

**T. C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TIKANMA SARILIĞINDA SİLDENAFİL SİTRATIN KARACİĞER MORFOLOJİSİ
VE FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA**

Dr. Tamer ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer Faik ERSOY

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde emeği geçen Prof. Dr. Haluk ALAGÖL ve Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN'e ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında büyük desteğini gördüğüm Doç. Dr. Ömer Faik ERSOY'a, kliniğe adım attığım ilk günden bu güne kadar servis ve ameliyathanedeki çalışmalarım da her zaman yakın desteklerini gördüğüm, bu meslekte olgunlaşmamda emeği geçen, bana yön veren ve aydınlatan Doç. Dr. Hüseyin Ayhan KAYAOĞLU' na, Doç. Dr. Namık ÖZKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Erdiç YENİDOĞAN' a, Yrd. Doç. Dr. İsmail OKAN' a;

İhtisas eğitimimi, sevinçli ve üzüntülü anları birlikte paylaştığımız Op. Dr. Mehmet İlhan YILDIZ'a, Op. Dr. Vural İMREN' e, Dr. Zeki ÖZSOY' a, Dr. Servet TALİ' ye, Dr. Serdal BOZDOĞAN' a;

Asistanlık dönemimde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, endoskopi ünitesi, ameliyathane hemşirelerine ve personeline;

Her an yanımda olan, beni sevgileriyle destekleyen ve sonsuz özveride bulunan saygıdeğer eşim Neslihan' a, biricik evladım Alper' e, babama ve tüm aile bireylerime teşekkür ederim.

Dr. Tamer ŞİMŞEK

ÖZET

GİRİŞ

Tıkanma sarılığı safra yolları ağacının herhangi bir yerinde akımın engellenmesi ve safranin bağırsağa aktarılamaması olarak tanımlanır. Amacımız sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığı modelinde oral yoldan verilen günlük 10 mg/kg sildenafilin karaciğerde ortaya çıkan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada toplam 62 adet 250-350 gr ağırlığında, erkek Wistar-albino sıçan kullanılmıştır. Kontrol ve deney grupları toplam altı grup (Grup 1-6 sırasıyla Sham 10; Sham 28; Kontrol 10; Kontrol 28; Sildenafil 10 ve Sildenafil 28) olarak tanımlandı. Sham gruplarında (Grup 1 ve 2) laparotomi sonrasında sadece koledok diseksiyonu yapılırken kontrol ve sildenafil gruplarında ise deneysel tıkanma sarılığı oluşturuldu. Sildefanil sitrat sakrifikasyon zamanına kadar operasyon gününden başlayarak 10 mg/kg dozunda içme suyunda her gün aynı saatte gavaj ile verildi. Sham, kontrol ve sildenafil grubundaki sıçanlar çalışma dizaynına göre 10. ya da 28. günde sakrifiye edilerek karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal analizleri ve karaciğerdeki yapısal değişikliklerin histopatolojik olarak değerlendirmesi için kan ve doku örnekleri alındı.

BULGULAR

10. günde bakılan Sildenafil ile tedavi edilen grupta AST ve direkt bilirubin seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre bir azalma olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.423$). ALT seviyelerinde sildenafil ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuyla arasında bir fark görülmedi ($p=0.661$). ALP ve total bilirubin seviye ölçümlerinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.0001$). 28. günde karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel bir fark olduğu görüldü ($p<0.0001$). ALT seviyelerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. ($p>0.05$) Sildenafil uygulanan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise karaciğer fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$)

10. günde duktal proliferasyon kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) Kolestaz, fibrozis, inflamasyon ve nekroz açısından tüm gruplarda istatistiksel bir fark saptandı ($p<0.0001$). Ancak Sildenafil ile tedavi edilen grupta ödemin artığı görüldü ($p<0.0001$) 28. günde ise duktal proliferasyon açısından kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$) İstatistiksel olarak kolestaz şiddetinde, fibrozis , inflamasyon, nekroz anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.0001$) Ödem açısından İstatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.012$) 10 ve 28. günlerde sildenafil verilen gruplarda histopatolojik olarak istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$)

SONUÇ

Bu çalışma sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığında günlük 10 mg/kg sildenafilin oral yolla 10 ve 28 gün süreyle kullanımının tıkanma sarılığına bağlı ortaya çıkan karaciğer fonksiyonel ve yapısal değişikliklerini düzeltebildiğini göstermiştir. Ancak sildenafilin tıkanma sarılığındaki etkinliğinin moleküler düzeyde daha detaylı araştırılması ve klinik uygulamalardaki rolünün belirlenmesi açısından daha fazla çalışma yapılması gerekir.

ABSTRACT

Introduction

Obstructive jaundice is defined as the cessation of bile flow to the intestine in any place of biliary tree. We aimed to investigate the effect of 10 mg/kg sildenafil on the structure and function of liver in a rat model of obstructive jaundice.

Material and Method

A total of 62 male Wistar albino rats weighing 250-350 gr was distributed evenly into 6 different groups. The groups were Sham 10; Sham 28; Control 10; Control 28; Sildenafil 10 ve Sildenafil 28 defined from 1 to 6 respectively. While in Sham Groups (Grup 1 ve 2) only the dissection of common bile duct was performed, an experimental obstructive jaundice by ligating the common bile duct was instituted in control and sildenafil groups during laparotomy. 10 mg/kg sildefanil citrate in drinking water was delivered through mouth after the operation until sacrifice. Rats were sacrificed either 10th or 28th days according to the study design. Blood and tissue samples from liver were obtained to perform biochemical and histopathological analysis to study functional and structural changes in the liver.

Results

At 10th day AST and direct bilirubin levels were lower in sildenafil-treated group than the control although the difference was insignificant ($p=0.423$). There was no difference between sildenafil-treated and control groups with regard to ALT levels ($p=0.661$). ALP ve Total bilirubin levels among groups were statistically different ($p<0.0001$). At 28th day, liver function tests except ALT showed significant differences among groups ($p<0.0001$) Liver function tests were not changed significantly between 10th and 28th days in sildenafil-treated rats ($p>0.05$). At 10th day, the ratio of ductal proliferation was not different between control and sildenafil-treated groups ($p>0.05$) Significant differences were observed among groups with regard to cholestasis, fibrosis, inflammation and necrosis ($p<0.0001$). However, edema increased in sildenafil-treated group ($p<0.0001$). At 28th day, there was no difference in ductal proliferation ratio between control and sildenafil-treated groups ($p>0.05$) However the severity of structural changes (including cholestasis, fibrosis, inflammation and necrosis) in liver after obstructive jaundice except edema reduced significantly ($p<0.0001$). Sildenafil-treated groups

at different time points didn't show statistical difference in histopathological changes($p>0.05$).

Conclusion :The study showed that oral administration of 10 mg/kg sildenafil dramatically reverses the biochemical and histopathological changes induced by obstructive jaundice in rats.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR	IX
TABLolar	X
ŞEKİLLER	XI
GRAFİKLER	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Safra Yollarının Anatomi ve Histolojisi	7
2.3. Karaciğerin İşlevleri	10
2.3.1. Hepatik Safra Oluşumu	12
2.3.2. Biliyer Sekresyon	14
2.3.3. Ankonjuge (İndirekt) Hiperbilirubinemi nedenleri	15
2.3.4. Konjuge (Direkt) Hiperbilirubinemi nedenleri	16
2.4. Tıkanma Sarılığı	16
2.4.1. Tıkanma Sarılığı Nedenleri	17
2.4.2. Tıkanma sarılığında Biyokimyasal değişiklikler	19
2.4.3. Tıkanma sarılığında fizyopatolojik değişiklikler	20
2.4.3.1. Hepatosellüler Değişiklikler	20
2.4.3.2. Sistemik Değişiklikler	20
2.4.3.3. Kardiyovasküler Değişiklikler	21
2.4.3.4. Böbreklerdeki Değişiklikler	21
2.4.3.5. Tıkanma Sarılığında GIS Değişiklikleri	22
2.4.3.6. Tıkanma Sarılığında Beslenmedeki Değişiklikler	22
2.4.3.7. Yara İyileşmesi İle İlgili Değişiklikler	23
2.4.3.8. Lipit Metabolizması İle İlgili Değişiklikler	23
2.4.3.9. Kemik İle İlgili Değişiklikler	23
2.5. Sildenafil Sitrat	23

3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Prosedür ve Değerlendirme	29
3.2. Cerrahi Prosedür	30
3.3. Karaciğer Fonksiyonlarının Biyokimyasal Analizleri	31
3.4. Karaciğerdeki Değişikliklerin Histopatolojik Değerlendirmesi.....	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Biyokimyasal Ölçümler	33
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	36
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

ALT : Alanin aminotransferaz

ALP : Alkalen fosfataz

AST : Aspartat aminotransferaz

H&E : Hemotoksilen-Eozin

PDE-5:Fosfodiesteraz-5

NO: Nitrik oksit

A:Arter

V:Ven

RES :Retikuloendotelyal sistem

c-GMP: siklik guanozin monofosfatı

ARDS:Akut respiratuvar distres sendromu

TABLULAR

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1 : 10. Günde Ölçülen Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları	33
Tablo 2 : 28. Günde Ölçülen Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları	34
Tablo 3 : 10-28. Günde Sildenafil Verilen Grupların Karaciğer fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4 : 10. Günde Karaciğerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	36
Tablo 5 : 28. Günde Karaciğerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	42
Tablo 6 : 10-28. Günlerde Sildenafil Gruplarında Karaciğerin Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER

<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Karaciğerin Segmentleri	4
Şekil 2 : Safra Yolları Anatomisi	7
Şekil 3 : Sildenafil Sitratın Yapısal Formülü	24
Şekil 4 : Sildenafil Sitratın Etki Mekanizması	26
Şekil 5 :Sildenafilin İskemi / Reperfüzyon Hasarını Önleyici Mekanizması	27
Şekil 6 :Nitrik Oksit Dejarjı ve Sildenafilin Kavernozal Düz Kas Hücrelerine Olan Etkisi	28
Şekil 7 : Sıçanlarda Mekanik Tıkanma Sarılığı İşlemi	31

GRAFİKLER

<u>Grafikler</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1 : 10. Günde Duktal Proliferasyon	37
Grafik 2 : 10. Günde Kolestaz	38
Grafik 3 : 10. Günde Fibrozis	39
Grafik 4 : 10. Günde Ödem	40
Grafik 5 : 10. Günde İnflamasyon	41
Grafik 6 : 10. Günde Nekroz	41
Grafik 7 : 28. Günde Duktal Proliferasyon	43
Grafik 8 : 28. Günde Kolestaz	44
Grafik 9 : 28. Günde Fibrozis	45
Grafik 10 : 28. Günde Ödem	46
Grafik 11 : 28. Günde İnflamasyon	47
Grafik 12 : 28. Günde Nekroz	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıkanma sarılığı intrahepatik en küçük safra sekresyonu yapan safra kanalikülünden, oddi sfinkterine kadar olan safra yolları ağacının herhangi bir yerinde akımın engellenmesi ve safranın bağırsağa aktarılamaması olarak tanımlanır (1). Tıkanma sarılığı obstrüktif ve inflamatuvar olabileceği gibi bazı genetik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir. Tıkanıklık intrahepatik safra yollarında ise 'intrahepatik kolestaz', ekstrahepatik safra yollarında ise 'ekstrahepatik kolestaz' olarak adlandırılır (2).

Tıkanma sarılığı tedavideki gelişmelere rağmen hala genel cerrahinin önemli sorunlarından birisidir. Hepatik ve renal disfonksiyon, koagülopati, kardiyovasküler disfonksiyon, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanama ve sepsis önemli morbidite ve mortalite nedenidir (3). Enterohepatik siklusun bozulması sonucunda, safra ile atılan bilirubin pigmenti gibi toksik maddeler kanda birikir. Sarılık, kanda bilirubin miktarının artması sonucu derinin, skleraların, mukozaların ve vücut sıvılarının safra pigmentleri ile boyanarak sarı renkte görülmesidir (4). Genellikle bilirubin seviyelerinin 2,0–3,0 mg/dl seviyesine ulaşması ile klinik olarak ortaya çıkar (2). Karaciğer fonksiyon testleri ise ilk dönemlerde normalden uzun dönemde bozulur. Alanin Amino Transferaz (ALT) ve Aspartat Amino Transferaz (AST) hafif, Alkalen Fosfataz (ALP) ise belirgin olarak yükselmiştir.

Tıkanma sarılığında kanal içi basıncın % 60 oranında arttığı ve altı saat gibi kısa bir süre içinde DNA sentezinin uyarılarak safra kanalı epitel hücrelerinde proliferasyonun başladığı gösterilmiştir (5).

Tıkanma sarılığında endotoksemi gelişiminde iki etken sorumludur. (6). Birincisi, sindirim kanalında safra tuzlarının sağladıkları anti-endotoksin etkinin yokluğu ve endotoksinlerin portal dolaşıma endotoksin emilmesidir (6). İkincisi ise; hepatik kupffer hücrelerinin fagositik işlevinin bozulması nedeni ile barsaklardan kaynaklanan endotoksin'in sistemik dolaşıma kaçmasıdır (7). Ortaya çıkan sistemik endotoksemi, sonuçta organ işlevlerinin bozulmasına neden olacak şekilde inflamatuvar yanıtı aktive eder.

Fizyopatolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında endotoksemi önemli rol oynamakta olup, monosit, endotel ve makrofajlar gibi hücreleri aktive olarak bazı sitokinlerin salınımı bu

değişikliklerden sorumludur. Aktive olan inflamatuvar sürecin agreveasyonu ve uzaması yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur (8, 9).

Hepatositlerin salgı fonksiyonları ile beraber mitokondrial fonksiyonlar da etkilenmiştir (10) Benzer şekilde protein sentezinde, glukoneogenez ve ketogenez aktivitesinde azalmaya bağlı olarak işlevsel bozukluklar meydana gelir (11). Histopatolojik incelemelerde portal alanda ödem, nötrofil ve lenfositler görülebilir. Portal inflamasyonla birlikte periportal bölgede safra kanalı proliferasyonu gözlenir. Daha sonra periportal ve periseptal alanlar boyunca köprüleşen fibrozis ve fibröz septalar gözlenir. Ayrıca Pastor ve arkadaşları 28 günde sekonder bilier siroz geliştiğini ve antioksidanlar açısından glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivetelerinde düşme, MDA düzeyinde ise anlamlı yükselme olduğunu saptamışlardır. Lopez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki kolestaz modelinde ise karaciğer ve eritrositlerde GSH düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (12) Tıkanma sarılığının uzaması durumunda hepatik striktür meydana gelir, rejenerasyon kabiliyeti azalır, fibrojenik aktivite artar ve nihayet normal karaciğer dokusunun yerini fibrozis alır. Geç dönemde ise safra infarktı oluşur. Gelişen infarkt, fibrosiz ile nekroz alanlarının artmasına ve doku hasarının kalıcı hale gelmesine neden olur. Karaciğerde devam eden morfolojik değişimler, yaşayan deney hayvanlarında aylar sonra sekonder biliyer siroz ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumuyla sonuçlanır (13) .

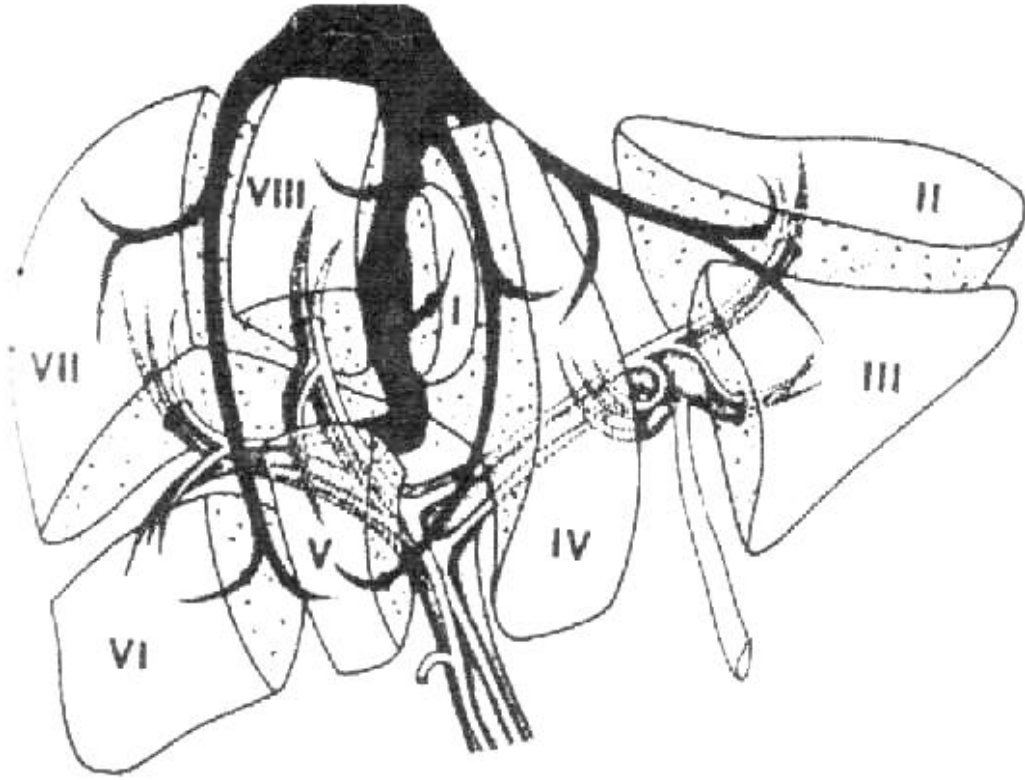
Sildenafil sitrat fosfodiesteraz-5 (PDE-5) enziminin inhibitörüdür. Sıklıkla erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Etkilerine bakıldığında vazodilatasyon, damar düz kas yapısındaki gevşeme ve kan akımında artma, trombosit agregasyon inhibisyonu ve mikrosirkülasyona neden olmaktadır. Salcido ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sildenafilin nitrik oksit (NO) salınımını uyararak arter duvarında gevşeme ile kan akımında artma sağlandığını belirtmiştir. NO angiogenesis, inflamasyon, endotel ve epitel üzerine etkileri sayesinde yara iyileşmesinin çeşitli safhalarına olumlu etki göstermektedir. Ayten ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sildenafil sitratın kolon anastomoz iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.

Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığı modelinde oral yoldan verilen günlük 10 mg/kg sildenafilin 10. gün ve 28. günlerde karaciğerde ortaya çıkan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞERİN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Karaciğer, ftal hayatın 4. haftasında n barsakta bir divertikül Şeklinde geliŐmeye baŐlar. Divertikln distal kısmı karaciğer ve intrahepatik safra yollarını oluŐtururken, proksimal kısmı ise safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarını oluşturur. Karaciğer, ağırlığı yaklaşık 1200-1600 gr arasında değişen, vücudun en büyük organıdır ve vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur. Sağ hipokondrium ve epigastriumdan sol hipokondriuma doğru uzanım gösterir. Üst yüzü diyaframın alt yüzüne uymakta, alt yüzü ise batın üst bölümündeki organların üzerinde yer almaktadır. Karaciğer alt yüzü sağda duodenum, kolon, sağ böbrek ve sağ sürrenal ile, solda ise özefagus ve mide ile komŐudur. Arka yüzünde vena kava inferior'a bitiŐik bölge ve diyaframa doğrudan temas halinde bulunan bir alan dışında tamamen periton ile kaplanmıŐtır. Periton ile kaplı olmayan bu alana *area nuda* denilir. Klasik olarak karaciğerin 4 lobu vardır. Bunlar sağ, sol, kaudat ve kuadrat loblardır. Fakat gelenekselleŐmiŐ bu sınıflama karaciğerin gerçek segmental anatomisini yansıtmamaktadır. Karaciğer portal triadın dalları tarafından kanlanan segmentlere ayrılır ve hepatik venler ile drene olur. Bu anatomik ayırım 1957 yılında Couinaud tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre sol ve sağ loblar arasındaki anatomik bölünme safra kesesi yatağının medial kenarından arkada vena kavaya olan hat ile olur. Bu sınıflamaya göre sol lobda  segment vardır. Bu segmentler; sol medial segment (segment IV) ve sol lateral segmentlerdir (segment II ve III). Sağ lob ise portal ven ve hepatik arterin dallanma yapısına göre dört segmente ayrılır. Bu segmentler; anterior-inferior (segment V), posterior-inferior (segment VI), posterior-superior (segment VII) ve anterior-superior (segment VIII) segmentlerdir. Kaudat lob (segment I) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmiştir. Segmentler arasında  ana hepatik ven karaciğerin üst kısmında vena kavaya açılır (14). (Şekil-1)(15)



Şekil-1 Karaciğerin segmentleri (15)

Arteria hepatica kommunis, trunkus çöliakus'dan çıkar, hepatoduodenal ligament boyunca yukarı doğru devam eder ve hilusta sağ ve sol dallarına ayrılmadan önce arteria gastrika dekstra ve arteria gastroduodenalis'i verir. Bu dalları verdikten sonra karaciğere girer. Bir dakikada karaciğere gelen kan miktarı yaklaşık olarak 1500 ml'dir ve bunun % 25'i arteria hepatica ile % 75'i ise vena porta ile gelir. Vena porta içinde kapakçık bulunmayan bir vendir. Mide, ince ve kalın barsaklar, dalak ve pankreastan gelen venöz kanı karaciğere taşır. Vena porta; Vena mezenterika süperior ile Vena lienalis'in birleşmesiyle oluşur. Vena mezenterika inferior genellikle vena lienalis'e drene olur. Karaciğer lobüllerindeki santral venlerin son ortak yolları hepatik venlerdir. Sol, sağ ve orta olmak üzere üç ana hepatik ven vardır. Sol hepatik ven, sol lobun lateral segmentini sağ hepatik ven ise sağ lobun posterior segmentini ve anterior segmentinin büyük kısmını drene eder. Orta hepatik ven, ana lobar fissür üzerindedir ve sol lobun medial segmenti ile sağ lobun anterior segmentinin alt tarafını drene eder. Orta hepatik ven, sol ve sağ hepatik ven ile birleşir ve Vena kava inferior'a dökülür.

Yüzeysel lenfatikler lobüllerin yüzeysel kısımlarından başlayarak kapsülün altından devam ederek diyaframa ve karaciğerin asıcı ligamentleri yoluyla posterior mediastene girer. Lobüllerin derin kısımlarından kaynaklanan lenfatikler ise hepatik venlere eşlik ederek Vena kava inferior boyunca ilerler ya da portal ven dallarıyla birlikte porta hepatis'e ulaşarak sisterna şiliye, oradan da duktus torasikus'a drene olur.

Karaciğer medulla spinalis'in T9-L1 segmentlerinden gelen sempatik lifler ve her iki vagustan gelen parasempatik liflerle innerve olur (14, 16). Karaciğer kapsülüne ait ağrı lifleri C3-C4 yoluyla sağ omuz ve skapulaya yayılır (17).

Karaciğer, oldukça zengin elastik ve kollajen dokular içeren kalın bir kapsül ile örtülüdür. Bu kapsüle Glisson kapsülü denir. Bu kapsül, tabakalar halinde sıralanmış olan ve aralarında sinüzoid denilen karmaşık ve oldukça zengin bir kılcal damar sisteminin yer aldığı süngerimsi hücre kütesini örter. Karaciğerin %15'i stromal hücrelerden, %85'i ise hepatositlerden oluşur. Sinüzoidlerin mikroskopik yapısı sistemik kılcal damarlardan farklıdır. Sinüzoidlerin iç yüzlerini örten endotel Kupffer hücresi adıyla bilinen özel fagositlerle döşenmiştir ve makromoleküllere karşı daha fazla geçirgenlik gösterir. Karaciğer hücre tabakaları besin maddeleri ve metabolizma ürünlerinin rahatça alışverişini sağlayacak şekilde sinüzoidlerle ilişki halindedir.

Mikroskopik incelemede karaciğer parankimi, sınırları net olarak belirlenemeyen lobüller halinde görülür. Her lobülün santralinde karaciğerden kalbe kan taşıyan karaciğer dışı kan akım sisteminin bir dalı olan santral venler bulunur. Bu santral venler giderek genişleyen sublobuler venlerle infrahepatik venlere drene olurlar ve sonunda Vena hepatikayı oluşturarak Vena kava inferior'a dökülürler. Lobüllerin periferinde birçok lobül arasında yer alan bir bağ dokusu topluluğu vardır. Portal traktus veya portal triad adıyla isimlendirilen bu alan içerisinde vena porta, arteria hepatica ve safra kanalikülleri bulunmaktadır.

Vena porta ve arteria hepatica'nın dalları ayrı ayrı incelikler ve en sonunda daha küçük dallara ayrılarak doğrudan sinüzoidlere dökülürler. Safra yolları sisteminin ilk başlangıcı, hücre zarının bir bölümünü oluşturan ince safra kanalikülleri şeklinde olur. Safra hepatositler tarafından bu kanaliküllere drene edilir. Safra, kanaliküller yoluyla intralobüler duktuslara ve daha sonrada portal traktus (portal triad) içindeki büyük safra kanallarına dökülür (18).

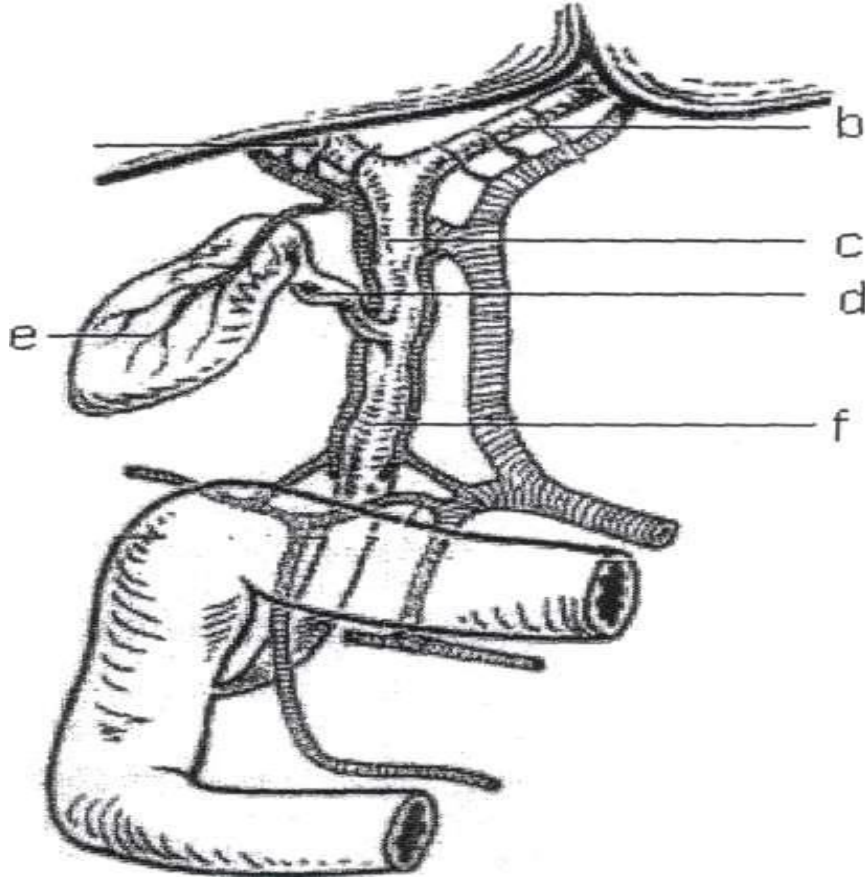
Hepatositlerde perikanaliküler ektoplazma olarak bilinen (7 nm çapında aktin mikroflamanlarından oluşan) kanaliküller bulunmaktadır. Bunlar organelden fakir sitoplazma tarafından çevrelenmiş tubuler yapılardır. Hücresel arası çıkıntılar vardır ve mikrovilluslara dnüşükleri hücreler arası boşluklara açılırlar. Mikroflamanlar, safra sekresyonunda rol alarak yapı ve fonksiyonları ile safra akımını etkiler. Mikroflamanlara göre daha büyük olan ve 24 nm çapındaki mikrotübüller ise karaciğer hücre sitoplazmasında daha düzensiz şekilde yerleşmişlerdir ve proteinlerin hücreler arasında taşınması ve sekresyonunda rol alırlar (19,20). Hepatositlerin membranları sinüzoidal, lateral ve kanaliküler membran olmak üzere üç farklı yapıdadır. Bu yapı önemli biyokimyasal, morfolojik ve enzimatik özelliklere neden olur. Kanaliküler membran, kanaliküler lümene hepatositlerden substrat sekresyonunu sağlar. Sinüzoidal ve lateral membranda sodyum-potasyum-ATP-az pompası vardır ve kandan protein ürünlerini (safra asitleri, bilirubin, ilaç vs.) hepatosit içine alır.

Kupffer hücresi 1876 yılında Von Kupffer tarafından bulunmuştur. Karaciğer perisinüzoidal bağ dokusu içerisinde, özel altın klorid boya tekniğı ile boyanarak gösterilmiştir. Yıldız benzetilmiş ve 'Sternzellen' (Yıldız hücresi) adı verilmiştir. 1924 yılında Aschoff 'retikuloendotelial sistem' (RES) kavramını geliştirerek kolloidal boyalar ile boyanabilen hücrelerin aynı kökten geldiğini ileri sürmüştür. Von Kupffer'in tanımladığı hücrelerin karaciğerde A vitamini ve yağ depolanması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş fagositoz özelliğinin yanında, bazı hücreler arası etkileşimlerde de görev aldığı bilinmektedir. Kupffer hücreleri, birçok maddeyi fagosite eder. Bunlar galaktoz veya apolipoprotein B, C3b, mannoz gibi maddelerdir. Kupffer hücreleri, prostaglandinler, IL, TNF gibi değişik sitokinleri de salgılar. Bu mediyatörler ile komşu hepatositleri ve kendilerini etkileyebilmektedirler. Yoğun fagositoz işlemi gerektiğı zamanlarda Kupffer hücrelerinin salgılarının hepatosit sitokrom P-450 enzim mekanizmasını deprese ettiğı gösterilmiştir (20,21). Kupffer hücrelerinin tümör hücrelerini fagosite ettiğı ve enfeksiyon için de bariyer oldukları gösterilmiştir. Karaciğer sinüzoidleri içerisinde Kupffer hücreleri hareket edebilme özelliğine sahip olup çok değişik şekil ve pozisyonda bulunabilirler. Bu özellikleri onları endotel hücrelerinden ve yağ depolayan hücrelerden ayırmaktadır. Kupffer hücreleri, mevcut uzantıları aracılığı ile sinüzoid içinde bulunan pit hücreleri, endotel hücreleri gibi hücrelerin yanısıra hepatosit ve yağ depolayan hücreler ile temas eden membranlara sahiptirler (22,23). Karaciğer dokusunda Kupffer hücrelerinin hacmi ve dağılımı, fagositik ve enzimatik aktivitelerine göre heterojenite gösterir. Genelde, yüksek aktiviteli ve boyutça büyük olanlar

lobül periferinde ve portal alanda yerleşirken küçük boyutlu olanlarsa santral vene yakın yerleşir.

2.2. SAFRA YOLLARININ ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Ekstrahepatik safra yolları, sağ ve sol hepatik kanallar, ana hepatik kanal, safra kesesi, sistik kanal ve koledoku içerir (Şekil-2) (23).



Şekil-2 Safra yolları anatomisi, a) Sağ hepatik kanal b) Sol hepatik kanal c) Ana hepatik kanal d) Sistik kanal e) Safra kesesi f) Koledok (23)

Ekstrahepatik safra yollarında pratikte karşılaşılan varyasyonlar, kitaplarda yazılan oranlardan çok daha fazladır. Hepatik divertikül fütal hayatta ön barsağın bir çıkıntısı şeklinde gelişir ve bunun da kaudal kısmından, sistik kanal, koledok kanalı ve safra kesesi gelişir. Ekstrahepatik safra yolları sol ve sağ hepatik kanallar, ana hepatik kanal, safra kesesi, sistik kanal ve koledok kanalından oluşmaktadır (24, 25).

Safra kesesi, karaciğer'in alt yüzünde karaciğerin sağ ve sol loblarını ayıran olukta yerleşmiştir. 4 ile 14 cm uzunluğunda (ortalama 8,5 cm) ve 3 cm genişliğindedir. Ortalama hacmi 30-50 ml'dir. Fundusu ve gövdenin 2/3'ü periton ile kaplıdır ve görülebilir. Safra kesesi boyun kısmının konfigürasyonuna göre değişik varyasyonlar göstermektedir. Boyun kısmı uzun ise, safra kesesi tubuler bir yapıda olur. Boyun kısmı kısa ve genişse, sakküler veya sferik şekilde görülür (24, 25).

Karaciğer yatağındaki yerleşim şekline göre 3'e ayrılır:

1-Safra kesesi karaciğer yatağında yüzeysel yerleşimlidir ve 3/4'ü periton ile kaplıdır.

2-Safra kesesi karaciğer yatağında derin yerleşimlidir ve 1/3'ü periton ile kaplıdır.

3-Pendülöz safra kesesi: Kесе tamamen periton ile kaplıdır. Bu varyasyonda sistik arter ve kanalın torsiyon riski vardır.

Safra kesesi değişik varyasyonlarda olabilir. Safra kesesi varyasyonları cerrahi komplikasyonlar açısından önemlidir. Bu varyasyonlar safra kesesi ve sistik kanalın konjenital yokluğu, retroperitoneal, transvers ve suprahepatik yerleşim olarak gösterebilir. 'Vesica divisa' diye adlandırılan çift safra kesesi, aksesuar safra kesesi, Rokitansky-Aschoff Sinüs'ü olarak adlandırılan psödodivertikül oluşması, genişlemiş intramural uzantı şeklinde olan 'Luscka' kanalı, safra kesesi ve sistik kanalın konjenital yokluğu bu varyasyonlar arasında sayılabilir.

Sistik kanal, 3 ile 5 cm uzunluğunda, 2,4-4 mm genişliğindedir. Pars spiralis denilen başlangıç kısmı, daha dardır ve mukozanın kıvrıntısı gibidir, bu kısmı kanüle etmek zordur. Sonraki kısım sinüzoid eğim olarak adlandırılır ve ana hepatik kanalla birleşerek ana safra kanalını oluşturur. İnsanların % 75'inde sistik kanal, sağ lateralden, duodenum ile hepatik hilusun arasında, safra kanalının orta segmentine, dorsal veya ventralden, 40°'lik bir açı ile açılır. Sistik kanalın ana hepatik kanalı önden veya arkadan çaprazlayarak soldan giriş yapması karşılaşılabilecek varyasyonlardandır.

Ana hepatik kanal 6,5 cm uzunluğunda ve 6,5 mm genişliğindedir. Sağ ve sol hepatik kanalların, porta hepatis'te birleşmesi sonucu oluşur. Ana hepatik kanal sistik kanal ile birleşerek ana safra kanalını (koledok) oluştururlar. Sistik kanal ile ana hepatik kanal, aşağıda, duodenumun posteriorunda yerleşimli olabilir veya sağ ve sol hepatik kanalın birleşim yeri ile

aynı seviyede yani yüksek yerleşimli olabilir. Yüksek yerleşimde ana safra kanalı daha uzun yapıdadır.

Ana safra kanalı, 6 ile 8 cm uzunluğunda, ortalama 7,6 mm genişliğindedir. Çap yaşla birlikte artarak 11 mm' ye kadar çıkabilir. 4 segmente ayrılır:

- 1-Supraduodenal segment: 2 ile 5 cm uzunluğundadır.
- 2-Retroduodenal segment: 1 ile 3,5 cm uzunluğundadır.
- 3-İntrapankreatik veya retropankreatik segment: 1 ile 2,5 cm uzunluğundadır.
- 4-İntramural veya intraduodenal segment: 6 ile 22 mm uzunluğundadır.

Ana safra kanalı, pankreas başına 5 ile 7 mm'lik genişçe bir lümen şeklinde açılır. Bu kısmın genişliği yaşla birlikte artarak (13 mm'ye kadar çıkar) sakkuler dilatasyon gösterir.

Kanalın çapındaki ani düşme sonucunda (2,9 ile 4,4 mm'e) koledok sfinkteri oluşur. Duodenuma geçişi sağlayan dar lümenli kısım isthmus veya pars preampullaris olarak adlandırılır. Burada safra ve pankreas kanalı ince bir mukozal septumla birbirinden ayrılır. Hepatopankreatik ampulladan geçen safra kanalı duodenumun 2. kısmındaki papiller ostiuma açılır.

Sistik arter, sağ hepatic arterden çıkar ve safra kesesini besler. Karaciğerin alt kenarı, ana hepatic kanal ve sistik kanalın sınırlarını oluşturduğu Callot'un sistik üçgeni içerisinde yer alır. Karaciğer dışı safra yollarının venöz drenajı Vena porta'ya olmaktadır. Vena sistikalar direkt olarak karaciğere açılır. Safra kesesinin lenfatik drenajı kollum vezika biliaris'in yakınında yerleşen sistik lenf nodları yoluyla hepatic lenf nodlarına drene olur. Safra yolları sisteminin innervasyonu karaciğerin innervasyonu gibidir. Pleksus çoliakus aracılığıyla sempatik lifler, nervus vagus aracılığıyla parasempatik lifler ve nervus frenikus deksterden duyuşal lifleri gelir (17,26). Vagusun uyarılması safra kesesinin kasılmasına, sempatik uyarı ise safra kesesinin gevşemesine sebep olur. Sempatik sinirler içinde bulunan afferent lifler, safra koliği ağrısını ileten liflerdir (1).

Safra kanallarının iç yüzeyi silendirik epitel ile örtülüdür ve mukus glandları ihtiva eder. Safra kesesi duvarı silendirik epitelden oluşan mukoza, musküler tabaka, subseroza ve

serozadan oluşmaktadır. Safra kesesinde submukoza tabakası bulunmaz. Mukus glandları safra kesesinin sadece boyun kısmında bulunurlar (18).

2.3. KARACİĞERİN İŞLEVLERİ

Besinlerin sistemik dolaşıma geçişlerinde anahtar rol karaciğere aittir. Karaciğer besinleri metabolize eder. Bazı vitaminleri (A, D ve B12) sentezleyip depoladığı ve bu vitaminlerle bazı mineral ve besinleri de sistemik dolaşıma verdiği bilinmektedir. Karbonhidratların metabolizmasında, glikojen depolanmasında da asıl görev alan organ karaciğerdir (27,28). İlaçların ve bilirubinlerin metabolizmasında çok önemli rolü bulunmaktadır. Karaciğer vücudun en büyük RES organıdır. Karaciğer GİS'den giren bakteri ve toksinleri elimine eder.

