدرالازین به عنوان یک وازودیلاتور نشان‌دهنده آن است که اتساع عروق نمی‌تواند از ایجاد ضایعات جلوگیری کند به عبارت دیگر اثر حفاظتی دیازوکسید بر این روند، مستقل از نقش وازودیلاتوری آن می‌باشد.

در مطالعات بعدی سعی خواهیم کرد تا ارتباط کانالهای K ATP با سایر مکانیسمهای IR injury نظیر افزایش کلسیم داخل سلول و سیستم رنین ـ آنژیوتنسین را بررسی کرده و در مقالات بعدی ارائه نمائیم.

**تقدیر و تشکر**

بدین وسیله از همکاری بسیار صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

**منابع**

1- Cotran R., Kumar V., Colins T., Pathologic basis of disease Sixth edition, USA Pennsylvania, Saunders 1999, PP: 969-971.

2- Brener B., Rector, The kidney, Vol 2, Sixth edition, Philadelphia, Saunders 2000, PP: 1206-1227.

3- Soria B., The biophysical basis of K+ channel pharmacology, First edition, Oxford, Oxford University press, 1998, PP: 167-186.

4- Liu Y., O'Rourke B., Opening of mitochondrial K ATP channels triggers cardioprotection, Circulation research, 2001, 88: 750-752.

5- Jablonski P., Howden B., Rae D., Birrell C., Marshall V., An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia, Transplantation, 1983, Vol 35 (3): 198-204.

6- Maxwell S., Lip G., Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestation and therapeutic options, International Journal of cardiology, 1997, 58: 95-117.

7- Noiri E., Peresleni T., Miller F., Goligorsky M., Invivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynnucleotides rat kidney aginst ischemia, Rapid publication, 1996, Vol 97 (10): 2377-2383.

8- Kadkhodaee M., Endre Z., Tower R., Hydroxyl radical generation following ischemia reperfusion in cell-free perfused rat kidney, Biochemical et Biophysica Acta, 1995, 1243: 169-174.

9- Garlid K., Paucek P., Yarovoy V., Cardioprotective effect of diazoxide and its



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

interaction with mitochondrial ATP sensitive K+ channels, Circulation research, 1997, 81: 1072-1082.

10- Dollery Colin, Therapeutic drugs, Vol 1, Second edition, Edinburgh, Churchill livingston, 1999, PP: 84-87.

11- Forbes R., Steenbergen C., Murphy E., Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox sensitive mechanism, Circulation research, 2001,88: 802-809.

12- Pain T., Yang X., Gritz S., Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals, Circulation research, 2000, 87: 460.

13- Vanden Hoek T., Becher L., Shao Z., Schumacker P., Preconditioning in cardiomyocytes protects by attenuating oxidant stress at reperfusion , Circulation research 2000, 86: 541-548.

14- Cohen M., Baines C., Doweny J., Ischemia preconditioning: From Adenosine receptor to K ATP channel, 2000, 62: 79-109.

۱۵- فرزین ملک‌زاده کبریا، اثر آگونیست و آنتاگونیست KATP بر روند التهاب ناشی از دیترانول در پوست سالم MICE، پایان نامه شماره ٤١٧١، دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، ۸۰-۱۳۷۹، صفحه ۵۵.

16- Pazoki T., Rahgozar H., Djahanguiri B., Potassium channel modulators and indomethacin-induced gastric ulceration in Rats, Scand J., Gastroentrol, 1999, 10: 962-966.

17- Butler KL., Huang AM., Gwathmey JK., At 1-receptor blockade enhances ischemic preconditioning in hypertrophied rat myocardium, Am J Physiol, 1999, 277(6Pt 2): 2482-2487.

18- Kirshan P., Sharma A., Sing M., Effect of angiotensin enzyme inhibitors on ischemia-reperfusion-induced renal injury n rats, Pharmacol Res, 1998, 37: 23-29.

۱۹- زرگر ـ محمدعلی، پازکی ـ حمیدرضا، وحیدی ـ سیمین، بررسی میزان آسیب بافتی ناشی از ایسکمی متناوب بر کلیه موش صحرایی و اثرات کاپتوپریل و لوزارتان بر این روند. پایان نامه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، شماره ٤٦٥٠، ۸۱-۱۳۸۰، صفحه ۳۹.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]

# THE ROLE OF ATP SENSITIVE K+ CHANNELS (KATP) ON ISCHEMIA REPERFUSION INDUCED RENAL INJURY IN RATS

*A. Hesami, MD* [I] *M. Asgari, MD* [II] *H. Homayonfar, Ph.D* [III] **H.R. Pazoki, Ph.D* [IV]

## ABSTRACT

The precise mechanism of ischemia reperfusion (IR) injury is not fully understood. Recent studies on Rat myocardium revealed that activation of the K ATP channels inhibits this process. The goal of this study is finding the same effect of K ATP channels on IR injury, in rat kidney. In this study the effects of K ATP agonist (Diazoxide) and K ATP antagonist (Glibenclamide) plus a K ATP independent vasodilator (Hydralazin) on ischemia reperfusion injury examined. Female rats of 200-250 g were anesthesized and used for study. Different doses of Diazoxide (1, 5, 15mg/kg) and Glibenclamid (1, 5, 10mg/kg) and hydralazin (1, 3, 15mg/kg) were used (SC) 120 minutes prior to the initiation of IR. Kidneys were removed and checked histologically for the grading of injury. Diazoxide (5mg/kg) prevented these lesions. Different doses of Glibenclamide and hydralazine failed to prevent IR injury. Diazoxide is also a vasodilator agent but failure of hydralazine to prevent the injury revealed that vasodilation was not the exact mechanism of action of Diazoxide.

**Key Words: 1) Renal ischemia 2)Reperfusion(IR) 3) KATP channels 4) Hydralazine**

*This article is the summary of the thesis of specialty in pathology of A.Hesami,MD under supervision of H.R. Pazoki,Ph.D and M.Asghari,MD, 2001-2002. Also is conducted under financial support of undersecretary research of Iran University of Medical Sciences and Health Services(NO:430).*

***I)*** *Resident of pathology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

***II)*** *Assistant professor of pathology, HashemiNejad Hospital,Vanac sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

***III)*** *Ph.D, Associate professor of physiology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

***IV)*** *Ph.D, Assistant professor of physiology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author).*



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14 ]