

## اکسیژن‌رسانی به کلیه و حفظ شرایط پایدار همودینامیک آن

دکتر آرش جعفریه

استادیار بیهوشی، گروه بیهوشی و درد، بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران.

دکتر مهرداد مصباح کیایی<sup>۱</sup>

استادیار بیهوشی، گروه بیهوشی و درد، بیمارستان حضرت رسول اکرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران

### Oxygenation to the Kidney and Maintaining Stable Hemodynamic Conditions

Arash Jafarieh, MD

Mehrfad Mesbah Kiaee, MD

#### ABSTRACT

Kidney damage is a major global health problem that is caused by a variety of causes, such as ischemia-reperfusion, cardiovascular surgery, and radiotherapy. Studies of patients with acute and chronic renal impairment have shown that oxygen balance is disturbed in these patients. As a result, these kidney tissue interactions will be fibrotic and irreversible. Thus, the focus on targeted oxidation of kidney tissue to treat or reduce kidney damage has been on the agenda of many medical teams.

**Keywords:** Kidney damage, oxygen supply, renal fibrosis

#### چکیده

آسیب‌های کلیوی، به عنوان یک معضل عمده در سطح بهداشت جهانی مطرح است، و به دلایل متعددی همچون ایسکمی با خون‌رسانی مجدد، جراحی‌های قلبی-عروقی و تجویز رادیوداروها ایجاد می‌شود. بررسی‌های صورت گرفته بر روی بیماران دچار اختلالات حاد و مزمن کلیوی از برهم خوردن تعادل اکسیژن در این بیماران حکایت داشته است. در نتیجه این فعل و انفعالات بافت کلیوی دچار فیبروز و آسیب‌های غیر قابل برگشت خواهد شد. بدین ترتیب، توجه به اکسیداسیون هدفمند بافت کلیه جهت درمان و یا تقلیل آسیب‌های کلیوی در دستور کار بسیاری از تیم‌های درمانی قرار گرفته است.

کلواژگان: آسیب کلیوی، اکسیژن‌رسانی، فیبروز کلیوی

#### مقدمه

رو به افزایش دارد. این در حالی است که علی‌رغم گسترش روزافزون این نوع اختلالات، مکانیسم‌های درمانی مناسبی برای آنها ارائه نشده است (۳). اخیراً، تغییرات اکسیژن‌رسانی به کلیه به عنوان یک مسیر مشترک جهت درمان و کنترل پیشرفت بیماری در هر دو حالت آسیب حاد و مزمن کلیوی شناخته شده است. در این بررسی شرایط اکسیژن‌رسانی به کلیه در شرایط

آسیب حاد کلیوی (AKI)، تقریباً در ۵ درصد از بیماران بستری دیده می‌شود (۱). این در حالی است که این عارضه در چیزی حدود ۳۰ درصد از افراد تحت جراحی به عنوان عاملی مخاطره‌آمیز مطرح می‌گردد (۲). در این بین، آسیب مزمن کلیوی (CKD) که متعاقب بسیاری از شرایط AKI ایجاد می‌شود نیز به صورت چشمگیری

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول: mehrdadmesbahkiaei@gmail.com

AKI و CKD شرح داده شده و شرایط تشخیص و درمان مورد بحث قرار خواهد گرفت.

### اکسیداسیون کلیه

عملکرد بهینه بسیاری از اندام‌های داخلی بدن به تولید ATP وابسته است. تولید ATP توسط دو مسیر اکسیداتیو و گلیکولیتیک میسر می‌گردد، اما فسفوریلاسیون اکسیداتیو مسیر سلولی است که با تولید ۳۸ ملکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز، شرایط کارآمدتری نسبت به تولید ۲ مولکول ATP در گلیکولیز از خود نشان می‌دهد (۴). تمامی این موارد به وضوح به اهمیت نیاز مبرم اغلب سلول‌ها به اکسیژن جهت تولید ATP از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو می‌توانند اشاره می‌نمایند. اگرچه عدم وجود اکسیژن یک استرس قطعی سلولی است، اما اکسیژن اضافی نیز می‌تواند منجر به اختلال در اکسیدان شود. از این رو، تنظیم دقیق اکسیژن‌رسانی به بافت برای جلوگیری از هیپوکسی یا هایپروکسیا برای بقا، حیاتی است (۵).

سیستم قلبی عروقی از طریق هدایت جریان خون، شرایط مناسبی برای ارسال اکسیژن به نواحی مختلف بدن را فراهم می‌نماید. به علاوه اعضاء مختلف بدن نیز دارای مکانیسم‌های خاص برای تنظیم جریان خون هستند (۶). از مکانیسم‌هایی که منجر به تثبیت جریان خون در حضور فشار شریانی یا پرفیوژن تغییر یافته می‌گردد، اتورولوگرافی است. اتورگولاسیون تقریباً در تمام بسترهای عروقی رخ می‌دهد، اما در کلیه و مغز مشهودتر است. در کلیه، بازخورد میوژنیک و توبولوگومرولی واسطه اتورگولاسیون جریان خون کلیوی (RBF) است (۷). همچنین تنظیم متابولیک جریان خون در بافت‌ها نیز اتفاق می‌افتد. این امر که منجر به تنظیم جریان خون توسط محصولات انتهایی

متابولیسم می‌گردد، در هنگام افزایش فعالیت متابولیکی می‌تواند افزایش تقاضای اکسیژن را در پی داشته باشد (۸). برخلاف سایر اعضای بدن که افزایش جریان خون به طور یکنواخت منجر به افزایش اکسیژن‌رسانی می‌گردد، در کلیه افزایش RBF سرعت صعودی فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و بار برگشت‌پذیر فیلتر شده را در پی خواهد داشت. این امر به دلیل ارتباط خطی بین انتقال توبولار سدیم بوده (T<sub>Na</sub>) و میزان مصرف اکسیژن QO<sub>2</sub> را برای افزایش تقاضای اکسیژن فراهم می‌نماید (۹). بنابراین افزایش اکسیژن کلیه‌ها و افزایش همزمان تقاضا برای اکسیژن در صورت منفک بودن GFR و RBF از هم می‌تواند میزان اکسیژن خالص را نیز بهبود بخشد.