Karaciğer fonksiyonları kısaca dört grupta toplanabilir:

- 1-Besinlerin metabolizması (şeker, yağ ve proteinler)
- 2-Protein sentezi (albümin, koagülasyon faktörleri, kompleman faktörleri, haptoglobülin, seruloplasmin, transferrin, proteaz inhibitörleri)
- 3-Depolama (demir, bakır, vitamin A, D ve B12)
- 4-Salgılama (safra tuzları, bilirubin) (29).

Lipid metabolizmasında rol alarak lipoproteinlerin (LDL, VLDL, HDL) sentezini gerçekleştirir. Ayrıca karaciğer lipoliz sonrası glikoneojenez, protein metabolizmasında aminoasitlerin deaminasyonu, plazma proteinlerinin üretimi ile üre oluşumunda görev alır. Detoksifikasyonda demir metabolizmasında fonksiyonu olan karaciğer, retikuloendotelyal sistem (RES) ile ilgili fagositik hücreleri bulundurma özelliğine sahiptir (27,29). Günde yaklaşık 1 litre safra salgılayan karaciğer, vücut ısısının regülasyonunda da önemli rol alır. Bunu da kan miktarını düzenleyerek hormonların görevleri üzerinden gerçekleştirir (28). Vücudun çeşitli yerlerinde işlevi olan moleküllerin yapılması, moleküllerin başka bir tipe dönüştürülmesi ve enerji balansında karaciğer hücrelerinin önemli görevleri vardır (28).

Karaciğer fonksiyon testlerinde bakılan transaminazlar karaciğer ve dolaylı olarak da vücuda ait bir takım fizyopatolojik olaylar hakkında bilgi verir. Transaminazlar, bir grup mitokondrial enzim topluluğudur (28,30). Transaminaz ihtiva eden dokuların harabiyetinde bu enzimler sistemik dolaşıma geçer ve aktivitelерinde artış olur. Bu enzimler, AST ve ALT'dir.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede iki enzim daha vardır. Bunlar GGT ve ALP'dır. AST ve ALT değerleri Karmen ünitesine göre 0-40 arasındadır. Vücutta özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kasında daha çok bulunurlar. ALT karaciğer için biraz daha spesifiktir. Viral hepatitte ALT, AST'den, akut alkolik hepatitte AST, ALT'den daha yüksektir (29,30). Karaciğer zedelenmelerinde seviyeleri genelde yükselmektedir. Ancak normal toplumda yaklaşık % 4 civarında yüksek olarak bulunabilmektedir. Tıkanma sarılığında 150 ile 350'li değerlere ulaşabilirler. Bazı klinisyenler ALT/AST oranını önemsemiştir. Bu oran 2 ve üzerinde olduğunda hepatoselüler disfonksiyonu gösterir. Kronik karaciğer hasarında da (siroz) 1 ile 1,5 kat yükselebilmektedirler. Hasarı gösterebilirler, fakat prognoz hakkında bilgi vermezler (30). GGT hepatobilier hasarı daha iyi gösteren spesifik enzimdir. Karaciğer ve böbrekte yüksek miktarda bulunur. Hepatoselüler hasarlanmalarda, safra yolu malignensilerinde, kolanjit olgularında GGT düzeyleri yüksek seyredir. ALP, özellikle kemik, karaciğer, barsak, plasenta ve böbrekte bulunur. Serumdaki ALP karaciğer kaynaklıdır. Fizyolojik koşullarda da ALP yükselebilmektedir. Normal popülasyonda % 2 ile % 5 arasında ALP yüksek bulunabilir. Yaşlılarda hiçbir hastalık olmadığı halde % 20 oranında ALP değeri yüksek çıkabilir. ALP bir enzim olmayıp izoenzim topluluğudur. Özellikle kolestatik sarılıklarda ve hepatoselüler yetmezlik olgularında değeri yüksektir (28,29). Primer karaciğer tümörlerinde de malign potansiyeli olan hücreler alkalin fosfataz sentez edebilirler. Fizyolojik koşullarda da alkalin fosfataz yükselebilmektedir. Gelişme çağındaki çocuklarda, bu enzim aktivitesi artar ve puberteden sonra normale döner. Plasental izoenzim aktivitesi de hamilelik döneminde yükselir. İzole alkalin fosfataz yüksekliği olan olgularda gama glutamil transpeptidaz normal düzeylerde ise alkalin fosfatazın kaynağının kesin saptanması için 5-nükleotidaza bakılması gereklidir (31).

Kolestaz durumunda özetleyecek olursak; biyokimyasal değerlerde, serum total bilirübini artar, total bilirübin düzeyi 3 mg/L üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter belirir. Total bilirübünün % 60'dan fazlasını direkt bilirübin oluşturur. Malign tıkanıklıklarda bilirübin progresif olarak artar. Serum transaminazları AST ve ALT normalin 2-3 katı artarken, ALP normalin 10 katı artar. Uzamış ekstrahepatik tıkanmalarda ALP'nin normal olması nadirdir. GGT bunlara paralel olarak normalin 2-4 katı artış gösterir (32).

2.3.1. Karaciğerde safra oluşumu:

Bilirubin oluşumu ve birçok seri reaksiyon sonucu safranın meydana gelmesi karaciğerde olur. Safra ile atılan maddelerden birisi olan bilirubin hem katabolizmasıyla ortaya çıkar ve karaciğerde işlem görerek safraya katılır. Bilirubin hücre zarlarında eriyebilme özelliği gösteren çok toksik bir madde olup, iki propiyonik asit zinciri içeren tetrapireol halkasından meydana gelen sarı renkli bir pigmenttir. Yağda eriyebilir ve hücre membranlarından oldukça kolay geçebilir (28, 30).

Bilirubin konjuge (direkt) ve ankonjuge (indirekt) olmak üzere ikiye ayrılır. Ankonjuge bilirubin yağda eriyebilir ve albümine bağlı olarak taşınır. Karaciğere kadar taşınan ankonjuge bilirubinün oluştuğu üç ana kaynak vardır:

1. Hemoglobun katabolizması,
2. Myoglobun ve sitokrom enzimleri gibi hem taşıyan proteinlerin katabolizması,
3. İnefektif eritropoez (28, 30).

Ankonjuge bilirubin günde 425-510 mmol üretilmektedir. Kandaki bilirubinün hemen hemen tamamı ankonjuge bilirubindir (indirekt bilirubin). Ankonjuge bilirubin karaciğerde endoplazmik retikulum enzimi olan glukronil transferaz enzimi tarafından mono ve diglukronidlere dönüştürülür. Konjuge hale gelen bilirubin suda çözünebilme özelliği kazanır ve hepatosit membranındaki özel taşıyıcılarla safraya atılır. Kaynağı ne olursa olsun karaciğer dışında oluşan bilirubinün büyük kısmı albümine bağlanır ve karaciğere gelir (30).

Ankonjuge bilirubin yağda eriyebilir, toksiktir ve albümine sıkı bir şekilde bağlandığı için yüksek kan düzeylerinde bile idrarla atılamayan bir form oluşturur. Yüksek kan düzeylerinde dokulara, insanlarda özellikle beyne girebilir ve toksik hasara neden olur. Konjuge bilirubin suda eriyebilir, toksik değildir ve albümine gevşek bir şekilde bağlıdır. Plazmada normalden yüksek konsantrasyonda bulunduğu durumlarda (tıkanma sarılığında olduğu gibi) idrarla kolaylıkla atılabilir.

Hem yıkım ürünlerinin % 80'i hemoglobun'den, % 20'si myoglobinden gelir. Bu yıkım ürünleri enzimatik işlemler sonunda indirekt bilirubine dönüştürülür. Bu da hepatositlerce

direkt bilirübine çevrilerek safraya salınır. Bunlar da barsaktaki mikroorganizmalar tarafından, dışkıının rengini veren mezobilirübinojenden, sterkobilinojene bu da sterkobiline okside olur. Sterkobilinojen ve sterkobilin dışkı ile atılır. Ancak günde yaklaşık 4 mg sterkobilinojen geri emilip karaciğere geçer. Karaciğerde işlem görüp enterohepatik dolaşım denen olaylar zinciri sonunda, idrar ile atılan ürobilinojene veya daha okside hali olan ürobiline dönüşür (28,30). Albümin indirekt bilirübine bağlanarak atılmasını önler. Böbreklerin günlük 220 mg bilirubin ekskresyon kapasitesi vardır. Karaciğer ise günde 250-300 mg bilirubin üretebilir. Bunun sonucunda da ortalama serumda 25-50 mg/dl bilirubin değerlerine ulaşılır.

Safra hepatositler ve safra kanalı hücreleri tarafından sentezlenir. Safranın pH'sı 7,8'dir ve plazmayla izo-ozmotik (osmolaritesi yaklaşık 300 mosmol/kg'dır), sarımsı yeşil renkte bir sıvıdır. Vücutta günlük olarak sentezlenen safra 200 ile 1500 ml olup yemek yenmediği zamanlarda safra kesesinde depolanır ve salgı kesede yaklaşık % 20 daha yoğun hale getirilir. Safra kesesinin maksimum hacmi ise, yaklaşık 30-60 ml kadardır. Buna rağmen 12 saatlik safra salgısı kesede depo edilebilir. Çünkü su, sodyum klorür ve başka elektrolitlerin çoğu, sürekli olarak safra kesesi mukozasından emilerek, safranın diğer maddelerini, safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirübini konsantre eder. Karaciğerde safranın su içeriği % 97 iken safra kesesinde % 89 dur. Safranın asitleştirilmesi safra kesesinin diğer bir görevidir (28, 30).

Safra; safra tuzları ile safra pigmentleri, kolesterol, lesitin, elektrolitler, yağ asidi, protein, su ve karaciğer kaynaklı metabolitlerin sudaki eriyiğini içermektedir. Safra hacmini, belirleyen esas faktör, safra kanaliküllerine salgılanan, safra tuzlarıdır. Lesitin ve kolesterol, safra tuzlarındaki değişime göre ortaya çıkar. Hepatositten salgılanan bilirubin, safra yolları epitel hücreleri tarafından bikarbonattan zengin hale getirilir. Safradaki bikarbonat konsantrasyonu plazmadakinden genelde yüksektir. Bu durum hepatositlerde, safra kanalikül ve duktuslarında bulunan, bikarbonat transport mekanizmasıyla sağlanır (33). Safra asitleri hepatositte taurin ve glisin ile konjuge edilir. Safra tuzları, bir nevi deterjan olup hepatositin kolesterolden yapmış olduğu steroid yapılı maddelerdir. Bunlar primer safra asitleri olan kolik ve kenodeoksikolik asitlerdir. Barsak florasındaki bakteriler tarafından, primer safra asitleri, deoksikolik ve litokolik asitler olan sekonder safra asitlerine dönüştürülür. Safranın tamamı % 40 kolik asit, % 40 kenodeoksikolik asit ve % 20 deoksikolik asitten oluşur. Safra tuzlarının yaklaşık % 90'ı terminal ileumdan reabsorbe olur. Bunun yaklaşık 1/3'ü proksimal ince basaktan difüzyonla, geri kalan kısmı da distal ileumdan aktif transportla gerçekleşir.

Primer safra tuzları geri emilirken, litokolik asit ise dışkı ile atılır. Portal sisteme geçen safra tuzları, sinüzoidlerden tekrar hepatosit içine alınırlar (29, 34).

Enterohepatik siklus günlük 6 ile 12 defa tekrarlanır. Sonuç olarak 3-4 gr'lık bir safra asidi havuzu oluşur. Günlük dışkıyla atılan safra tuzu miktarı 0,5 gr'dır. İdrarla da yaklaşık olarak aynı miktarın atıldığını düşünürsek günlük toplam safra asidi kaybı 1 gramdır (34).

Ozmotik basınç farkı, kanaliküler membrandan, su ve elektrolitlerin lümenine geçişine neden olur. Safra asitlerinin ve bunların bileşkelerinin aktif sekresyonu, kanaliküler safra akımının % 40 ile % 50'sini oluşturmaktadır. Sıvı sekresyonunun, safra asitlerinin yokluğunda nasıl gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir. Bunun için bazı organik ve inorganik iyonların, aktif transportta etkili olabileceği düşünülmektedir. Safra yollarında, safra içindeki su ve inorganik elektrolitler, kolanjiositler tarafından reabsorbe edilir (25, 29). Safranın esas organik bileşenleri safra asitleri, safra pigmentleri, kolesterol ve fosfolipidlerdir. Bu komponentlerin konsantrasyonları ve içerikleri, kolesterol ve pigment taşı fizyopatolojisinde önemlidir. Bu komponentlerin oranlarındaki değişiklik sonucu kolesterol ve pigment taşları oluşmaktadır (25, 29).

2.3.2. Biliyer sekresyon

Yemeklerden, özellikle de yağ içeriği yüksek olan gıdalar yenildikten sonra ince bağırsağın ilk bölümlerinden kolesistokinin denilen hormon salgınır. Kolesistokinin safra kesesini uyararak kontraksiyonlara neden olur, vagal uyarı safra kesesinde daha zayıf kontraksiyonlar yapar, safra kesesinin kasılması sonucu oddi sfinkteri inhibe olur. Duodenumda besin bulunması peristaltik dalgaların şiddetini artırır. Bu oddi sfinkterinde bir anlık gevşemeye neden olur ve safranın bağırsağa akması sağlanır. Açlıkta koledogun alt ucundaki ampuller sfinkter safra akımına belirli derecede direnç gösterir. Genellikle gevşemiş olan safra kesesi karaciğerden salınan safra ile dolar, ancak bu miktar salınan safranın 1/2 ile 1/3 ünü oluşturur.

Safranın salınma basıncı 120-250 mm H²O'dur ve bu basınç safra akımını sağlar. Safra yolları basıncı 300 mm H²O'yu geçtiği zaman, karaciğerden safra salgısı durur. Bu basıncın yükselmesi safra bileşenlerinin karışımını da etkiler. Basınç artışıyla beraber kolesterol, safra tuzları ve fosfolipidlerin, karaciğerden salınımı azalır. Safranın litojenik özelliği baskılanır.

Safranın salınabilmesi için intrahepatik safra yolları basıncının ekstrahepatik safra yolları basıncından yüksek olması gereklidir. Ekstrahepatik safra yolları basıncı 100-150 mm H²O'dur (25, 28, 30).

Koledoktaki safra akımı ile safra asit sekresyonu birbirine paralellik gösterir. Her bir mikromol safra asiti için yaklaşık olarak 11 ml safra salgılanmaktadır. Enterohepatik dolaşım varlığında dakikada ortalama olarak 15 mikromol safra asiti salgılanır (25, 30). Bilirubin metabolizması, önemli biyokimyasal ve fizyolojik basamaklardan oluşmaktadır. Bu basamakların her hangi bir tanesinde aksaklık olduğu durumlarda akkiz veya konjenital bir takım patolojilerin gelişmesi kaçınılmazdır (25, 34).

Bu basamakları şöyle sırayabiliriz:

1. Karaciğerde hemin katabolizması sonucu ankonjuge bilirubin oluşması,
2. Albümine bağlı olan bilirubinün serbestlenmesi,
3. Albüminden ayrılan bilirubinün hepatositlerce alınması,
4. Hepatosit sitozolünde bilirubinün ligandin ve Z proteinlerine bağlanarak depolanması
5. Bilirubinün monoglukronid ve diglukronid şeklinde konjuge edilmesi,
6. Konjuge bilirubinün salınması,
7. Safra kanallarından konjuge bilirubinün geçmesi,
8. Bilirubinün bağırsaklara geçmesi ve burada yıkılması,
9. Bilirubinün enterohepatik sirkülasyonu ve atılması.

Bu basamakların her hangi birisindeki defekt sonucunda hiperbilirubinemi ile seyreden klinik tablolar ortaya çıkar.

2.3.3. Ankonjuge (indirekt) hiperbilirubinemi nedenleri:

Aşırı bilirubin yapımı: Hemolitik anemiler, aşırı internal hemorajilerden sonra kanın resorbsiyonu, inefektif eritropoez.

Azalmış hepatic alım: İlaçlar (kontrast maddeler, rifampin vs.), bazı konjenital sendromlar (Gilbert sendromu gibi).

Bilirubin konjugasyonunda bozulma: Yenidoğanın fizyolojik sarılığı, Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu I ve II gibi bazı konjenital sendromlar, hepatit ve siroz gibi yaygın hepatosellüler hastalıklar (34).

2.3.4. Konjuge (direkt) hiperbilirubinemi (kolestatik sarılık) nedenleri:

Bilirubin intrahepatik atılımında azalma: Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu gibi bazı konjenital sendromlar, bazı ilaçlar (oral kontraseptifler), hepatosellüler hastalıklar (viral hepatitler), primer biliyer siroz, sklerozan kolanjit ve sepsis.

Ekstrahepatik biliyer tıkanma: Asıl olarak ekstrahepatik safra yollarının mekanik nedenlerle tıkanmasıyla olur. Safra taşları, pankreas başı, ekstrahepatik safra kanalları ve ampulla vateri tümörleri gibi tümoral hastalıklar, safra yolu darlıkları (safra yolu operasyonları, sklerozan kolanjit) ve ekstrahepatik biliyer atrezi (34).

2.4. TIKANMA SARILIĞI:

Sarılık dokularda ve dolaşımdaki bilirubin miktarının fazlalığına bağlı olarak deri ve skleralardaki renk değişimidir. Tıkanma sarılığı ise safra yollarının herhangi bir seviyesinde patolojik olarak gelişen kısmi veya tam tıkanıklığa bağlı olarak safra sirkülasyonunun azalması veya durmasıyla ortaya çıkan tablodur (29,34). Diğer bir deyişle safra kanalikülünden, oddi sfinkterine kadar olan herhangi bir yerde safra akımının engellenmesi neticesinde oluşan klinik tabloya tıkanma sarılığı denir (32). Patoloji intrahepatik bölgedeyse intrahepatik kolestaz, ekstrahepatik bölgedeyse ekstrahepatik kolestaz olarak tanımlanır.

Tıkanma sarılığında iki mekanik problem olur:

1. Safra bağırsağa akıtılamaz, enterohepatik dolaşım bozulur.
2. Biliyer obstrüksiyona bağlı olarak safra kanallarında basınç artışı sonucunda safra reflüsü gelişir (29, 34).

Sarılığı olan hastalarda, deri ve skleralardaki sararmanın gözle görülür hale gelmesi için bilirubin seviyelerinin 2-3 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. Hiperbilirubinemiye bağlı gelişen sarılık tablosunun şiddeti, bilirubin düzeyi, interselüler sıvıya geçiş hızı ve geçtiği dokularda bilirubin dokulara bağlanması gibi durumlara bağlıdır (29, 34). Primer karaciğer

hastalığına bağlı sarılıklarda, bilirubin seviyeleri artar ve idrarda bilirubin görülür. Tıkanma nedeni hiperbilirubinemi yapan sarılıklar cerrahi sarılık, posthepatik sarılık, mekanik sarılık, obstrüktif sarılık olarak da isimlendirilirler. Tıkanma sarılığı olanlarda, normal değerlerine göre ALP seviyeleri bilirubinindeki artış değerlerine oranla çok daha fazla yükselir. Bu durumda bilirubin genellikle 10 mg/dl'yi geçmez. Safra taşına sekonder ana safra kanalının tıkanıldığı durumlarda bilirubin nadiren 15 mg/dl'yi geçer. Bunun üzerindeki değerlerde malign sebepler düşünülür (34).

Özet olarak tıkanma sarılığında total bilirubin artar, total bilirubin düzeyi 2,5-3 mg/dl üzerine çıktığı zaman klinik olarak ikter belirgin hale gelir. Total bilirubinün % 60'dan fazlasının konjuge bilirubinden oluştuğu ağır tıkanıklıklarda değerler daha dramatik olarak yükselir. AST ve ALT değerleri 2-3 kat artarken, ALP değeri 10 kat artabilir. Uzamış tıkanma sarılığında ALP'nin normal değerlerde olması hemen hemen imkânsızdır. GGT'de de 2-4 kat artış görülebilir (29, 34).

2.4.1. Tıkanma sarılığı nedenleri:

Tıkanma sarılığı çeşitli konjenital ve akkiz nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (35).

Konjenital nedenler:

1. Safra kanalı anomalileri (agenezis, hipoplazi, stenoz),
2. Koledok ve pankreas kanalları ile duodenumun birleşim anomalileri,
3. Koledok kanalı kistleri,
4. Koledokosel (35, 36).

Akkiz nedenler:

1. Safra Taşları: Koledok veya hepatik safra kanallarında ve safra kesesinde görülen taşlar (Mirizzi sendromu).
2. Neoplaziler: Safra kanalları, pankreas, duodenum, ampulla, safra kesesi veya karaciğerin primer tümörleri, safra kanallarını komprese eden veya direkt olarak invaze eden sekonder tümörler.
3. Striktürler: Postoperatif, iatrojenik, kronik pankreatit ile ilişkili, posttravmatik ampuller stenoz ile ilişkili, sklerozan kolanjite bağlı (primer veya sekonder), biliyoenterik anastomoz disfonksiyonu, idiyopatik.
4. Diğer nedenler: Parazitler, arteriyel anevrizmalar, duodenum divertikülleri (32,37).

Ekstrahepatik tıkanma sarılığında en sık neden koledok taşlarıdır. Bu taşlar genelde kesede oluşup sistik kanal aracılığı ile koledoka geçerler. Sonuçta ekstrahepatik ve intrahepatik safra yolları dilate olur. Uzun süreli biliyer obstrüksiyon safra stazına neden olur ve sonrasında kanal proliferasyonu ve portal sistem fibrozisi gelişir, sonuç olarak da sekonder biliyer siroz ortaya çıkabilir (36, 37).

Genel olarak primer taşlar sarımsı kahverengi, fasetsiz ve kırılığandır. Tıkanma sarılığı, kolanjit, kolanjiyohepatit, karaciğer apseleri ve pankreatit gibi komplikasyonlara neden olabilirler (37). Koledok taşları, biliyer darlık, safra yolları karsinomu ve safra yolları enfeksiyonuna neden olabilmektedirler. Bunların yanı sıra az da olsa kronik pankreatit, ampulla stenozu, pankreas psödokisti, koledok kistleri ve parazit infestasyonları da safra yolu obstrüksiyonu nedeni olabilirler. Safra yolları basıncı, safra stazı ile yükselir ve bakteri kolonizasyonuna zemin hazırlar. Bu bakteriler karaciğer sinüzoidleri yardımı ile sistemik dolaşıma geçip kolanjit tablosu gelişebilir. Kolanjitin klinik belirtileri Charcot tarafından 1877 yılında tariflenen triadla ifade edilir: Safra koliği, sarılık, titreme ile yükselen ateş (37).

Oddi sfinkteri ile papilla vateri stenozunda ve fibrozisinde uzun süren spazm, kolanjit ve pankreatitlere neden olabilir. Böyle vakaların çoğunda açılıp kapanan sarılık görülür (37). Nadir görülen safra kesesi ve yollarına ait karsinom vakalarının % 90'ında safra kesesi taşı birlikteliği vardır. Aynı şekilde hepatik bifurkasyonda gelişen safra yolları karsinomlarında ülseratif kolit, sklerozan kolanjit ve kronik tifo taşıyıcılığı sıklıkla görülür (36, 37).

Sarılık etyolojisinde Ekinokokkus granulosus'a ait karaciğer lezyonlarının da yeri vardır. Santral yerleşimli kist hidatikler bası yaparak veya kistin zamanla safra yollarına açılması nedeniyle safra yollarını tıkayabilirler (37). Askaris, malarya gibi bazı parazitler de safra akımını engelleyerek sarılığa neden olabilirler (35, 36).

Pankreatik psödokist, nadiren safra yollarına, dıştan bası yapıp sarılığa neden olabilir. Bu durumdaki sarılık intermittan ve daha hafif seyreder. Hemobiliya, safra yolunda kanama olup tıkanma sarılığı, safra koliği, gizli veya açık GİS kanaması tabloları ile kendini gösterebilir. Hemobiliya nedenleri arasında bazı tümörler (karaciğer tümörleri, damarsal tümörler, safra yolları tümörleri), kolelitiazis, travmalar, bir takım enfeksiyonlar (piyojenik amip apseleri, süpüratif kolanjit) gibi birçok sebep bulunabilir (35, 36).

Koledok kistleri de tıkanma sarılığına neden olabilir. Safra stazı ve bakteriyel kolonizasyona bağlı olarak kolanjit atağı olabilir. Sarılık, karın ağrısı, hepatomegali gibi belirtiler görülür (35, 36, 37). Pankreas başı tümörlerinin % 60-% 70'i pankreas duktusundan kaynaklanır. Kaşıntının eşlik ettiği sarılık vardır ve sarılık ilerleyicidir. Koledok tam tıkanığında, hızlı gelişen sarılık tablosu, parsiyel tıkanığında ise kolanjit ve açılıp kapanan sarılık görülür. Tedavide geç kalınırsa mortalite oranı artar (35, 36).

2.4.2. Tıkanma sarılığında biyokimyasal değişiklikler

Tıkanma sarılığında kanda ALP, GGT, total ve direkt bilirubin ile beraber safra asit değerleri yükselir. Üriner ve fekal ürobilinojen azalır veya hiç yoktur (30). Safranin dolaşıma karışması için safra yollarında küçük bir basınç artışı yeterli olabilmektedir (35). Tıkanma sarılığında portal ven basıncında artışın yanı sıra kolanjiyovenöz ve kolanjiyolenfatik reflü de gelişir (30, 35). Bunların yanı sıra total olarak karaciğerin perfüzyonu azalır (28, 35). Safra sentezi intrabilyer basıncın yüksek olması nedeniyle azalır ve bunun sonucunda safra tuzlarının düzeyinde azalma meydana gelir. Protein sentezi, albümin, pıhtılaşma faktörleri (II, VII, IX ve X), fibrinojen, protrombin, haptoglobulin, transferrin ve seruloplazmin sentezi, tıkanma sarılığında bozulur. Albüminin yarı ömrü uzun olduğu için biliyer obstrüksiyon uzar veya sekonder karaciğer hasarı gelişirse albümin miktarı azalır (30,38).

Tıkanma sarılığında Portal kan akımında artış olmasına rağmen, total kan akımı düşer (30). Biliyer obstrüksiyondaki bu durumdan RES fonksiyon değişiklikleri sorumlu olabilir (36). Deneysel çalışmalar sıçanlarda, Kupffer hücrelerinin şişmesinin sinuzoidal kan akımının engellenmesine ve karaciğerde yama tarzı nekrozlara neden olduğunu göstermiştir (24, 35, 36). Tıkanma sarılığında, portal ve sistemik endotoksinler de artar (30, 36).

2.4.3. Tıkanma sarılığında fizyopatolojik değişiklikler

2.4.3.1- Hepatosellüler değişiklikler:

- Hepatik kan akımı azalır.
- Hepatik fonksiyonlarda bozulma olur (kollajen artar, glikojen azalır).
- Portal venöz basınç artar.
- Mitokondriyal anormallikler olur: Antioksidanlardan glutatyon ve ubikinon azalır. Lipid peroksidasyon ürünleri artar, mitokondriyal elektron transport zincirinde fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Mitokondriyal respiratuvar enzim aktivitesi ve ketogenez baskılanması ancak tıkanma ortadan kalktıktan sonra normale dönebilir.
- Hepatosellüler hasara bağlı immün mediyatörlerin kompozisyonunda değişiklikler oluşur. (IL-6, TNF, PAF artar ve sonuçta endotoksin seviyeleri artar).
- Protein, koagülasyon faktörleri ve albümin sentezi, mikrozomal P-450 azalır.
- Kupffer hücre fonksiyonları bozulur.
- Atılamayan safra tuzlarının toksik etkileri görülür (safra tuzlarının sitotoksik ve deterjan etkisi vardır).
- Yağların ve yağda eriyen A, D, E, K vitaminlerinin emilimi bozulur (39, 40, 41).

2.4.3.2- Sistemik değişiklikler

Yapılan bir çalışmada ortak safra kanalı bağlanan hayvanlarda on iki gün sonra yapılan değerlendirmelerde su alımında % 60, kreatin klirensi ve total vücut sıvısında % 15, ekstrasellüler sıvıda % 24, plazma hacminde % 15 azalma tespit edilmiştir. Klinik bulgular sarılık, halsizlik ve kaşıntıdır. Halsizlik uzun süren kolestazda ve kronik hepatosellüler hasar da ortaya çıkar. Santral nabız, tansiyon değişimi gibi birçok faktör halsizliğin nedenidir. Endojen opioidler ve üre seviyesindeki değişiklikler kaşıntıya neden olur.

Tüm sistemin etkilendiği bu süreçte, immün medyatörlerin etkisiyle yara iyileşmesinde gecikme, sepsis ve GİS kanamaları meydana gelebilir. Bilirubin, safra asitleri, lipidler, endotoksin, sitokinler, prostoglandinler ve NO gibi birçok madde bu fizyopatolojide rol almaktadır. İndirekt bilirubinün kernikterustaki etkisi iyi bilinmektedir. Yüksek konsantrasyonlardaki indirekt bilirubin beyin hücrelerinde mitokondrilerde oksidatif

fosforilasyonu inhibe ederek serebral hasara neden olmaktadır. Sistemik değişikliklerden biri de RES'in fonksiyonunun bozulmasıdır.

İntratorasik basınç ve alveolar basınç artar ve akciğer kompliyansı azalır, paO^2/FiO^2 oranı düşer. Akciğerde pulmoner intravasküler fagositoz artar ve buna bağlı olarak ta akciğer ödemi ve apoptotik hasar gelişir.

Konjuge bilirübine ait toksik etkiler görülür. Bunlar RNA, protein sentezi ve karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar şeklinde gözlenir.

Hücrel immün mekanizmalarda bozulma, yüksek konsantrasyonlarda total T lenfosit sayısında, özellikle de T süpresör sayısında azalma gözlenir.

Serbest fosfolipid ve trigliserid düzeylerinde artış olur (tıkanma sarılığında lesitin kolesterol asetil transferaz aktivite azlığı nedeniyle). Lesitin kolesterol asetil transferaz enzimi azalması başta olmak üzere bazı enzimatik değişiklikler oluşur (32, 39,42).

2.4.3.3- Kardiyovasküler değişiklikler

Tıkanma sarılığının kardiyovasküler sistem üzerine etkisi genelde klinik belirti vermez ancak preoperatif ve postoperatif dikkat edilmesi gereken bir durumdur:

- Sistemik vazodilatasyon olur.
- Anjiyotensin II ve noradrenalin yanıtında azalma gözlenir.
- Alfa-1 adreno reseptör disfonksiyonu ve vazokonstrüksiyon kapasitesinde azalma olur.
- EKG değişiklikleri görülür (bradikardi, PR-QT uzaması).
- Kalp kasında glikojen depoları azalır.
- Kardiyak debi azalması görülür.
- Hipovolemi oluşur.
- Santral venöz basınç ve pulmoner kapiller wedge basıncında artış meydana gelir (39,43, 44).

2.4.3.4- Böbreklerdeki değişiklikler

- Safra tuzları ve immün kompleksler bazal membrana çöker.
- Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranında azalma olur.

- Safra asitleri ve konjuge bilirübinin iskemik ve direkt toksik etkiyle böbrek yetmezliği gelişebilir.
- Akut tübüler nekroz tıkanma sarılığında % 8 oranında görülür.
- Renal vazokonstriksiyon gelişir.
- GFR'de azalma postoperatif % 60 -% 75 vakada görülmüş olup mekanizma çok çeşitli faktörlere bağlıdır.
- İdrarla elektrolit atılmasında (Na ve K) artış olur (39, 44, 44, 46).

2.4.3.5- Tıkanma sarılığında GİS değişiklikleri

- Salgısal IgA düzeyi azalır.
- A, D, E, K vitaminleri başta olmak üzere GİS emilimde azalma görülür.
- Safra asitlerinin yokluğuna sekonder miçel yapılamaz ve bunun sonucunda yağ emiliminde azalma olur.
- NA ve PGE gibi bazı mediyatörlerin azalır.
- Gastrik kan akımında azalma görülür.
- Akut hemorajik gastrit gelişebilir (%7).
- İleumda ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve ileum epitelinde dökülme olur.
- Bağırsakta flora değişiklikleri olur.
- Bakteriyel translokasyonda artış gözlenir.
- Portal kanda bakteri ve endotoksin artışı olur (39, 47).

2.4.3.6- Tıkanma sarılığında beslenmedeki değişiklikler

Yapılan deneysel çalışmalarda oluşturulan tıkanma sarılığında hepatik aminoasit alımında bir değişiklik olmaz iken, iskelet kaslarında azalma olduğu dikkati çekmiştir.

- İştahsızlık.
- Kilo kaybı.
- Nitrojen balansında azalma.
- Metiyonin, fenilalanin, aspartat ve glutamin aminoasitlerinde azalma görülür (39,48).

2.4.3.7- Yara iyileşmesi ile ilgili değişiklikler

- Makrofaj ve fibroblast infiltrasyonunda azalma olur, özellikle iyileşmenin erken fazlarında bozulmalar görülür.
- Yara enfeksiyonlarında artış görülür.
- İnsizyonel herni oranı artar (48).

2.4.3.8- Lipid metabolizması ile ilgili değişiklikler

- Yağ emilimi bozulur.
- Lesitin kolesterol asetil transferaz aktivitesinde azalma görülür.
- LDL ve lipoprotein X'te azalma, lesitin kolesterol asetil transferaz enzimi azalması sonucu oluşur.
- Kolesterol sentezinde artma ve hiperkolesterolemi gözlenir (39, 49).

2.4.3.9- Kemik ile ilgili değişiklikler

- Hepatik osteodistrofi görülebilir. Tıkanma sarılığının erken dönemlerinde klinik belirti vermez iken uzun süren tıkanma sarılıklarında görülür.
- Primer sklerozan kolanjitte bilirubin artışı ile birlikte mineral dansitesinde azalma görülür.
- Osteoblast proliferasyonu azalır (39, 50).

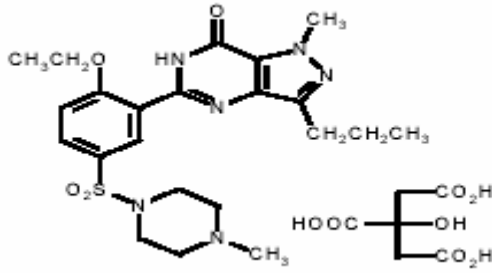
2.5. SİLDENAFİL SİTRAT

Sildenafil sitrat selektif bir fosfodiesteraz Tip 5 (PDE-5) inhibitörü olup tüm dünyada erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (51, 52).

Kimyasal formül:

1-[[3-(6,7-dihidro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1Hpyrazolo [4,3-d]pyrimidin- 5-yl) -4-ethoxyphenyl]sülfonyl] -4-methylpiperazine citrate

Şekil-3: Yapısal formül



Farmakokinetik; Sildenafil oral alındığında biyoyararlanımı yaklaşık % 40'tır. En yüksek kan derişimine oral alımdan 0.5-2 saat sonra erişmektedir ve plazma proteinlerine yaklaşık % 96 oranında bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 3 ile 5 saattir.

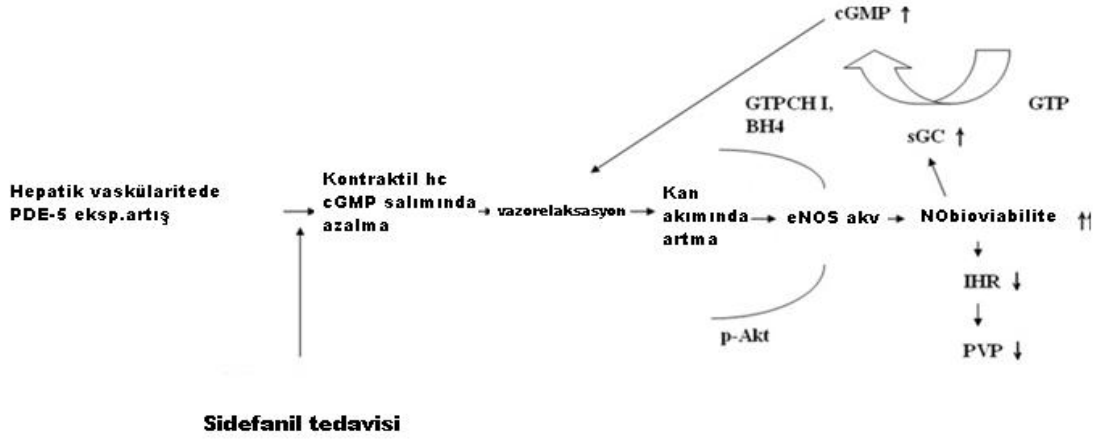
Büyük oranda karaciğerdeki sitokrom P450 3A4 enzimleri ile parçalanır ve metabolitleri bağırsak yoluyla atılır. Sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar ve gıdalar, plazma sildenafil düzeyini artırabilirler. PDE-5 enzimi kavernoza cisim düz kas hücrelerinde bulunan protein yapıları bir enzim olup, aktif siklik guanozin monofosfatı (c-GMP), inaktif c-GMP'a katalize ederek, kavernoza cisim düz kas hücresi içerisindeki iyonize kalsiyum miktarını artırır. Bunun sonucu olarak kavernoza cisim düz kas hücresi relaksasyon sürecinden çıkarak kontraksiyon sürecine girerler (52). Seksüel stimülasyonla nonadrenajik ve nonkolinerjik terminal sinir uçlarından ve endotel hücrelerinden salınan NO kavernoza cisim düz kas hücrelerine difüzyonla geçerek guanilat siklaz enzimini aktive eder ve c-GMP düzeyini artırır (53,54). Artan c-GMP'de protein kinaz-G enzimini aktive ederek kavernoza cisim düz kas hücrelerindeki intrastoplazmik kalsiyum düzeyini azaltır, böylece kavernoza cisim düz kas ereksiyon oluşumu için gerekli relaksasyon süreci baslar (55). Spesifik tip-5 PDE inhibitörleri c-GMP'yi metabolize eden PDE'leri inaktive eder. Buna bağlı olarak, c-GMP'nin birikimi düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımı artışına neden olur. İnsan mezenterik arterinde PDE'nin 1, 2, 3, 4 ve 5 tipleri bulunur. İnsan plateletlerinin 6,3 nm'nin konsantrasyonda sildenafil ile % 50 oranında inhibe edilen PDE 5 taşıdığı tespit edilmiştir. Sildenafil tek başına platelet fonksiyonları üzerine direkt etkiye sahip değildir ancak sodyum nitropuridinin tavşan ve insan plateletindeki in vitro antiagregan aktivitesini potansiyelize eder (56). PDE enziminin 11 alt tipi bulunmaktadır. PDE-5, 6, 9 alt tipleri c-GMP için spesifiktir. PDE 1, 2, 3, 10, 11 alt tipleri ise hem c-AMP hemde c-GMP için spesifiktir. PDE 4, 7, 8 c-AMP için spesifiktir.