از عواملی که می‌توانند در تعیین اکسیژن بافتی کلیه مؤثر واقع شوند مقادیر اکسیژن شریانی، اکسیژن مصرفی توسط سلول‌ها و همچنین توقف جریان اکسیژن شریانی به ورید هستند که الگوی انتشار اکسیژن از شریان‌های پیش گلومولار به عروق پس گلومرولی را مشخص می‌نمایند (۱۰). کلیه‌ها تقریباً ۲۵٪ حجم تولید قلب را به خود اختصاص می‌دهند، و بنابراین از جریان خون بالایی برخوردار هستند که این، خود جهت حفظ GFR لازم است. همچنین QO<sub>2</sub> کلیه‌ها نسبت به سایر اعضاء اصلی بدن به طور قابل توجهی بیشتر بوده و در رتبه پس از قلب (به ترتیب ۲.۷ در مقابل ۴.۳ میلی‌مول در کیلوگرم در دقیقه) قرار دارد (۱۱).

یکی از خصوصیات منحصر به فرد کلیه، خونرسانی ناهمگن است. قشر کلیه تقریباً ۲۰٪ از خروجی قلب را (با PO<sub>2</sub> بافتی برابر با ۵۰ تا ۶۰ میلی‌متر جیوه) دریافت می‌نماید، این در حالی است که فاکتور خونرسانی مدولا در این مورد محدودتر بوده و تنها ۵-

تنظیم RBF شده و از این رو تحویل اکسیژن را نیز افزایش دهد. بررسی‌های انجام شده بر روی سگ‌ها نشان داده است که استفاده از NO سنتتیک (NOS) سبب کاهش GFR و  $T_{Na}$  و افزایش  $QO_2$  کلیه می‌شود (۱۵). مهار عصبی NOS (NOS-1) سبب افزایش  $QO_2$  هم در داخل بدن و هم در لوله‌های پروگزیمال آزمایشگاهی می‌گردد (۱۶). در بیانی صحیح، NO را می‌توان به عنوان ترمز متابولیسم اکسیداتیو در نظر گرفت که در نواحی مختلفی عمل می‌کند (۱۷). از جمله این موارد می‌توان به نقش رقابتی NO با اکسیژن در تنفس میتوکندریایی و اعمال مهار سیتوکروم C اکسیداز اشاره نمود (۱۸). گمان بر آن است که کاهش دسترسی بیولوژیکی NO می‌تواند افزایش  $QO_2$  کلیه در شرایط پاتوفیزیولوژیک مختلف همچون دیابت، فشار خون بالا و بیماری پیشرونده کلیه به همراه داشته باشد (۱۹). آنژیوتانسین II به طور قابل توجهی بر اکسیژن‌رسانی کلیوی تأثیر می‌گذارد و از این منظر تأثیراتی متناقض با NO ارائه می‌دهد. بر اساس مطالعات منتشر شده، AngII سبب انقباض عروق کلیوی، کاهش میزان اکسیژن خون و افزایش  $QO_2$  می‌شود. مهار AngII به وسیله آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) و مسدود کننده گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) باعث کاهش  $QO_2$  کلیوی می‌گردد (۲۰). این در حالی است که، ایسکمی کلیه نیز ممکن است خود نقش مهمی در فعال‌سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) ایفا نماید که این مقدار اثرگذاری گاه بیشتر از ایسکمی پاتوژنز CKD قابل مشاهده است (۲۱).

HIF-1 $\alpha$ ، به نوعی تنظیم‌کننده اصلی پاسخ هیپوکسی سلولی است که بر عملکرد برخی از پروتئین‌های مهم موجود در فیزیولوژی کلیه همچون عوامل تنظیم‌وازموتور القایی (NOS-2)، هم اکسیژناز،

۱۰٪ از کل RBF با  $PO_2$  بافتی در حدود ۲۰-۱۰ میلی‌متر جیوه را شامل می‌شود (۱۲). با وجود اینکه جریان خون پایین در حفظ شیب آسمزی مدولار برای غلظت ادرار ضروری است، اما می‌تواند بافت مدولاری را در آستانه هیپوکسی قرار دهد. این در حالی است که نیازمندی‌های متابولیکی بسیاری از اندام‌های ضخیم مدولاری (mTAL) به پایین بودن  $PO_2$  در این منطقه کمک می‌کند. بنابراین هزینه‌های جذب مجدد اکسید سدیم در امتداد نفرون افزایش می‌یابد. با وجود اینکه لوله پروگزیمال کارآیی بالایی دارد، بخش عمده انتقال  $Na^+$  در لوله‌ی مجاور رخ داده و تنها ۶۰٪ این حمل و نقل فعال است. mTAL‌ها محل انتقال قابل توجه سدیم بوده، که برای تولید شیب اسمزی مورد نیاز هستند و فعالیت  $Na^+ / K^+ ATPase$  بیشتری نسبت به لوله‌های پروگزیمال دارند. انرژی متابولیکی استفاده شده در هر میلی‌گرم پروتئین TAL، ۵۰٪ بیشتر از لوله‌های مجاور بوده و این در حالی است که مقادیر مذکور در لوله دیستال افزایش بیشتری خواهد داشت (۱۳). افزایش انتقال سدیم در TAL بدون افزایش حمل اکسیژن می‌تواند سبب تشدید هیپوکسی مدولاری گردد. نتایج حاصل از بررسی‌های انجام شده نشان دهنده مهار انتقال سدیم در TAL و لوله‌های پروگزیمال توسط مدوره‌های خاص است که می‌تواند به ترتیب  $PO_2$  را در مدولا و قشر کلیوی افزایش دهد (۱۴). بنابراین می‌توان گفت انتقال توبولار و  $QO_2$  از جمله اصلی‌ترین عوامل تعیین‌کننده اکسیژن‌رسانی محسوب می‌گردند.

### تنظیم اکسیژن‌رسانی به کلیه

اکسید نیتریک (NO) تنظیم‌کننده اصلی اکسیژن عروق کوچک و  $QO_2$  محسوب می‌گردد. این در شرایطی است که NO می‌تواند با گشاد نمودن عروق سبب،

اندازه‌گیری میزان برگشت خون به ورید کلیوی و سنجش Cr-EDTA می‌تواند به تخمینی سریع از مقادیر RBF، GFR، و  $QO_2$  و حجم اکسیژن‌رسانی کلیوی دست یافت. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در شرایط عادی TNA به عنوان مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده  $QO_2$  کلیه در بیماران بعد از عمل مطرح است که این فاکتور خود ارتباطی نزدیک با GFR،  $T_{Na}$  و  $QO_2$  را نشان می‌دهد (۳۰). بنابراین افزایش GFR و حجم لود شدن سدیم در توبول‌های کلیوی، به طور بالقوه سبب اختلال در اکسیژن‌دهی مدولاری و برعکس می‌شود. با این حال، افزایش GFR، و در نتیجه  $QO_2$  کلیوی، با افزایش متناسب در RBF مطابقت ندارد.

### توقف اکسیژن‌رسانی به کلیه در AKI ایسکمیک

#### پس از جراحی

در بیماران مبتلا به AKI، داده‌های مربوط به  $QO_2$  کلیوی، RBF، GFR و اکسیژن‌رسانی به کلیه فاقد نتایج قطعی بوده و دیدگاه‌های فعلی در مورد اکسیژن‌رسانی به کلیه امری احتمالی و عمدتاً بر اساس مطالعات تجربی است. به تازگی، نشان داده شده‌است که  $QO_2$  کلیوی در بیماران پس از جراحی قلبی، تقریباً ۱۰-۱۲ میلی‌لیتر در دقیقه پایین‌تر از داوطلبان آگاه و سالم گزارش شده‌است (۳۱). ارتباط نزدیکی بین GFR و  $QO_2$  کلیوی در بیماران با AKI زودرس پس از جراحی قلب در مقایسه با افرادی که تحت عمل جراحی بدون عارضه قرار گرفته‌اند وجود دارد. این موارد همچنین نشان می‌دهند که تنظیم مجدد ارتباط بین GFR و  $QO_2$  در AKI ایسکمیک بالینی با اختلال شدید در پیوند با نیاز به اکسیژن کلیوی همراه است.

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، متابولیسم انرژی و تکثیر و بقای سلولی تأثیرگذار است (۲۲). علاوه بر این، HIF-1 $\alpha$  به صورت قابل توجهی بر کنترل متابولیسم میتوکندری نیز اثرگذار است (۲۳). سرکوب  $QO_2$  میتوکندری ناشی از عملکرد HIF-1 $\alpha$ ، با کاهش عرضه NADH به زنجیره انتقال الکترون (ETC) همراه بوده که متعاقب آن با ایجاد نوعی سوئیچ در زیر واحد IV کمپلکس ETC مواجه خواهیم بود که این خود نوعی هیپوکسی بهینه شده ایجاد می‌نماید که در نهایت سبب سرکوب بیوزن و القاء اتوفاجی میتوکندری می‌گردد (۲۴). تولید طبیعی HIF-1 $\alpha$  در اوایل STN و شرایط کلیه دیابتیک قابل مشاهده است (۲۵)؛ با این حال این حجم از تولید کمتر از حد مورد انتظار است چرا که این مقدار با اقدامات مختلف توان افزایش دارد (۲۶). از جمله این اقدامات می‌توان به القای دارویی HIF توسط کلرید کبالت و دی‌متیلوکسالی گلیسین اشاره نمود که بر این اساس نسبت  $QO_2 / T_{Na}$  در STN اولیه کلیه افزایش می‌یابد که این مسأله خود با افزایش قابل توجهی در RBF و GFR همراه می‌گردد (۲۷). اهمیت تنظیم اکسیژن‌رسانی کلیوی توسط HIF در شرایط پاتوفیزیولوژیک حوزه‌های نوین از تحقیقات بوده که به طور فزاینده‌ای رو به گسترش است.

### اکسیداسیون رنال و AKI در جراحی قلب

تغییرات جزئی در سطح کراتینین سرم بیماران تحت جراحی قلب و عروق سبب افزایش نرخ مرگ و میر در بیماران می‌گردد (۲۸). AKI در این دسته از بیماران به صورت قابل ملاحظه‌ای مشاهده می‌شود که این مسأله به نوبه خود ناشی از افت فشار خون در حین جراحی و کم‌خونی ناشی از خونریزی است (۲۹). در بیماران تحت جراحی قلب و عروق، با استفاده از تکنیک ترمودیلوشن،

## اکسیداسیون رنال و AKI در IR

آسیب‌های ناشی از برقراری مجدد جریان خون را که از موارد شایع متعاقب پیوند کلیه، نارسایی احتقانی قلب، سپسیس یا تنگی مجرای شریان کلیوی و شوک (به هر دلیلی) است، می‌توان یکی از علل اصلی AKI به شمار آورد. شیوع این دست آسیب‌ها چیزی بین ۵ تا ۲۰ درصد بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان را در بر می‌گیرد، حال آنکه اغلب تا ۵۰ درصد این دست موارد با شرایط مرگ همراه خواهند بود (۱۷).

طی پیوند کلیه و در مرحله ایسکمیک آن، تحویل اکسیژن به کلیه کاملاً مختل شده و کلیه در اصطلاح بیهوش می‌شود. با این حال و به خصوص در مدولا، تحویل اکسیژن کلیوی نیز در مرحله پس از جریان خون‌رسانی مجدد به دلیل انقباض عروق، احتقان اندوتلیال، ادم و انسداد مویرگی کاهش می‌یابد (۲۳). در این شرایط،  $QO_2$  ممکن است به دلیل کاهش ATP، آسیب میتوکندریایی و کاهش تراکم مویرگی پس از AKI کاهش یابد، که این خود منجر به هیپوکسی می‌شود.