Sildenafil fosfodiesteraz tip V'e (PDE tip V) olan afinitesi diğer PDE izoformlarına göre 80-8500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte yüksek dozlarda diğer PDE formlarına da etki ederek, sistemik etki gösterir. PDE tip V mezenterik arter, pulmoner arter ve diğer vasküler yapılarda da bulunmaktadır (51).

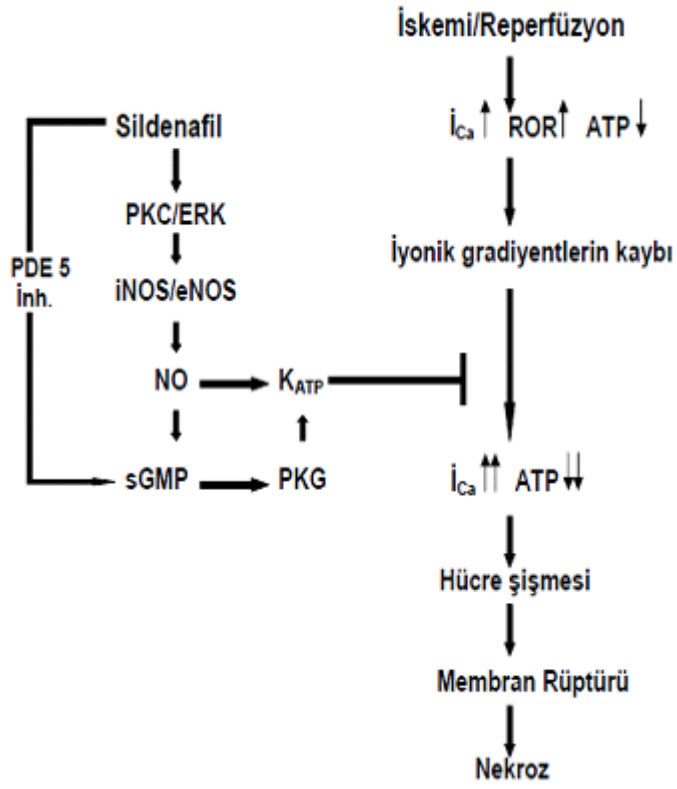
Sildenafil en yaygın etkilerinden birisi ereksiyondur. Seksüel stimülüse sekonder olarak azalmış c-GMP yıkımı ve artan NO salınımına bağlı olarak penil sirkulasyondaki vazodilatatör etkinin artışı ile bu durum sağlanmaktadır. NO aralarında endotelial hücrelerin de bulunduğu birçok dokuda nitrik oksit sentaz ile L-arginin'den elde edilen bir radikaldır (39). Salgılanan NO düz kas hücresinde c-GMP düzeyini artırarak hücrenin gevşemesine ve vazodilatasyonuna neden olur. Trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe ederek kan akımını koruyucu etki gösterir. Nitrik oksitin mikrovasküler sistem üzerinde vazodilatasyon etkisi bulunmakla birlikte paradoksik olarak patolojik koşullarda süperoksit anyon ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyon ve hidroksil radikalini içeren sitotoksik maddeler de oluşturabilir. Peroksinitrit oluşum hızı süperoksit anyon ve NO seviyelerine bağlı olduğundan bunların üretiminde relatif olarak az miktarda artış, peroksinitrit anyon oluşumunda toksik düzeylere ulaşan artışlara neden olmaktadır. Peroksinitrit gibi sitotoksik ürünlerin lipid peroksidasyonunu başlatabileceğini Parks ve arkadaşları göstermişlerdir (57,58,59,60).

Sildenafil fizyolojik relaksasyonu artırarak guanilat siklaz yolu ile vasküler sisteme etki eden ilaçların farmakolojik etkilerini artırır (61). Sildenafil istenmeyen yan etkilerinin birçoğundan vazodilatatör etkileri sorumludur. Sildenafil yaygın yan etkileri baş ağrısı, flushing, nazal konjesyondur. Trombüslerde PDE tip V içerdiğinden dolayı bu hücrelere ait fonksiyonları da etkileyebilir ve platelet agregasyonunu değiştirebilir. Fakat kanama zamanı ve mikrosirkülatuvar dağılım üzerine etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Sarıfakioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sildenafil sitratın flep yaşamı üzerine olan etkisi incelenmiş ve flep yaşam sürelerini arttırdığı görülmüştür. Bunun özellikle sildenafilin iki özelliğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu iki özellik kan dolaşımında vazodilatasyon yolu ile artış sağlanması ve sildenafilin trombosit agregasyonunu etkileyerek kan damarlarındaki potansiyel trombozisi engellemesidir (61). Colle ve arkadaşlarının yaptığı deneysel siroz yapılan ratlarda sildenafil sitratın etkisini inceleyen çalışmada, sildenafil sitratın intramezenterik ve intravenöz uygulamalarında ortalama arteriyel kan basıncını düşürdüğü ve mezenterik kan akımını arttırdığı, portal venöz basıncı da doza bağlı olarak arttırdığı tespit

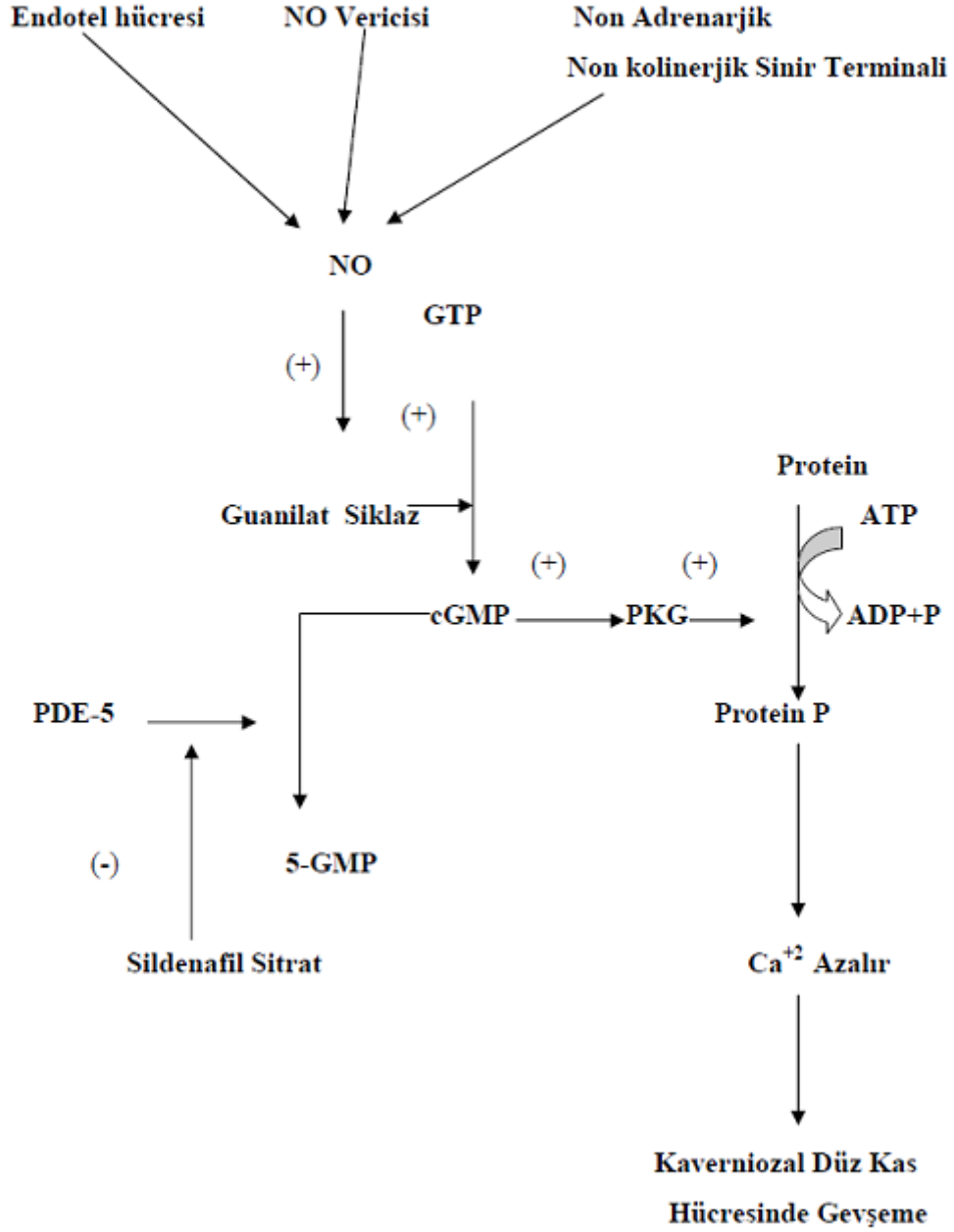
edilmiştir. Sonuç olarak sistemik hipotansiyona neden olmakta ve mezenterik yatakta kan akımını arttırmaktadır (51).



Şekil-4: Sildenafil Sitrat ve biyoavailabilite



Şekil-5: Sildenafil'in iskemi/reperfüzyon hasarını önleyici muhtemel mekanizması



Şekil – 6:Nitrik oksit deşarjı ve sildenafilin kavernozaal düz kas hücresinde olan etkisi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. PROSEDÜR VE DEĞERLENDİRME

Bu çalışmadaki bütün deneyler ve işlemler öncesinde Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan onay alınmıştır. Tüm deneysel işlemler ve laboratuvar çalışmaları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada toplam 62 adet 250-350 gr ağırlığında, erkek Wistar-albino sıçan kullanılmıştır. Kontrol ve deney grupları toplam altı grup (Grup 1-6 sırasıyla Sham 10; Sham 28; Kontrol 10; Kontrol 28; Sildenafil 10 ve Sildenafil 28) olarak dizayn edilmiş ve sham grupları yedişer adet kontrol ve sildenafil grupları ise onikişer adet olarak belirlendi.

Grup 1 (Sham 10): Bu gruptaki sıçanlara sadece koledeok eksplorasyonu yapılarak işleme son verildi. Sıçanlar 10. günde sakrifiye edildi.

Grup 2 (Sham 28): Bu gruptaki sıçanlara sadece koledeok eksplorasyonu yapılarak işleme son verildi. Sıçanlar 28. günde sakrifiye edildi.

Grup 3 (Kontrol 10): Bu gruptaki sıçanlara mekanik tıkanma sarılığı modeli uygulandıktan sonra işleme son verildi. Sıçanlar 10. günde sakrifiye edildi.

Grup 4 (Kontrol 28): Bu gruptaki sıçanlara mekanik tıkanma sarılığı modeli uygulandıktan sonra işleme son verildi. Sıçanlar 28. günde sakrifiye edildi.

Grup 5 (Sildenafil 10): Bu gruptaki sıçanlara mekanik tıkanma sarılığı modeli uygulandıktan sonra işleme son verildi. Sıçanlar 10. günde sakrifiye edildi. İşlemden sonra sakrifikasyon zamanına kadar 10 mg/kg dozunda Sildenafil oral yoldan günlük verildi.

Grup 6 (Sildenafil 28): Bu gruptaki sıçanlara mekanik tıkanma sarılığı modeli uygulandıktan sonra işleme son verildi. Sıçanlar 28. günde sakrifiye edildi. İşlemden sonra sakrifikasyon zamanına kadar 10 mg/kg dozunda Sildenafil oral yoldan günlük verildi.

Gruplardaki sıçanlar ikişerli yada üçerli gruplar halinde standart laboratuvar koşullarında (oda sıcaklığında 23 ° C, 12 saat aydınlık-karanlık döngüleri) yiyecek ve suya sürekli erişebileceği ayrı tel kafeslere konuldu. Sadece tüm cerrahi işlemler öncesinde ratlar 12 saat süreyle aç bırakıldılar ancak su almalarına izin verildi. Cerrahi işlemler öncesinde ya da sonrasında herhangi bir antibiyotik verilmedi.

3.2. CERRAHİ İŞLEMLER:

Cerrahi işlemler öncesinde tüm ratlara intraperitoneal 30 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Parke-Davis, İstanbul) ve 5 mg/kg xylasin (Rompun, Bayer, İstanbul) ile anestezi uygulandı. İşlem öncesinde standart laboratuvar cerrahi tesbit tabasına sıçanlar tespit edilerek abdominal karın traşı yapılarak torakoabdominal bölge antiseptik çözelti (Poviodeks, 1000 mL, Kimpa, İstanbul) ile boyandı. Steril koşullar altında ksifoid çıkıntıdan aşağıya doğru uzanan yaklaşık 4 cm'lik bir orta hat kesisi ile karına girildi. Mide ve pilor takip edilerek duodenum bulundu. Duodenum hafifçe öne ve aşağıya doğru çekilerek, karaciğer hilusundan duodenuma doğru uzanan ana safra kanalı görüldü. Ana safra kanalı, çevresindeki yağlı dokulardan tutularak ince bir hemostat ile serbestlendi.

Sham gruplarında (Grup 1 ve 2) bu işlemler sonrasında koledok diseksiyonu sonrası abdominal insizyon 4/0 polipropilen suture kullanılarak devamlı suture tekniği ile, cilt ise 4/0 polipropilen suture kullanılarak tek tek suture tekniği ile kapatıldı.

Kontrol ve sildenafil gruplarında ise bu işlemlere ek olarak ana safra kanalının 4/0 ipek suturelerle bağlanıp rekanalizasyonu engellemek için transekte edilmesi ile deneysel tıkanma sarılığı oluşturuldu. Abdominal insizyon 4/0 polipropilen dikiş ile devamlı, cilt ise 4/0 polipropilen dikiş ile tek tek kapatılarak işleme son verildi. Bütün gruplardaki hayvanlara cerrahi işlemler sonunda resüsitasyon amacıyla 2 cc/100 gr izotonik NaCl ile subkutan olarak sırt bölgesine verildi. Ameliyat sonrası standart sıçan yemi ile beslenmeye devam edildi.

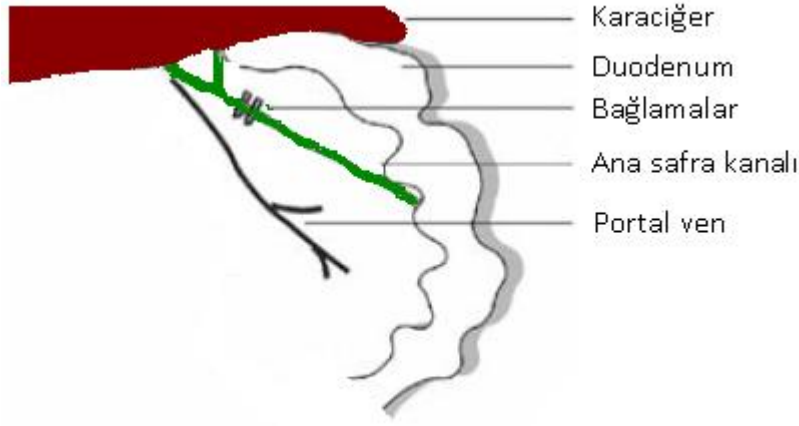
İlaç uygulaması

Sildenafil sitrat sakrifikasyon zamanına kadar operasyon gününden başlayarak 10 mg/kg dozunda içme suyunda her gün aynı saatte gavaj ile verildi.

Sakrifikasyon, kan ve doku örneklerinin alınması

Sham, kontrol ve sildenafil grubundaki sıçanlar çalışma dizaynına göre 10. (Sham 10, Kontrol 10 ve Sildenafil 10) ya da 28. günde (Sham 28, Kontrol 28 ve Sildenafil 28) sakrifiye edilerek karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal analizleri ve karaciğer yapısal değişikliklerinin histopatolojik olarak değerlendirmesi için kan ve doku örnekleri alındı. Sakrifikasyon standart laboratuvar koşullarına uygun olarak gerçekleştirildi. İşlem öncesinde sıçanlara 30 mg/kg hidroklorid ve 5 mg/kg xylazin ile anestezi verildi. İntrakardiyak olarak

kan örnekleme yapıldıktan sonra eski laparotomi insizyonu üzerinden karına girildikten sonra total hepatektomi işlemi yapıldı.



Şekil - 7: Sıçanlarda mekanik tıkanma sarılığı işlemi

3.3. Karaciğer Fonksiyonlarının Biyokimyasal Analizleri

Tüm sıçanlardan alınan kan örnekleri 5 dakika 2000 devirle santirfüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı. Aspartat Aminotransferaz (AST; U/L), Alanin Aminotransferaz (ALT; U/L), Alkalen Fosfotaz (ALP; U/L) ve Total ve Direkt bilirubin (sırasıyla TBİL ve DBİL; mg/dl) düzeyleri Elisa yöntemi ile ölçüldü. Değerler Ortalama \pm Standart Sapma olarak ifade edildi.

3.4. Karaciğer Yapısal Değişikliklerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Total hepatektomi sonrası elde edilen karaciğer doku örnekleri % 10'luk formalinle tespit edilerek parafin bloklar hazırlandı. Histopatolojik boyama öncesinde 5 mikron kalınlığında parafin kesitleri alınarak H&E (Hemotoksilen-Eozin) ile boyama yapıldı. Hazırlanan örneklerin histopatolojik incelemesi ışık mikroskopu ile yapıldı. Karaciğer doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde duktal proliferasyon, periduktal ödem, kolestazis, portal ve periduktal inflamasyon ve nekroz varlığı araştırıldı. Karaciğer dokusundaki histopatolojik değişikliklerin şiddeti dört nokta skorlama sistemi (0: Yok; 1: Hafif şiddette; 2: Orta Şiddette ve 3: Şiddetli) kullanılarak derecelendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 13 (SPSS Inc, NewYork, 2005) kullanıldı. Gruplar arasındaki parametrik değişkenlerin karşılaştırılması için One Way Anova, parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılması için Ki kare testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Cerrahi işlem yada anestezi komplikasyonuna bağlı olarak hiçbir sıçanda ölüm meydana gelmemiştir.

4.1. Biyokimyasal ölçümler:

10. günde bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde gruplar arasında sham grubundan kaynaklanan istatistiksel bir fark olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Sildenafil ile tedavi edilen grupta AST ve direkt bilirubin seviyeleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre bir azalma olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ((sırasıyla 826.6 ± 136.68 , 623.1 ± 326.69) ($p=0.112$) (sırasıyla 9.27 ± 0.92 , 8.62 ± 1.62) ($p=0.423$). ALT seviyelerinde sildenafil ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuyla arasında bir fark görülmedi (sırasıyla 112.2 ± 13.26 , 132.2 ± 81.94) ($p=0.661$).

ALP ve total bilirubin seviye ölçümlerinde tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Sildenafil ile tedavi edilen gruptaki ölçümlerin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma sağladığı görüldü. ((sırasıyla 462.54 ± 119.54 , 269.7 ± 79.19) (12.16 ± 1.27 , 9.50 ± 1.80) ($p < 0.0001$)) (Tablo1).