فیبروز بینابینی می‌تواند فاصله انتشار بین خون و بافت را افزایش دهد. در کل، تغییرات ساختاری و عملکردی باعث تحریک هیپوکسی بافت می‌شوند و با بدتر شدن آسیب کلیوی و هیپوکسیک سبب ایجاد چرخه شریر شده و در نهایت منجر به ایجاد CKD می‌گردد (۲۹).

اعتقاد بر این است که هیپوکسی مهم‌ترین ویژگی پاتوژن در پیوند کلیه و همچنین علت اصلی آسیب ناشی از IR است (۳۲). صدمات ناشی از کمبود اکسیژن در هنگام برقراری مجدد جریان خون نیز ادامه خواهد داشت. با این حال احتمالاً با وجود برقراری مجدد جریان

اکسیژن، مقاومت شریانی کلیه افزایش می‌یابد و این در حالی است که RBF و  $QO_2$  کاهش می‌یابند (۳۳).

## سپسیس و آسیب کلیوی

در بیماران با شرایط وخیم، آسیب کلیوی ناشی از سپسیس را می‌توان شایع‌ترین نوع AKI به شمار آورد که با تغییرات همودینامیک، التهاب و آسیب سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال بروز می‌یابد (۲۷). این تصور که AKI سپتیک در اثر ایسکمی کلیوی و وازوکانستریکشن ایجاد می‌شود، با تردیدهایی همراه است (۳۱). علت این امر را می‌توان چنین بیان داشت که RBF می‌تواند در حیوانات مبتلا به AKI سپتیک با اعمال احیاء اولیه، افزایش یابد (۱۲). بنابراین تصور می‌شود که علاوه بر اکسیژناسیون کلیه، موارد دیگری همچون مجموعه‌ای از عوامل ایمونولوژیک، سمی، التهابی و همچنین آپوپتوز (که می‌توانند در microvasculature و سلول‌های تولولار اثر بگذارند) نیز در پاتوفیزیولوژی AKI سپتیک مشارکت دارند (۳۴). متأسفانه تا به امروز اطلاعاتی در زمینه RBF، GFR یا اکسیژناسیون کلیوی در موارد سپسیس اولیه در اختیار نیست، اما مشاهدات اخیر نشان می‌دهد که تغییر در درجه وازوکانستریکتور آرتریول‌های آوران و وبران که در القاء از دست دادن GFR اهمیت دارد، می‌تواند در پاتوژنز AKI سپتیک دخیل باشد (۳۵).

## تجویز رادیوکنتراست و تغییرات همودینامیک

### کلیوی

تجویز رادیوکنتراست می‌تواند وضعیت همودینامیک کلیوی را تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه منجر به کاهش اکسیژن‌رسانی بافت کلیوی و عملکرد کلیه شود. واسطه‌های رادیوکنتراست می‌توانند خطر ابتلا به AKI

را تعیین می‌نماید (۳۲). عدم تعادل اکسیژن منجر به هیپوکسی بافت کلیوی، افزایش تولید ماتریس خارج سلولی، رسوب کلاژن و فیبروز را در پی خواهد داشت. در بیانی کلی می‌توان دریافت که شناخت فاکتورهای مؤثر در تنظیم اکسیژن‌رسانی کلیه، نقش مهمی در حفظ سلامتی بیمار ایفا می‌نماید.

بسیاری از تحقیقات موجود در زمینه تأثیر هیپوکسی مزمن بر تغییرات عملکردی و ساختاری ناشی از CKD و اختلالات ایجاد شده در جریان خون صورت گرفته است. کاهش عملکرد RBF که در پی انقباض عروق اینترانال و در نتیجه افزایش تولید AngII موضعی و یا فعالیت کم NO صورت می‌گیرد می‌تواند به صورت توأم با هیپوکسی درون کلیوی رخ دهد. علاوه بر این، کم‌خونی در CKD موجب کاهش اکسیژن شده و نقش مؤثری در بروز هیپوکسی ایفا می‌نماید. آسیب‌های ساختاری با توان ایجاد اختلال در انتقال اکسیژن به توبول‌ها شامل بیماری شریانی تحت عوامل اتیولوژیک مانند دیابت و هایپرتانسیون و همچنین صدمات اینتراگلوبولار (گلوبرونفریت) است (۳۸).

از آنجا که مویرگ‌های پری‌توبولار از آرتریول‌های وایران پسا گلوبولار منشأ می‌گیرند، هرگونه آسیبی در جریان خون گلوبولاری بر جریان خون پیش‌توبولار تأثیرگذار خواهد بود. بررسی‌ها نشان داده است در برخی از بیماری‌های کلیوی مانند گلوبرونفریت، انسداد مجرای ادرار و تنگی عروق کلیوی، چگالی مویرگ‌های پیش‌توبولار کاهش می‌یابد (۲۷ و ۳۱). همچنین مطالعه بیوپسی‌های انسانی به دست آمده از بیماری کلیوی پیشرفته، نشان از رفرفکشن مویرگ‌های پیش‌توبولار داشته است (۱۵). هیپوکسی ایجاد شده در اثر این تغییرات ساختاری می‌تواند مسیرهای فیبروزنیک پایین دست را خاموش نموده و منجر به فیبروز بینابینی شود.

بعد از عمل را به ویژه در بیماران دیابتی افزایش دهند؛ به همین سبب معمولاً استفاده از این روش‌ها توأمان با روش‌های پرخطری همانند جراحی قلب منع می‌گردد (۳۱). هیپوکسی مدولای کلیوی می‌تواند به دلیل AKI القاکننده کنتراست ایجاد شود. شرایط مستعدکننده‌ای مانند بیماری‌های tubulointerstitial و دیابت که با هیپوکسی مزمن مدولاری و تنظیم مجدد HIFs شناخته می‌شوند، می‌توانند در ایجاد این حالت مؤثر واقع شوند. استفاده از تصویربرداری کارکردی وابسته به میزان اکسیژن خون (BOLD) جهت مطالعه تغییرات شدید اکسیژناسیون بافتی القا شده به وسیله واسطه‌های رادیوکنتراست پدیدار شده، کاهش قابل توجهی در اکسیژناسیون مدولار پس از تزریق آیوپرومید را نشان می‌دهد (۳۶). این امر در حالی است که هیچ‌گونه تغییر قابل توجهی در کورتکس کلیه ملاحظه نگردید.

### اکسیداسیون کلیه در CKD

بر اساس آمار منتشر شده در ایالات متحد آمریکا، امروزه بیش از ۳۵٪ از مبتلایان به دیابت و بیش از ۲۰٪ بیماران درگیر فشار خون بالا، به CKD دچار هستند (۲۵). همچنین طی دهه‌های گذشته، میزان مرگ و میر در اثر AKI نرخ رو به رشدی را به خود اختصاص داده است و در نتیجه، تعداد فزاینده‌ای از بیماران AKI در قید حیات هستند که می‌توانند میزان ابتلا به CKD و بیماری کلیوی مرحله نهایی (ESRD) را افزایش دهند. به علاوه، بیش از ۱۰ میلیون نفر از جمعیت ساکن در آمریکای شمالی به CKD و ESRD پیشرونده مبتلا بوده و تحت تأثیر عوارضی همچون بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارند (۳۷).

شواهد موجود در این زمینه حاکی از آن است که عدم تطابق عرضه اکسیژن، مسیر نهایی پیشرفت CKD

را در ۴ هفته را جبران کند (۵۴). بررسی  $QO_2$  در شرایط *invivo* نتایج مشابهی در ۳ هفته STN کلیه نشان داده است (۱۸). افزایش نسبت  $QO_2 / T_{Na}$  در مراحل اولیه حتی در هفته اول STN کلیه نیز مشاهده شده است (۱۷).

### سنجش میزان اکسیداسیون

برای درک تعادل توده اکسیژن، می‌بایست غلظت اکسیژن موجود در خون و  $PO_2$  خون و بافت را اندازه‌گیری نمود تا میزان اکسیژن انتقالی ( $DO_2$ )، میزان مصرف ( $VO_2$ ) و همچنین نیروی محرکه برای انتشار اکسیژن انتقالی ( $PO_2$ ) تعیین شود. در حالت ایده‌آل، این سه پارامتر باید در سطح کل اعضای بدن و در محفظه‌های خاص عروقی، لوله‌ها و فضای بینابینی قابل اندازه‌گیری باشد (۴۰). هیچ روش واحدی تمام این اطلاعات را ارائه نمی‌دهد و رویکردهای مختلفی از روش‌ها ارائه شده است. با این حال و به طور کلی سه مسیر عمده (سنجش از طریق خون و ادرار، سنجش از طریق بافت‌ها و تصویربرداری) برای سنجش اکسیژن‌رسانی مطرح است (۴۰-۴۳).

#### • اکسیداسیون خون و ادرار

$DO_2$  کلیوی می‌تواند به عنوان محصول جریان خون کلیوی (RBF) و غلظت اکسیژن خون شریانی اندازه‌گیری شود. بدین ترتیب می‌توان بیان داشت که  $VO_2$  کلیوی نیز می‌تواند به عنوان محصول RBF و تفاوت غلظت اکسیژن بین خون وریدی شریانی و کلیوی محاسبه گردد (۴۱).

سنجش میزان اکسیژن اشباع خون را می‌توان در دو مرحله زیر بررسی نمود:

این وضعیت می‌تواند انتشار اکسیژن از مویرگ‌ها به سلول‌های توبولار را مختل ساخته و در نهایت منجر به تشدید هیپوکسی گردد.

بررسی‌های صورت گرفته بر مدل‌های تجربی دیابت، فشار خون بالا و CKD نشان می‌دهد که ناهنجاری‌های متابولیکی و تغییر در استفاده از اکسیژن می‌تواند GFR و از بین رفتن نفرون‌ها را تشدید نماید (۳۹). همچنین هایپوکسی توبولار پیش از هر تغییر ساختاری دیگری در این گونه بیماری‌ها رخ می‌نماید (۲۲). در مراحل اولیه، سازگاری‌های همودینامیک و همچنین متابولیک می‌توانند نیاز به اکسیژن را افزایش داده و هیپوکسی زودرس را ایجاد نماید. این امر سبب القاء تغییرات ساختاری مزبور شده و می‌تواند استمرار هیپوکسی را به همراه داشته باشد. به همین سبب، توجه به عوامل تنظیم کننده  $QO_2$  در مراحل اولیه، می‌تواند در اتخاذ رویکرد درمانی مناسب جهت تغییر مسیر بیماری پیش از هرگونه آسیب دائمی مؤثر واقع گردد.

بر اساس بررسی‌های صورت گرفته در زمینه CKD، از دست رفتن نفرون می‌تواند منجر به هایپرفیلتراسیون نفرون‌های باقی مانده شود. این هایپرفیلتراسیون سبب جذب فرآیندها اکسیژن می‌گردد و در نهایت با افزایش هزینه‌های متابولیک همراه خواهد شد. مطالعات نشان داده‌اند که  $QO_2$  افزایش یافته عاملی برای یا تعداد نفرون‌های مشاهده شده در STN است (۱۷). با توجه به رابطه خطی بین  $T_{Na}$  و  $QO_2$ ، افزایش  $QO_2$  موجب افزایش  $T_{Na}$  شده و نسبت  $QO_2 / T_{Na}$  به عنوان شاخصی جهت تعیین کارایی انتقالات محسوب می‌گردد. این نسبت تحت برخی شرایط ممکن است دستخوش تغییراتی گردد. طی بررسی انجام شده بر مدل پرفیوژن کلیوی، محققان دریافتند که افزایش ۴۰٪ در  $T_{Na}$  نمی‌تواند به طور کامل افزایش سه برابری  $QO_2$  در STN

فلورسانس لومینوفور در نوک کاوشگر به طور معکوس متناسب با  $PO_2$  است (۴۵).