Tablo1: 10. günde ölçülen karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları

	Grup	N	Ortalama	Std sapma	F	P
AST	1	7	106.85	15.66	23.22	0.0001
	3	10	826.6	136.68		
	5	10	623.1	326.69		
ALT	1	7	58.57	10.32	4.4	0.023
	3	10	112.2	13.26		
	5	10	132.2	81.94		
ALP	1	7	99.54	23.62	35.31	0.0001
	3	10	462.54	119.54		
	5	10	269.7	79.19		
TBİL	1	7	0.04	0.02	174.19	0.0001
	3	10	12.16	1.27		
	5	10	9.50	1.80		
DBİL	1	7	0.07	0.14	155.76	0.0001
	3	10	9.27	0.92		
	5	10	8.62	1.62		

28. günde karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel bir fark olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Sildefanil ile tedavi edilen gruplarda AST, total bilirubin ve direk bilirubin ölçümlerinde kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ((sırasıyla 1011.1 ± 311.85 , 697.1 ± 229.01) ($p=0.018$), (sırasıyla 611.33 ± 161.08 , 296.4 ± 76.62) ($p < 0.0001$), (15.21 ± 2.33 , 5.93 ± 0.95) ($p < 0.0001$), (11.91 ± 1.66 , 4.84 ± 0.8) ($p < 0.0001$)). Sildenafil ile tedavi edilen gruptaki ölçümlerin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma sağladığı görüldü.

ALT seviyelerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. Ancak sildenafil ile tedavi edilen gruplarda ALT düzeylerinde bir düşme olduğu ama istatistiksel fark yaratmadığı görüldü (sırasıyla 160 ± 41.4 , 142.1 ± 51.21) ($p=0.1$) (Tablo2).

Tablo2: 28. günde ölçülen karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları

	Grup	N	Ortalama	Std sapma	F	P
AST	2	7	167.85	33.10	26.01	0.0001
	4	10	1011.1	311.85		
	6	10	697.1	229.01		
ALT	2	7	93.71	13.33	5.57	0.1
	4	10	160	41.4		
	6	10	142.1	51.21		
ALP	2	7	123.53	40.35	39.03	0.0001
	4	10	611.33	161.08		
	6	10	296.4	76.62		
TBİL	2	7	0.06	0.01	210.25	0.0001
	4	10	15.21	2.33		
	6	10	5.93	0.95		
DBİL	2	7	0.02	0.009	238.64	0.0001
	4	10	11.91	1.66		
	6	10	4.84	0.8		

Sildenafil uygulanan gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise karaciğer fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo3).

Tablo3: 10 ve 28. günde sildenafil verilen grupların karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Std sapma	F	P
AST	5	10	623.1	326.69	0.53	0.476
	6	10	697.1	229.01		
ALT	5	10	132.2	81.94	0.62	0.441
	6	10	142.1	51.21		
ALP	5	10	269.7	79.19	0.001	0.985
	6	10	296.4	76.62		
TBİL	5	10	9.5	1.80	1.83	0.192
	6	10	5.93	0.95		
DBİL	5	10	8.62	1.62	2.1	0.164
	6	10	4.84	0.8		

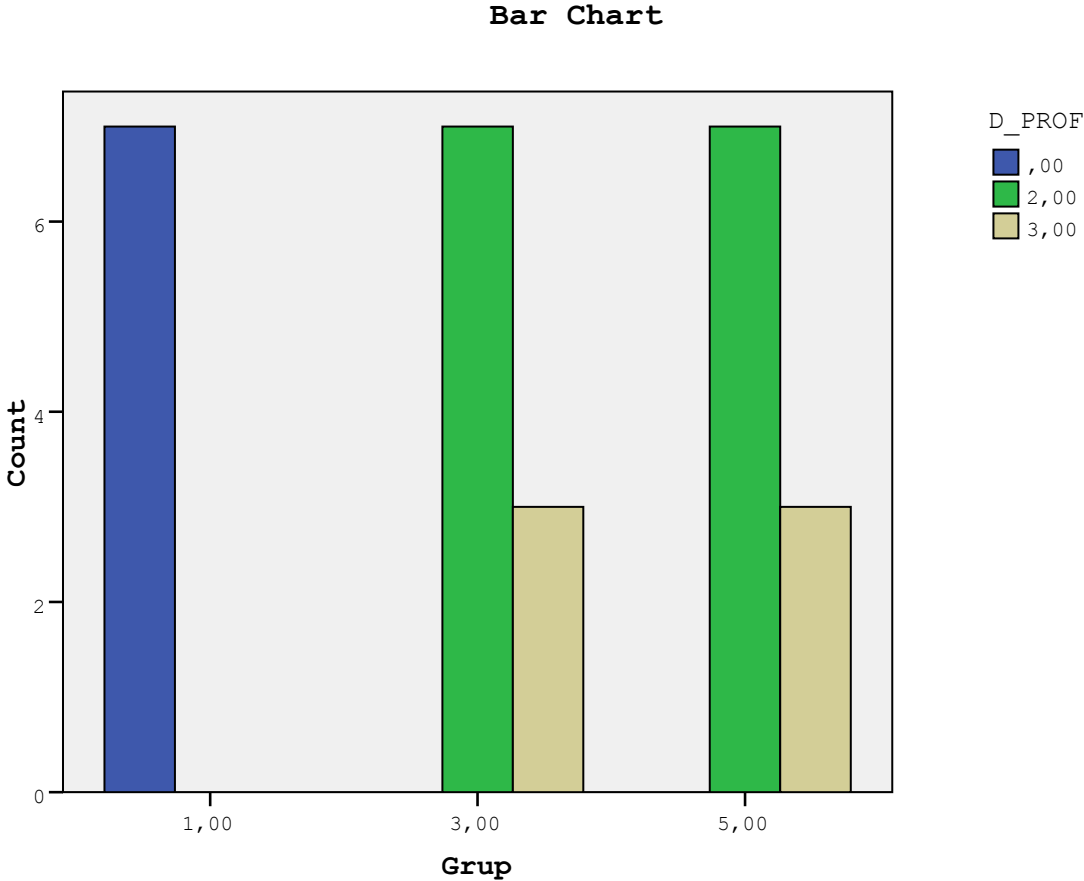
4.2. Histopatolojik değerlendirme:

10. günde duktal proliferasyon açısından sham grubundan kaynaklı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Ancak kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo4) (Grafik 1)

Tablo4:10. Günde Karaciğerin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

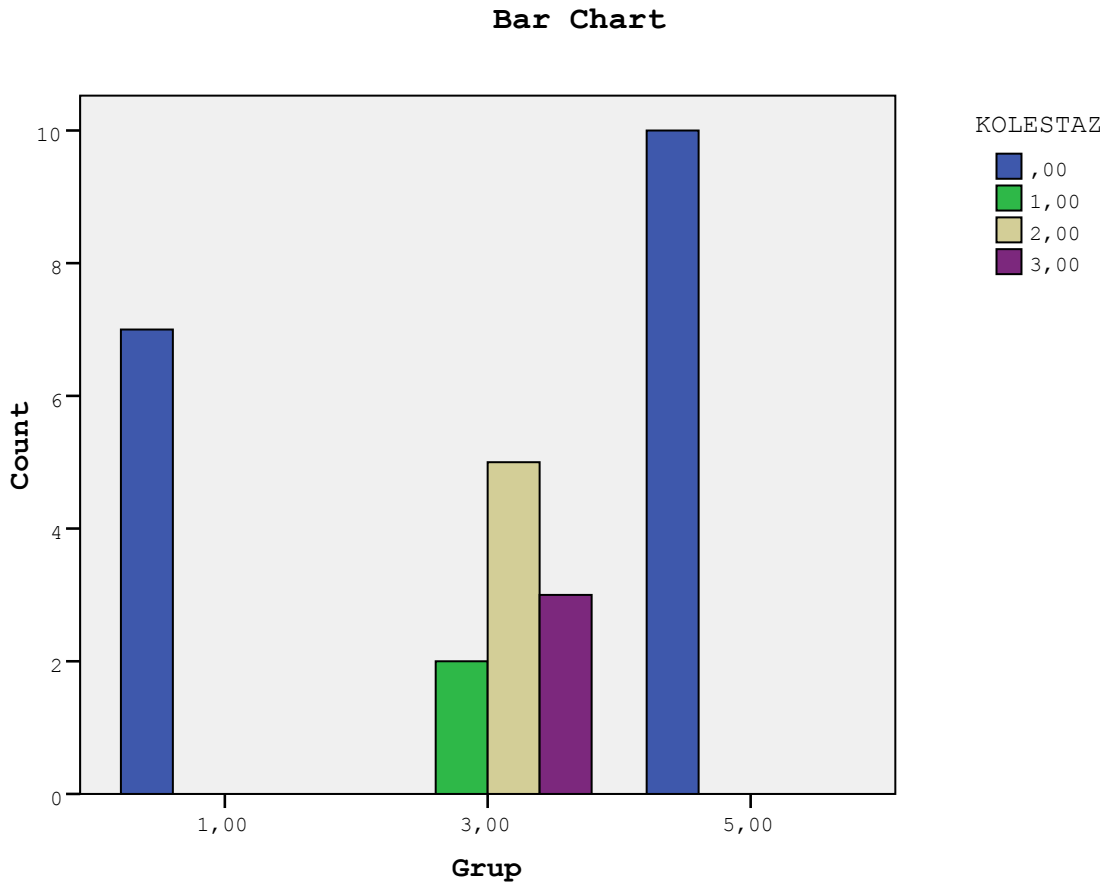
	Grup	Histopatolojik Değerlendirmesi				X ²
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Duktal proliferasyon	1	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.001
	3	0 %0	0 %0	7 %70	3 %30	
	5	0 %0	0 %0	7 %70	3 %30	
Kolestaz	1	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.001
	3	0 %0	2 %20	5 %50	3 %30	
	5	10 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
Fibrozis	1	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.001
	3	0 %0	2 %20	5 %50	3 %30	
	5	0 %0	8 %80	2 %20	0 %0	
Ödem	1	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.001
	3	4 %40	6 %60	0 %0	0 %0	
	5	0 %0	5 %50	4 %40	1 %10	
İnflamasyon	1	6 %85.72	1 %14.28	0 %0	0 %0	0.001
	3	0 %0	1 %10	6 %60	3 %30	
	5	0 %0	7 %70	3 %30	0 %0	
Nekroz	1	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	3	0 %0	3 %30	5 %50	2 %20	
	5	0 %0	10 %100	0 %0	0 %0	

Grafik 1: 10. günde duktal proliferasyon



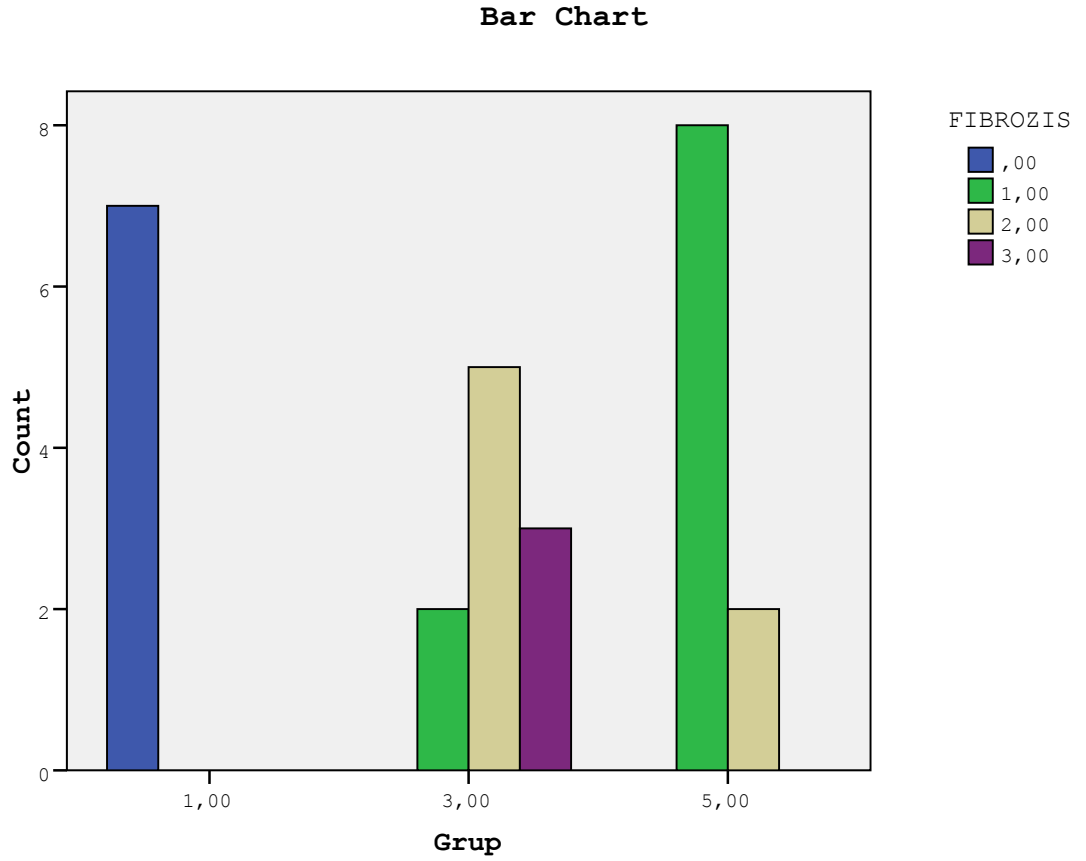
Kolestaz, fibrozis, ödem, inflamasyon ve nekroz açısından tüm gruplarda istatistiksel bir fark saptandı ($p < 0.0001$). Kontrol grubunda grade 1: 2 (% 20), grade 2: 5 (% 50), grade 3: 3 (% 30) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 10 (% 100), grade 2: 0 (% 0), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak kontrol grubuna kolestaz düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo4) (Grafik 2).

Grafik 2: 10. günde kolestaz



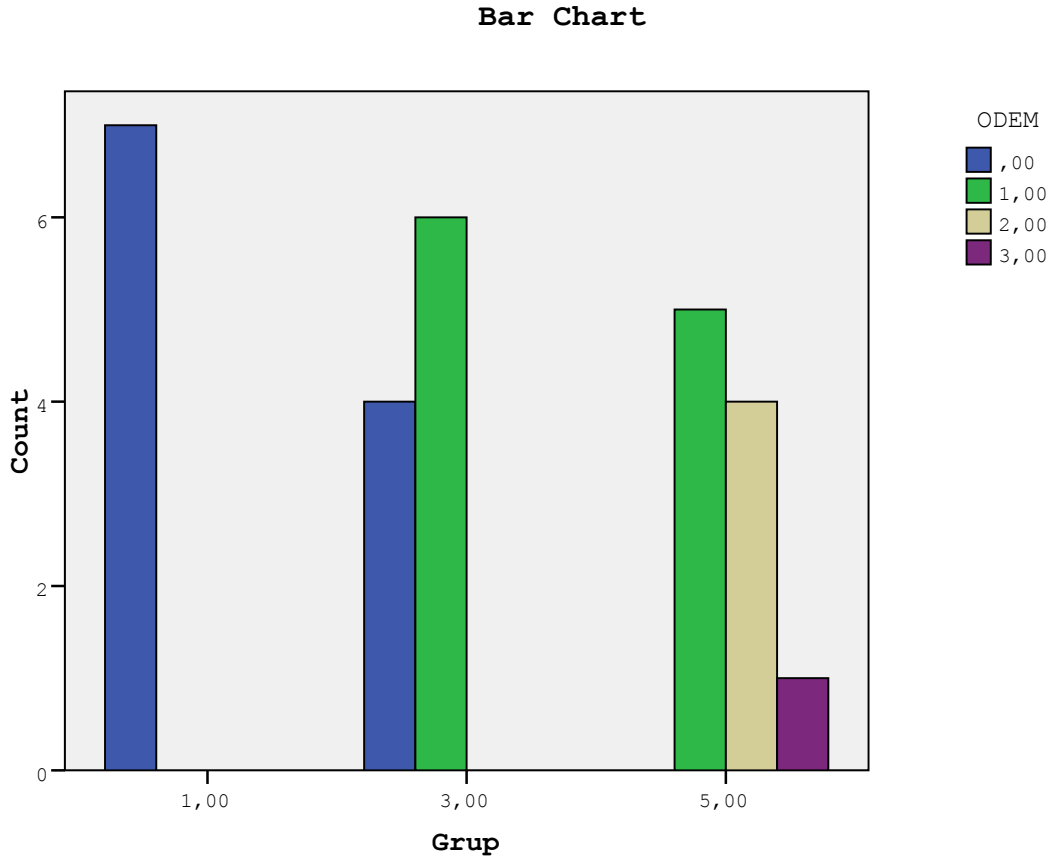
Fibrozis kontrol grubunda grade 1: 2 (% 20), grade 2: 5 (% 50), grade 3: 3 (% 30) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 8 (% 80), grade 2: 2 (% 20), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo4) (Grafik 3).

Grafik 3: 10. günde fibrozis



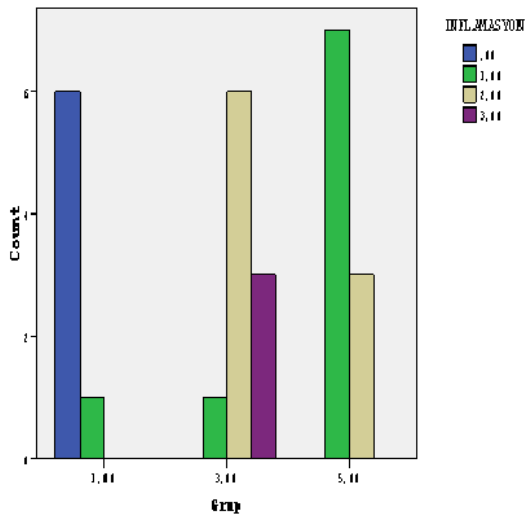
Ödem kontrol grubunda grade 0: 4 (% 40) grade 1: 6 (% 60), grade 2: 0 (% 0), grade 3: 0 (% 0) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 0: 0 (% 0) grade 1: 5 (% 50), grade 2: 4 (% 40), grade 3: 1 (% 10) olarak tespit edildi. Sildenafil ile tedavi edilen grupta ödemin artığı görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo 4) (Grafik 4).

Grafik 4: 10. günde ödem

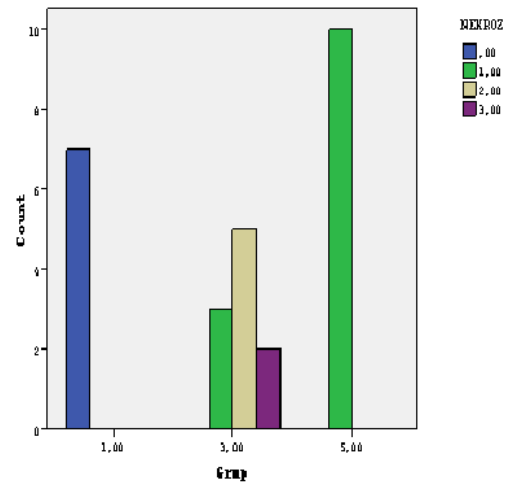


İnflamasyon kontrol grubunda grade 1: 1 (% 10), grade 2: 6 (% 60), grade 3: 3 (% 30) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 0 (% 0), grade 2: 7 (% 70), grade 3: 3 (% 30) olarak bulundu. Nekroz açısından ise kontrol grubunda grade 1: 3 (% 30), grade 2: 5 (% 50), grade 3: 2 (% 20) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 10 (% 100), grade 2: 0 (% 0), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. Hem inflamasyon hemde nekroz açısından sildenafil uygulaması istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo4) (Grafik 5,6).