• روش تصویر برداری

MRI وابسته به سطح اکسیژن خون (BOLD MRI) به عنوان یک روش مفید برای تشخیص بیماری کلیوی در انسان مورد استفاده قرار گرفته است. اصل BOLD MRI به این پدیده متکی است که گرادیان سیگنال پروتون اکو MRI از نظر حضور دیوکسی هموگلوبین، تحت تأثیر مولکول‌های آب موجود در خون قرار می‌گیرد. در نتیجه، سیگنال BOLD به طور معکوس متناسب با اشباع هموگلوبین است. در انسان، تغییرات در اکسیژن‌رسانی به خون کلیوی در پاسخ به آنژیوتانسین II، دیورتیک‌ها، دیورز آب، محاصره سیکلواکسیژناز، طیف وسیعی از نفروتوکسین‌ها، نفروپاتی مزمن کلیه و همچنین تنگی عروق کلیوی تشخیص داده شده است (۴۶). سه مکانیسم عمده برای سنجش اکسیژناسیون کلیه در حالی مطرح گردید که برخی متدهای دیگر همچون متدهای مبتنی بر روش‌های ایمونوهیستوشیمی، اسپکتروفتومتری و مدلسازی آماری نیز در این راستا مطرح هستند. تمامی روش‌های سنجش اکسیژن اشباع کلیوی بر اساس شاخص‌های دسترسی و وضعیت بیماران انتخاب می‌گردند. این در حالی است که تمامی روش‌ها نقاط ضعف و قوت خود را دارند (جدول ۱)

۱- پیش از ارائه آنالایزهای خودکار- این روش بر مبنای سنجش میزان اشباع اکسیژن هموگلوبین و با استفاده از دانستومتری اجرا می‌گردد (۴۰-۴۲).

۲- پس از ارائه آنالایزهای سنجش خودکار - این دستاورد ضمن تسهیل اندازه‌گیری  $VO_2$  کلیوی، امکان سنجش  $PO_2$  خون وریدی کلیوی را فراهم می‌آورد (۴۳).

$PO_2$  ادراری (که می‌تواند با سهولت نسبی در شرایط کلینیکی اندازه‌گیری شود)، مدت طولانی است که به عنوان یک روش اندازه‌گیری مفید از  $PO_2$  مدولاری کلیه پیشنهاد شده است.

• تغییرات اکسیژن بافتی

برای ارزیابی تغییرات سطح اکسیژن بافتی از دو روش مرسوم استفاده می‌گردد:

۱- بهره‌گیری از الکترودهای قطبی - این روش بر اساس استفاده از دو الکتروده قطبی (آند و کاتد) استوار است. قطر کوچک این الکترودها امکان نفوذ عمیق با آسیب بسیار محدود به بافت را فراهم می‌نماید، البته این مسأله مستلزم آن است که کلیه و الکتروده کاملاً ثابت باشند. بنابراین، آنها می‌توانند اندازه‌گیری بافت  $PO_2$  را در هر منطقه از کلیه ارائه دهند (۴۴).

۲- لامپ فلورسانس - در این روش الکتروده تغییرات اکسیژن را از بر اساس طول عمر یک لومینوفور اندازه‌گیری می‌کند. بدین ترتیب که طول عمر

جدول ۱: کاربرد، مزایا و محدودیت‌های روش‌های موجود جهت تنظیم اکسیژن کلیه (۴۴-۴۸)

تکنیک مورد استفاده	کاربرد و مزایا	محدودیت‌ها
اکسی متر خون	اندازه‌گیری کلی DO و VO <sub>2</sub> کلیه را فراهم می‌نماید. تکنیک‌های طول عمر فلئورسنسی که اخیراً توسعه یافته‌اند، امکان اندازه‌گیری در زمان حال این متغیرها در موجودات کوچک را میسر می‌نماید.	اطلاعاتی در زمینه اکسیژن‌رسانی به بافت و یا انتقال اکسیژن و نیاز به آن را در بافت‌های خاص کلیه در اختیار قرار نمی‌دهد.
اکسی متری ادرار	روش ساده‌ای است که در شرایط بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد.	ارتباط میان Po <sub>2</sub> ادرار و Po <sub>2</sub> بافت کلیوی بسیار ضعیف بوده و تحت تأثیر عوامل بسیاری می‌تواند تغییر نماید.
میکروالکترودهای پولاروگرافیک	امکان اندازه‌گیری Po <sub>2</sub> را در عروق اختصاصی، لوله‌ای و نواحی بینابینی قشر سطحی کلیه فراهم می‌نماید.	میزان Po <sub>2</sub> بافتی بسیار متغیر است که نشان دهنده ناهمگونی فضایی Po <sub>2</sub> بافت کلیوی است. الکترودهای کلارک شکننده هستند و در معرض برخی جریان‌های پایه قرار دارند.
Optodes فلئورسنت	نسبت به الکترودهای کلارک در Po <sub>2</sub> کم، دقیق تر هستند. حجم نمونه بیشتر از الکترودهای کلارک است بنابراین اندازه‌گیری‌ها تنوع فضایی کمتری را به طور بالقوه نشان می‌دهند و می‌تواند به صورت مزمن جهت مطالعه در حیوانات هشیار مورد استفاده قرار گیرد.	تیپ‌های پروب خیلی بزرگ هستند و بنابراین می‌توانند منجر به آسیب بافتی شوند. نمی‌تواند Po <sub>2</sub> را در بافت کلیوی خاصی مانند عروق، بافت توبولار و بینابینی حذف نماید
لوله‌های سیلاستیک کاشته شده	کاشت مزمن پتانسیل مطالعه در حیوانات هشیار را فراهم می‌آورد. ناحیه اندازه‌گیری وسیع امکان تخمین متوسط Po <sub>2</sub> بافت را فراهم می‌نماید.	ایمپلنت موجب ایجاد برخی آسیب‌های بافتی می‌شود. این روش فقط در حیوانات بزرگ قابل استفاده است.
BOLD MRI	غیر تهاجمی بوده، بنابراین می‌تواند در محیط بالینی مورد استفاده قرار گیرد. این روش تصویربرداری امکان نقشه برداری از اکسیژن را فراهم می‌کند.	این تکنیک نیمه کمی است و فقط با رزولوشن فضایی متوسط امکان پذیر است. این روش اکسیژن‌رسانی به خون را اندازه می‌گیرد، که می‌تواند با اکسیژن‌رسانی به بافت متفاوت باشد. سیگنال‌های BOLD در مدولا داخلی چندان مورد اطمینان نیستند.
EPR spectroscopy	اندازه‌گیری کمی Po <sub>2</sub> بافت را میسر می‌کند که می‌تواند در همان حیوان آزمایشگاهی تکرار شود، بنابراین امکان انجام مطالعات طولی را فراهم می‌کند.	نیاز به کاشت جراحی یک ذره پارامغناطیسی دارد.
اندازه‌گیری اکسیداسیون سیتوکروم از طریق طیف سنجی بازتابی	امکان اندازه‌گیری عملکردی انتقال اکسیژن به میتوکندری را فراهم می‌کند	معیار غیر مستقیمی برای اندازه‌گیری اکسیژن‌رسانی است. تغییر غلظت هموگلوبین می‌تواند نتایج مشاهدات را دستخوش تغییر سازد.
Pimonidazole adduct immunohistochemistry	امکان نقشه‌برداری دقیق از هیپوکسی بافت را فراهم می‌کند	این روش کیفی بوده و فقط می‌توان به صورت ex vivo از آن استفاده نمود.
ایمونوهیستوشیمی HIF	پنجره‌ای برای سیگنال‌های پایین دست جهت واسطه شدن پاسخ‌های تطبیقی برای پاتولوژی هیپوکسی و بافت کلیوی می‌گشاید.	این روش کیفی بوده و تنها به صورت ex vivo می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.
مدل سازی ریاضی	امکان آزمایش in silico را فراهم می‌نماید.	این روش بر اساس کیفیت داده‌های مربوط به مدل‌ها، هزینه محاسباتی مدلینگ و دفیوژن اکسیژن در کلیه با محدودیت‌هایی مواجه است.

## جمع‌بندی

صدمات جسمی به بیماران) برای سنجش میزان اکسیژن در چند دهه اخیر مورد توجه بسیار قرار گرفته است. لذا، گسترش متدهای سنجش پارامترهای حیاتی داخلی بدن بدون اعمال آسیب‌های بافتی به بیماران به شدت رو به گسترش است.

درک ما از چگونگی تنظیم سطح اکسیژن در بافت کلیه بستگی زیادی به توسعه روش‌های جدید برای نظارت بر وضعیت اکسیژن کلیه دارد. چالش برای ما که اکسیژناسیون کلیه را مطالعه می‌کنیم استفاده از این پیشرفت‌های فنی برای پیشرفت درک نقش آن در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی کلیه است.

آسیب‌های کلیوی و به طور مشخص آسیب‌های ناشی از کمبود اکسیژن در بافت کلیه یکی از چالش برانگیزترین اقسام آسیب‌های بافتی محسوب می‌گردند که ضمن ایجاد مخاطرات شدید و یا جبران‌ناپذیر جسمانی برای شخص بیمار، شرایط مدیریت و درمان را نیز برای کادر درمانی با دشواری مواجه می‌نمایند. از این رو، ایجاد تغییر رویکرد به سمت تشخیص زودهنگام با رویکرد کمترین ایجاد صدمه به بیمار از اولویت‌های تیم‌های درمانی است. بدین ترتیب، رویکرد استفاده از روش‌های غیر تهاجمی (به منظور به حداقل رسانیدن

## REFERENCES

1. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Aug 1;14(8):2178-87.
2. Hoste EA, Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical care medicine*. 2008 Apr 1;36(4): S146-51.
3. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Annals of internal medicine*. 1998 Feb 1;128(3):194-203.
4. Evans RG, Ince C, Joles JA, Smith DW, May CN, O'connor PM, Gardiner BS. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: clinical implications of integrative physiology. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013 Feb;40(2):106-22.
5. Epstein FH, Agmon Y, Brezis M. Physiology of Renal Hypoxia a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994 Apr;718(1):72-82.
6. Laycock SK, Vogel T, Forfia PR, Tuzman J, Xu X, Ochoa M, Thompson CI, Nasjletti A, Hintze TH. Role of nitric oxide in the control of renal oxygen consumption and the regulation of chemical work in the kidney. *Circulation Research*. 1998 Jun 29;82(12):1263-71.
7. Brown GC, Cooper CE. Nanomolar concentrations of nitric oxide reversibly inhibit synaptosomal respiration by competing with oxygen at cytochrome oxidase. *FEBS letters*. 1994 Dec 19;356(2-3):295-8.
8. Ivanov M, Mihailović-Stanojević N, Milanović JG, Jovović Đ, Marković-Lipkovski J, Ćirović S, Miloradović Z. Losartan improved antioxidant defense, renal function and structure of posts ischemic hypertensive kidney. *PloS one*. 2014 May 5;9(5): e96353.
9. Welch WJ, Baumgartl H, Lubbers D, and Wilcox CS. *Nephron* P o. 2003;2:230-7.
10. Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport. Tissue hypoxia. *Bmj*. 1998 Nov 14;317(7169):1370-3.
11. Deng A, Tang T, Singh P, Wang C, Satriano J, Thomson SC, Blantz RC. Regulation of oxygen utilization by angiotensin II in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2009 Jan 2;75(2):197-204.
12. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs. *British journal of pharmacology*. 1996 Oct;119(3):609-15.
13. Epstein FH. Oxygen and renal metabolism. *Kidney international*. 1997 Feb 1;51(2):381-5.
14. Fry BC, Layton AT. Oxygen transport in a cross section of the rat inner medulla: Impact of heterogeneous distribution of nephrons and vessels. *Mathematical biosciences*. 2014 Dec 1; 258:68-76.
15. Leichtweiss HP, Lübbers DW, Weiss CH, Baumgärtl H, Reschke W. The oxygen supply of the rat kidney: Measurements of intrarenal pO<sub>2</sub>. *Pflügers Archiv*. 1969 Dec 1;309(4):328-49.
16. Swärd K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive care medicine*. 2005 Jan 1;31(1):79-85.