Grafik 5: 10. günde inflamasyon



Grafik 6: 10. günde nekroz

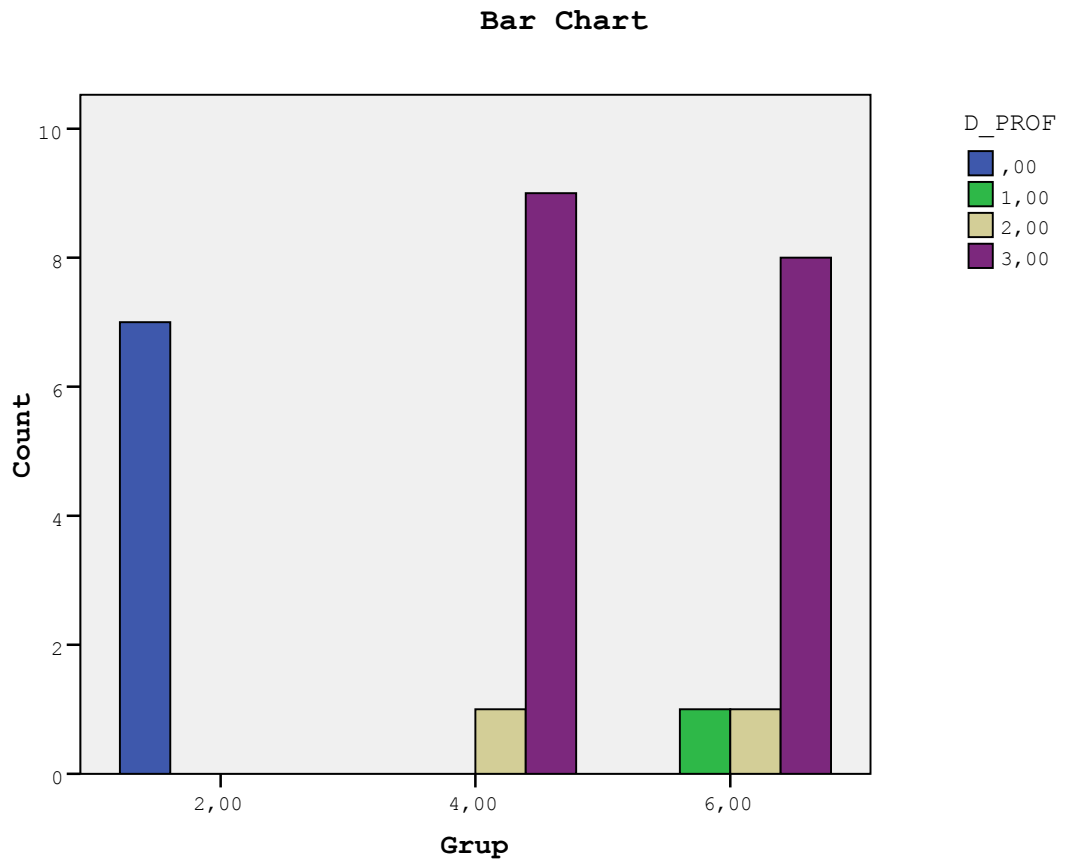


28. günde ise duktal proliferasyon açısından sham grubundan kaynaklı istatistiksel fark olduğu görüldü ($p < 0.0001$). Kontrol grubunda grade 0: 4 (% 40), grade 2: 1 (% 10), grade 3: 9 (% 90) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 1 (% 10), grade 2: 1 (% 10), grade 3: 8 (% 80) olarak tespit edildi. Ancak kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 5) (Grafik7).

Tablo5: 28. günde karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

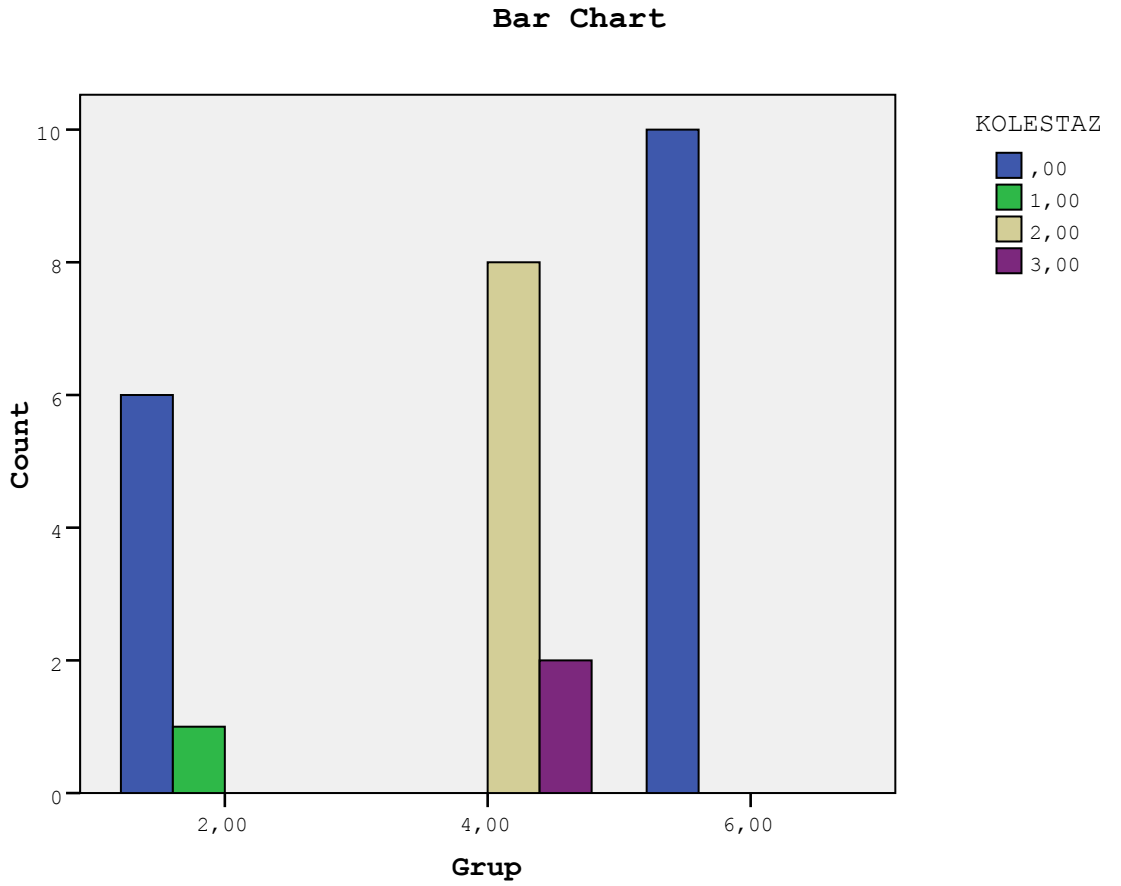
	Grup	Histopatolojik Değerlendirmesi				X ²
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Duktal proliferasyon	2	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.0001
	4	0 %0	0 %0	1 %10	9 %90	
	6	0 %0	1 %10	1 %10	8 %80	
Kolestaz	2	6 %85.7	1 %14.3	0 %0	0 %0	0.0001
	4	0 %0	0 %0	8 %80	2 %20	
	6	10 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
Fibrozis	2	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.0001
	4	0 %0	0 %0	4 %40	6 %60	
	6	0 %0	3 %30	7 %70	0 %0	
Ödem	2	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.012
	4	2 %20	8 %80	0 %0	0 %0	
	6	4 %40	5 %50	1 %10	0 %0	
İnflamasyon	2	6 %85.7	1 %14.3	0 %0	0 %0	0.0001
	4	0 %0	0 %0	4 %40	6 %60	
	6	0 %0	3 %30	7 %70	0 %0	
Nekroz	2	7 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	4	0 %0	5 %50	4 %40	1 %10	
	6	0 %0	8 %80	2 %20	0 %0	

Grafik 7: 28. günde duktal proliferasyon



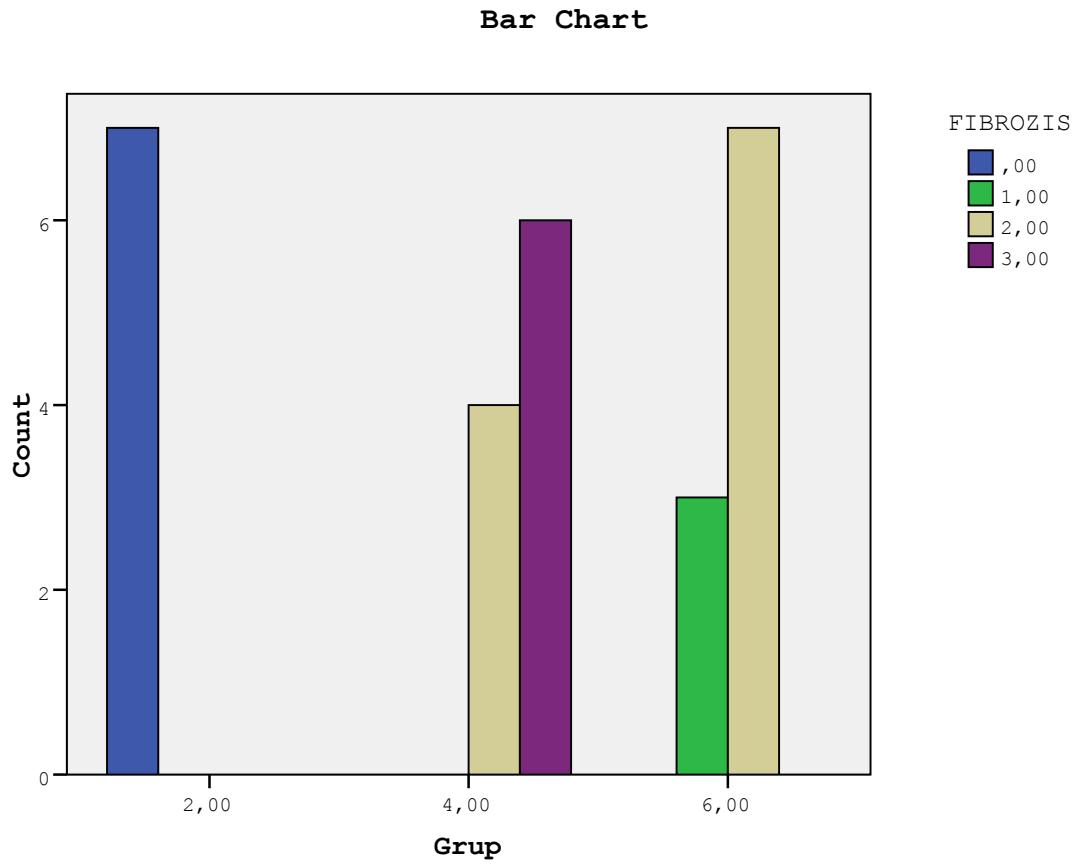
Kolestaz, fibrozis, ödem, inflamasyon ve nekroz açısından tüm gruplarda istatistiksel bir fark saptandı ($p<0.0001$). Kolestaz açısından kontrol grubunda, grade 2: 8 (% 80), grade 3: 2 (% 20) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 10 (% 100), grade 2: 0 (% 0), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak kolestaz şiddetinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.0001$) (Tablo5) (Grafik 8).

Grafik 8: 28. günde kolestaz



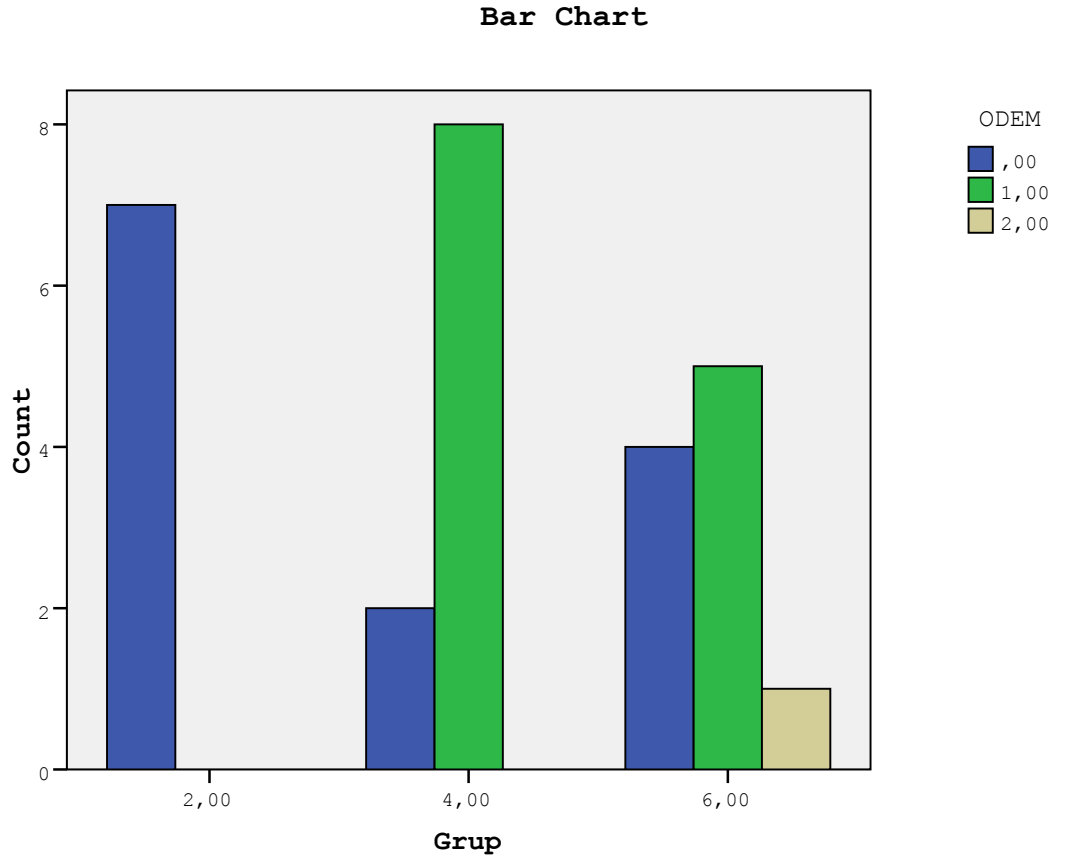
Fibrozis kontrol grubunda grade 2: 4 (% 40), grade 3: 6 (% 60) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 3 (% 30), grade 2: 7 (% 20), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak fibrozis seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo5) (Grafik 9).

Grafik 9: 28. günde fibrozis



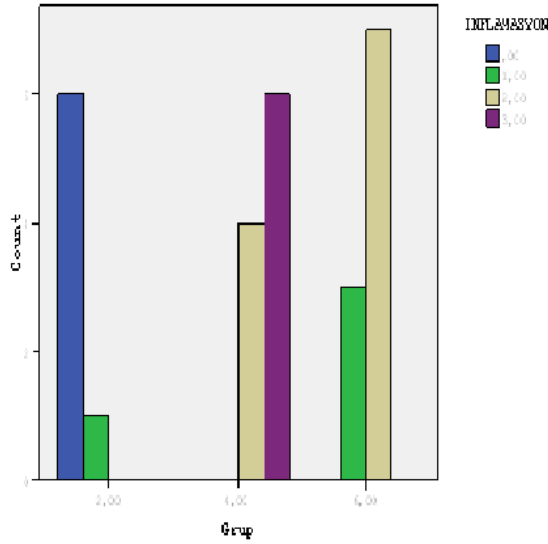
Ödem açısından kontrol grubunda grade 0: 2 (% 20) grade 1: 8 (% 80), grade 2: 0 (% 0), grade 3: 0 (% 0) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 0: 4 (% 40) grade 1: 5 (% 50), grade 2: 1 (% 10), grade 3: 1 (% 10) olarak tespit edildi. İstatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.012$) (Tablo5) (Grafik 10).

Grafik 10: 28. günde ödem

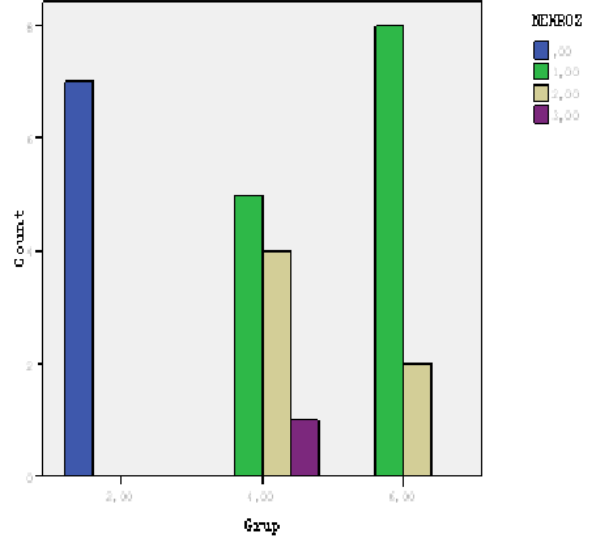


İnflamasyonda kontrol grubunda grade 2: 4 (% 40), grade 3: 6 (% 60) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 3 (% 30), grade 2: 7 (% 70), grade 3: 0 (% 30) olarak, nekrozda ise kontrol grubunda grade 1: 5 (% 50), grade 2: 4 (% 40), grade 3: 1 (% 10) iken sildenafil ile tedavi edilen grupta grade 1: 8 (% 80), grade 2: 2 (% 20), grade 3: 0 (% 0) olarak tespit edildi. Hem inflamasyon hemde nekroz açısından sildenafil uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı görüldü ($p < 0.0001$) (Tablo5) (Grafik 11,12).

Grafik 11: 28. günde inflamasyon



Grafik 12: 28. günde nekroz



10 ve 28. günlerde sildenafil verilen gruplarda histopatolojik olarak istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Ancak istatistiksel fark olmamasına rağmen duktal proliferasyon, fibrozis ve nekroz şiddetinde 28. günde artma gözlenirken, ödem ve inflamasyonda azalma, kolestaz şiddetinde ise bir değişiklik olmadığı bulundu.

Tablo 6: 10ve28. günlerde sildenafil gruplarında karaciğerin histopatolojik olarak karşılaştırılması

	Grup	Histopatolojik Değerlendirmesi				X ²
		Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	
Duktal proliferasyon	5	0 %0	0 %0	7 %70	3 %30	0.02
	6	0 %0	1 %10	1 %10	8 %80	
Kolestaz	5	10 %100	0 %0	0 %0	0 %0	1
	6	10 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
Fibrozis	5	0 %0	8 %80	2 %20	0 %0	0.25
	6	0 %0	3 %30	7 %70	0 %0	
Ödem	5	0 %0	5 %50	4 %40	1 %10	0.79
	6	4 %40	5 %50	1 %10	0 %0	
İnflamasyon	5	0 %0	7 %70	3 %30	0 %0	0.89
	6	0 %0	3 %30	7 %70	0 %0	
Nekroz	5	0 %0	10 %100	0 %0	0 %0	0.136
	6	0 %0	8 %80	2 %20	0 %0	

5. TARTIŞMA

Tıkanma sarılığı karaciğerde üretilen safranin intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra yolları seviyesinde herhangi bir nedenle ortaya çıkan bir tıkanıklığa bağlı olarak gastrointestinal sisteme geçememesi sonunda gelişir. Etyolojiye bağlı olarak tıkanıklık parsiyel olabileceği gibi bazı durumlarda tam bir tıkanmadan da bahsedilebilir. Tıkanma sarılığında ortaya çıkan klinik bulgular tıkanma nedeni ortadan kaldırıldığında erken tanı ve tedavi ile geri dönüşümlü olabileceği gibi bazı durumlarda tıkanma nedeninin ortadan kaldırılamaması ya da tıkanıklığın uzun sürmesi sonucu kalıcı fonksiyonel ve histopatolojik değişiklikler oluşur. Buna bağlı olarak akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), renal yetmezlik, hepatorenal sendrom, çeşitli kardiyovasküler problemler ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilecek bir klinik tablo ortaya çıkar (62, 63). Bu nedenle tıkanma sarılığı deneysel ve klinik olarak üzerinde yoğunlukla çalışılan bir araştırma konusudur.