17. Lassen NA, Munck O, Thaysen JH. Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta physiologica Scandinavica*. 1961 Apr;51(4):371-84.
18. Coux G, Trumper L, Elías MM. Cortical Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity, abundance and distribution after in vivo renal ischemia without reperfusion in rats. *Nephron*. 2001;89(1):82-9.
19. JAHANGIRI, FARD ALIREZA, Ahmadi Zargham Hussain, and Seyyed Bashir Mirtajani. "Cardiac output measurement methods in heart surgery." (2017): 51-66.
20. Jahangirifard A, Salajegheh S, Arab S, Mirtajani SB, Radmand G, Farzanegan B. Thiamine can decrease Lactate and Creatinine level after Coronary Artery Bypass Surgery in Patients with Mild Systolic Dysfunction. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*. 2019 Feb 22;3(4):136-42.
21. Hu H, Batteux F, Chéreau C, Kavian N, Marut W, Gobeaux C, Borderie D, Dinh-Xuan AT, Weill B, Nicco C. Clopidogrel protects from cell apoptosis and oxidative damage in a mouse model of renal ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology*. 2011 Oct;225(2):265-75.
22. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jul 8;351(2):159-69.
23. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Critical care medicine*. 2008 Apr 1;36(4): S198-203.
24. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Jul 1;12(7):1549-57.
25. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, Truong L, Anderson S, Kerjaschki D, Schreiner GF, Johnson RJ. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002 Mar 1;13(3):806-16.
26. Shimizu A, Kitamura H, Masuda Y, Ishizaki M, Sugisaki Y, Yamanaka N. Apoptosis in the repair process of experimental proliferative glomerulonephritis. *Kidney international*. 1995 Jan 1;47(1):114-21.
27. Moghadam MY. Low level laser therapy: a promising adjunct therapeutic modality for pain control after coronary artery bypass graft surgery. *The Korean Journal of Pain*. 2019 Jan;32(1):51.
28. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, Ohse T, Miyata T, Inagi R, Kurokawa K, Fujita T, Nangaku M. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 May 1;15(5):1277-88.
29. Nath KA, Croatt AJ, Hostetter TH. Oxygen consumption and oxidant stress in surviving nephrons. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1990 May 1;258(5): F1354-62.
30. Cohen JJ. Relationship between energy requirements for Na<sup>+</sup> reabsorption and other renal functions. *Kidney international*. 1986 Jan 1;29(1):32-40.
31. Efrati S, Berman S, Hamad RA, Siman-Tov Y, Ilgiyaev E, Maslyakov I, Weissgarten J. Effect of captopril treatment on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jun 16;27(1):136-45.
32. Mahjoubifard M, Heidari M, Dahmardeh M, Mirtajani SB, Jahangirifard A. Comparison of Dexmedetomidine, Lidocaine, and Fentanyl in Attenuation Hemodynamic Response of Laryngoscopy and Intubation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology Research and Practice*. 2020 Jul 1;2020.
33. Swärd K, Valsson F, Odencrants P, Samuelsson O, Ricksten SE. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Critical care medicine*. 2004 Jun 1;32(6):1310-5.
34. Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, Zäll S, William-Olsson EB, Lundin S. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function after cardiac surgery and in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1994 Aug 1;8(4):425-30.
35. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Morita Y, Numaguchi Y, Okumura K, Murohara T. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Mar 24;53(12):1040-6.
36. Jahangirifard A, Salajegheh S, Arab S, Mirtajani SB, Radmand G, Farzanegan B. Thiamine can decrease Lactate and Creatinine level after Coronary Artery Bypass Surgery in Patients with Mild Systolic Dysfunction. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*. 2019 Feb 22;3(4):136-42.
37. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *International journal of cardiology*. 2012 Jul 12;158(2):186-92.
38. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Jan 1;1(1):19-32.
39. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A. Acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation*. 2009 Feb 1;119(4):495-502.
- Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for blood pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> determination. *Journal of applied physiology*. 1958 Nov 1;13(3):515-20.

40. Mik EG, Johannes T, Ince C. Monitoring of renal venous PO<sub>2</sub> and kidney oxygen consumption in rats by a near-infrared phosphorescence lifetime technique. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008 Mar;294(3): F676-81.
41. Valente A, Sorrentino L, La GT, Draisci G. Post-transfusional variation in urinary oxygen tension in surgical patients. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2008 Sep;35(9):1109-12.
42. O'Connor PM, Anderson WP, Kett MM, Evans RG. Simultaneous measurement of pO<sub>2</sub> and perfusion in the rabbit kidney in vivo. In *Oxygen Transport to Tissue XXVIII 2008* (pp. 93-99). Springer, Boston, MA.
43. Leong CL, Anderson WP, O'Connor PM, Evans RG. Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007 Jun;292(6): F1726-33.
44. Dyson A, Stidwill R, Taylor V, Singer M. Tissue oxygen monitoring in rodent models of shock. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007 Jul;293(1):H526-33.
45. Tumkur SM, Vu AT, Li LP, Pierchala L, Prasad PV. Evaluation of intra-renal oxygenation during water diuresis: a time-resolved study using BOLD MRI. *Kidney international*. 2006 Jul 1;70(1):139-43.
46. Textor SC, Glockner JF, Lerman LO, Misra S, McKusick MA, Riederer SJ, Grande JP, Gomez SI, Romero JC. The use of magnetic resonance to evaluate tissue oxygenation in renal artery stenosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Apr 1;19(4):780-8.
47. Matsumoto KI, Bernardo M, Subramanian S, Choyke P, Mitchell JB, Krishna MC, Lizak MJ. MR assessment of changes of tumor in response to hyperbaric oxygen treatment. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2006 Aug;56(2):240-6.