Deneysel tıkanma sarılığı modeli koledokun bağlanması ya da bağlandıktan sonra tam kat kesilmesi ile oluşturulur. Bu modelde en sık kullanılan deney hayvanı sıçanlardır (64,65). Sıçanlarda kenodeoksikolik asit karaciğerdeki majör safra asidi olan betamurikolik aside dönüştüğünden dolayı düşük serum düzeylerindeki bilirubin insana göre anlamlı olarak daha hepatotoksik etki gösterir. Deneysel tıkanma sarılığında bilirubin seviyeleri 5,6–8 mg/dl arasında değişmektedir (66).

Tıkanma sarılığı sonucu karaciğerde meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin yapılacak bir internal veya eksternal drenaj işlemi takiben ancak günler ve haftalar sonrasında normale dönebildiği bildirilmiştir (67). Bu nedenle tıkanma sarılığında ortaya çıkan karaciğer hasarının azaltılması amacıyla çeşitli ajanlar ve yöntemler üzerinde çalışılmış ve çalışılmaya da devam etmektedir. Biz de bu amaçla çalışmamızda PDE tip V inhibitörü olan sildenafilin sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığında karaciğerde ortaya çıkan fonksiyonel ve yapısal değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırdık. Sildenafil c-GMP'yi metabolize eden PDE'leri inaktive ederek c-GMP seviyesinin yükselmesine, düz kas relaksasyonunun artmasına ve hedef dokuda kan akımının artmasına neden olur. İmmünohistokimyasal çalışmalarla PDE'nin 1, 2, 3, 4 ve 5'inci tipleri olduğu ve özellikle

PDE-5'in vasküler sistemde (mezenterik arterde) , bronşial düz kasta ve trombositlerde bulunduğu gösterilmiştir (68,69).

Sarıfakioğlu ve arkadaşları tarafından NO ve cGMP artmış kan akımı ile yara iyileşmesi arasında ideal bir biyokimyasal denge olduğu bildirilmiştir. Derici ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sildenafil kullanımının neovaskülarizasyonu, abdominal duvar gerilme kuvvetini arttırarak yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir (70).

Refik ve arkadaşları ise enfeksiyon varlığında kolon anastomoz iyileşmesi ve adhezyonun azaltılması üzerine sildenafilin olumlu katkı sağladığı sonucuna varmışlardır (71).

Sarıfakioğlu ve arkadaşları Sildenafil sitratın fleb yaşamını iki karakteristik özelliğinden dolayı arttırdığını göstermişlerdir. Bu özelliklerden birincisi sildenafilin platelet agregasyonunu azaltması ve/veya değiştirmesi ile fleb derisindeki kan damarlarında potansiyel trombozisi azaltmasıdır. İkincisi ise sildenafilin vasküler düz kastaki vazodilatör etkisidir. NO'in serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi ve antioksidan özellikleri çelişkilidir. Bu nedenle NO'in serbest oksijen radikalleri ve antioksidan etkileri üzerine birçok deneysel model üzerinde çalışmalar yapılmıştır (72,73).

Tıkanma sarılığında hipotansiyon, düşük sistemik rezistans ve vazokonstriktörlere cevabın azalması gibi vasküler ve kapiller sistemi de etkileyebilen bir dizi değişikliğin olduğu daha önceki çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bir tanesi tıkanma sarılığı hastalarında hipotansiyona bağlı olarak ortaya çıkan renal yetmezliği araştırmış ve vasküler endotel kaynaklı nikrik oksitin tıkanma sarılığında görülen kontraktıl ajanlara azalmış yanıtın artmış nitrik oksitin seviyeleri ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Tıkanma sarılığında görülen kontraktıl ajanlara azalmış yanıtın tıkanma sarılığının süresiyle de doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir (74). Aynı araştırmacılar daha önceki çalışmalarında tıkanma sarılığında EDRF relaksasyon cevabının arttığını göstermişler, bu vakalarda görülen sistemik hipotansiyonun bir nedeni olarak artmış EDRF'nin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. (75) Farklı bir çalışmada ise deneysel tıkanma sarılığında nitrik oksit sentezi L-NNA (N-nitro-L-arginine) ile engellendiğinde superior mezenterik arter kan akımında belirgin bir artışın gözlenmediği, karaciğer fonksiyonlarında ve doku histopatolojik değişikliklerinde belirgin bir düzelme gözlenmediği bildirilmiştir (76). Sildenafilin vasküler sistem üzerindeki etkileri de nitrik oksit gibi çok farklı sonuçlar vermiştir. Taş ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada sildenafilin vazorelaksasyonun yanısıra aynı zamanda yeni kapiller formasyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (77). Irkorucu ve arkadaşlarının çalışmasında sildenafilin buna ek olarak intestinal mukoza hasarında azalma meydana getirdiği gösterilmiştir (78).

Li Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları felç sonrası sildenafilin kortikal c-GMP seviyesini artırıp, anjiogenez ve sinaptogenezi artırarak nörolojik fonksiyon iyileşmesini hızlandırabileceğini göstermiştir (79).

Daha önceki farklı deneysel hayvan çalışma modellerinde sildenafil 3-20 mg/kg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır. Ancak ratlar üzerinde yapılacak çalışmalarda sildenafilin sistemik koruyucu etkilerinin belirgin olarak ortaya çıkması için 10mg/kg dozunda kullanımının yeterlidir. Yüksek dozlarda sildenafilin vazodilatör etkisinin daha fazla olacağı vurgulanmasına rağmen hipotansiyon, doku perfüzyonunda bozulma ve aşırı antiinflamatuvar yanıt gibi sorunların ortaya çıkabileceği de belirtilmektedir. Sildenafilin 10 mg/kg altındaki dozlarda kullanımlarında ise etkisiz kalabilmektedir. Bu nedenlerle mevcut çalışmada da günlük 10 mg/kg dozunda sildenafil kullanılmıştır (80,81).

Hepatoselüler hasarda AST'daki artış ön planda iken tıkanma sarılığında ALP, total bilirubin ve direk bilirubinindeki artışlar daha ön plandadır (82).

Çalışmamızda AST, ALT, ALP, total bilirubin ve direk bilirubin seviyelerinin en yüksek değerleri sadece tıkanma sarılığı oluşturulan modelde izlenmiştir. 10 gün sildenafil ile tedavi edilen grupta karaciğer fonksiyon testlerinde ALP ve total bilirubin seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol grupları arasında karaciğer fonksiyon testleri açısından en yüksek değerlerin 28. günde olduğu görüldü. Bunun nedeni uzamış safra retansiyonunun karaciğer hücreleri üzerinde oluşturduğu hasarlanmadır (83).

28. günde karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde sildenafil ile tedavi edilen gruplarda karaciğer fonksiyon testlerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Uzun süreli sildenafil kullanımının tıkanma sarılığı nedeniyle bozulan karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

Ana safra kanalındaki tıkanma sonucunda safra tuzlarının birikmesine bağlı olarak safra yolu basıncında artış meydana gelir. Kanal içi basıncın % 60 oranında yükseldiğini ve

bunun sonucunda 6 saat gibi kısa bir süre içinde DNA sentezinin artarak safra kanalı epitel hücrelerinde proliferasyonun başladığı gösterilmiştir (84).

Tıkanma sarılığı modelinde yapılan elektron mikroskopi incelmesinde hepatositlerin salgı fonksiyonlarını kaybettikleri gözlenmiştir. Mitokondrilerin şiştikleri ve ciddi şekil bozukluğu olduğu bulunmuş (85). Protein sentezinde, glukoneogenez ve ketogenez aktivitesinde azalmaya bağlı olarak mitokondrial aktivite de işlevsel bozukluklar meydana geldiği saptanmıştır (86). Tıkanmanın ilk haftasında portal alanda ödem, nötrofil ve lenfositler görülebilir. Portal inflamasyonla birlikte periportal bölgede safra kanalı proliferasyonu gözlenir. Tıkanıklık devam ederse kronik kolestazın göstergeleri olan periportal ve periseptal alanlar boyunca köprüleşen fibrozis ve fibröz septalar gözlenir. Ayrıca Pastor ve arkadaşları 28 günde sekonder biliyer siroz geliştiğini, GPx, GSH ve SOD' düzeylerinde düşüş olduğunu, MDA düzeyinde ise anlamlı yükselme olduğunu saptamışlardır. Lopez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kolestaz modelinde, karaciğer ve eritrositlerde GSH düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (87,88,89).

Kollejen miktarı artmasına bağlı olarak hepatik striktür meydana gelir. Karaciğerin rejenerasyon kabiliyeti azalır ve fibrojenik aktivite artar, normal karaciğer dokusunun yerini fibrozis alır. Geç dönemde gelişen safra infarktının sebepleri ise artmış biliyer basınca bağlı olarak kanal hasarı, safra komponentlerinin hepatositlere direkt etki yapması, kandaki bilirubin ve safra asitlerinin indirekt etkileridir. Bu nekroz alanlarına yakın sınırlarda Kupffer hücre aktivitesinde artış, fagositik vakuollerin belirginleşmesi ve sinusoidlerde orta derecede konjesyon olduğu gösterilmiştir. Gelişen infarkt ve fibrosiz, nekroz alanları arttıkça doku hasarı kalıcı hale gelir. Karaciğerde devam eden morfolojik değişimler, yaşayan deney hayvanlarında aylar sonra sekonder biliyer siroz ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumuyla sonuçlanır (89).

Biz sildenafil ile tedavi edilen tıkanma sarılıklı ratlarda erken (10. Gün) ve geç (28. Gün) dönemde uzamış safranın karaciğer dokusu üzerindeki olumsuz etkilerinin büyük kısmında belirgin azalma saptadık. Örneğin kolestaz, fibrozis, inflamasyon ve nekroz da her iki zaman periyodunda azalma gözlenirken, ödem sadece erken dönemde artmış bulundu. Duktal proliferasyon açısından ise 10. ve 28. Günlerde kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında fark saptanmadı.

Sildenafil ve diğer PDE tip V inhibitörlerinin vazodilatör etkisi, adozin ve/veya bradikinin gibi endojen mediyatörlerin salınarak kinazların aktivasyonuna, bunu sonucunda NOS fosforilasyonu ve NO sentezine yol açar. NO guanilat siklazı aktive ederek c-GMP oluşturur. c-GMP protein kinaz G (PKG) aktivasyonu ile mitokondriyal K-ATP kanallarını açar. İskemi reperfüzyon gibi hücre içi pH'nın ve ATP sentezinin azaldığı durumlarda bu kanalların açılmasının hücre içi asidik ortamı düzelterek metabolik fonksiyonları yeniden kazandırdığı ve bu yolla hasarın önlenmesinde etkili olabildiği düşünülmektedir. K-ATP kanallarının varlığı sadece kalpte değil, aynı zamanda endotel hücrelerinde de gösterilmiştir. Bu sayede NO'nun kardiyoprotektif etkisi tanımlanmıştır (90,91,92,93). Gori ve arkadaşlarının brakial arter üzerinde yaptıkları çalışma da bunu desteklemektedir (94,95).

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile hepatositlerde NO'nun iskemik reperfüzyon hasarında gelişen nekrozu cGMP ve guanilat siklaz bağımlı kinaz yoluyla önleyebildiğini göstermişlerdir (96). Ayrıca NO inhibisyonu sitokrom G oksidaz yoluyla mitokondride oksijen tüketimini ve membran geçirgenliğini etkiler (97). Çalışmamızda gözlenen sildenafilin tıkanma sarılığındaki hepatositler üzerindeki biyokimyasal ve histopatolojik olumlu etkisinin NO sentezini artırarak yukarıda tartışılan moleküler mekanizma ile oluştuğu öngörülebilir. Ancak bunun kanıtlanması için ek çalışmalara gereksinim vardır. Sildenafilin olumlu etkisi sadece hücre içindeki mekanizmaların aktivasyonu ile sınırlı olmayabilir. Çünkü sildenafilin ortalama arteriyel basıncı düşürdüğü, mezenterik kan akımını ve portal venöz basıncını doza bağımlı olarak artırdığı da gösterilmiştir. Sonuçta sildenafil mezenterik kan akımını ve portal venöz basıncı artırıp, sistemik hipotansiyona neden olur (98). Sirotik karaciğerdeki vasküler yapının bozulmasından artmış intrahepatik direnç sorumludur. Hepatik NO artmış vasküler tonusu düzenlemede önemli rol oynar. Bu yüzden NO intrahepatik direnci düşürmek için kullanılacak rasyonel bir tedavi modalitesi olabilir (99,100,101,102).

NO cGMP üreten guanilat siklazı aktive eder. cGMP kontraktıl hücrelerin gevşemesine ve vazodilatasyona neden olur. Bu etkisi cGMP'yi parçalayan PDE tip V ile azaltılabilir. Sildenafil ise cGMP spesifik PDE selektif inhibitördür ve bu yolla dokularda cGMP nin yıkımını azaltır. Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda PDE ekspresyonunun artırılmasıyla sirotik karaciğer dokusunda vazodilatör cevabın azaldığı gösterilmiştir. Aynı şekilde sildenafilin perfüze sirotik rat karaciğeri ile akut inkübasyonu cGMP'yi artırarak NO vazodilatör cevabını artırmıştır. Böylece hepatik sinüzoid rezistans azaltmıştır (103,104,105).

Yapılan çalışmada sildefanil tedavisinin normal ratlarda bazal NO seviyesini etkilemezken, ikterli ratlarda üretimini arttırdığı görüldü. Ayrıca sildenafil tedavisi AST ve ALT seviyeleri üzerine etkili olmazken portal ven basıncında azalma meydana getirmektedir. Sildenafil NO biokullanımını arttırmakta, karaciğerde intrahepatik rezistansta azalma sağlamakta ve portal basıncı düşürmektedir (106).

Li ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada oluşturulan karaciğer hasarında sildenafil sitrat verilerek NO'in başlattığı düz kas relaksasyonundaki artışa bağlı olarak etanolün yol açtığı karaciğer hipoksisi ve karaciğer hasarının azaldığını göstermişlerdir (107). Bu çalışmanın sonucunda etanol ile karaciğer hasarı yaratılan ratlarda sildenafilin oksijen tüketimini düzenleyerek post iskemi sonrası hepatositlerdeki hasarı önleyebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle sildenafil tıkanma sarılıklı ratlarda hücrel mekanizmalarla etkili olabilirken hepatik sinüzoidlerde artmış kan akımının da iyileşmeye katkıda bulunacağı düşünülebilir.

Literatürde sildenafilin hepatotoksik etkisi üzerine az sayıda da olsa vaka bildirimleri görülmektedir. Karaciğer toksitesini hangi mekanizmayla yaptığı hala tartışmalıdır. Safra tuzlarının transport mekanizmalarının bozulması ve immün reaksiyona bağlı olarak karaciğer kanaliküllerinde yaralanmalar oluşmakta ve bu nedenle hepatotoksiste geliştiği düşünülmektedir. Olayın devam etmesi halinde karaciğerde hasarın olduğu varsayılmaktadır (108).

Bu çalışma sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığında günlük 10 mg/kg sildenafilin oral yolla 10 ve 28 gün süreyle kullanımının tıkanma sarılığına bağlı ortaya çıkan karaciğer fonksiyonel ve yapısal değişikliklerini düzelttiğini göstermiştir. Bu modelde deneysel tıkanma sarılığında özellikle karaciğer dokusunda görülen inflamasyon, nekroz ve fibrozis, sildenafil kullanımı ile belirgin olarak azalmıştır. Ancak sildenafilin tıkanma sarılığındaki etkinliğinin moleküler düzeyde daha detaylı araştırılması ve klinik uygulamalardaki rolünün belirlenmesi açısından daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Tıkanma sarılığı intrahepatik en küçük safra sekresyonu yapan safra kanalikülünden, oddi sfinkterine kadar olan safra yolları ağacının herhangi bir yerinde akımın engellenmesi ve safranin bağırsağa aktarılamaması olarak tanımlanır (1). Hepatik, renal, kardiyovasküler disfonksiyon, koagülopati, periferik vazokonstriksiyon, gastrointestinal kanama ve sepsis önemli morbidite ve mortalite nedenidir (3). Sürecin uzaması durumunda gelişen hepatik striktür rejenerasyon kabiliyetini azaltır; böylece normal karaciğer dokusunun yerini fibrozis alır. Geç dönemde ise safra infarktı oluşur. Gelişen infarkt, fibrosiz ile nekroz alanlarının artmasına ve doku hasarının kalıcı hale gelmesine neden olur. Tedavi edilmeyen sarılık sekonder biliyer siroz ve rejenerasyon nodüllerinin oluşumuyla sonuçlanır (13). Ciddi sonuçlara yol açması nedeniyle birçok deneysel ve klinik çalışmanın konusu olmasına rağmen hala genel cerrahinin önemli sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda AST, ALT, ALP, total bilirubin ve direk bilirubin seviyelerinin en yüksek değerleri sadece tıkanma sarılığı oluşturulan modelde izlenmiştir. 10 gün sildefanil ile tedavi edilen grupta karaciğer fonksiyon testlerinde ALP ve total bilirubin seviyelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. Kontrol grupları arasında karaciğer fonksiyon testleri açısından en yüksek değerlerin 28. günde olduğu görüldü.

28. günde sildenafil ile tedavi edilen gruplarda karaciğer fonksiyon testlerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Bu sonuç uzun süreli sildenafil kullanımının tıkanma sarılığı nedeniyle bozulan karaciğer fonksiyon testlerinin düzelmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

Sildenafil ile tedavi edilen tıkanma sarılıkları ratlarda erken (10. Gün) ve geç (28. Gün) dönemde uzamış safranin karaciğer dokusu üzerindeki olumsuz etkilerinin büyük kısmında belirgin azalma saptadık. Örneğin kolestaz, fibrozis, inflamasyon ve nekrozda her iki zaman periyodunda azalma gözlenirken, ödem sadece erken dönemde artmış bulundu. Duktal proliferasyon açısından ise 10. ve 28. Günlerde kontrol grubu ile sildenafil grubu arasında fark saptanmadı.

Bu çalışma sıçanlarda oluşturulan deneysel tıkanma sarılığında günlük 10 mg/kg sildenafilin oral yolla 10 ve 28 gün süreyle kullanımının tıkanma sarılığına bağlı ortaya çıkan karaciğer fonksiyonel ve yapısal değişikliklerini düzeltebildiğini göstermiştir. Bu modelde deneysel tıkanma sarılığında özellikle karaciğer dokusunda görülen inflamasyon, nekroz ve fibrozis, sildenafil kullanımı ile belirgin olarak azalmıştır. Ancak sildenafilin tıkanma sarılığındaki etkinliğinin moleküler düzeyde daha detaylı araştırılması ve klinik uygulamalardaki rolünün belirlenmesi açısından daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Aran Ö: Safra yolları hastalıkları. Sayek İ.(ed)Temel cerrahi 1996;cilt 2:1299
2. Schwartz SI. Liver. In: Sclaford TD, Curley SA (Eds). Principles of Surgery (8th Int. ed.). McGraw-Hill, Philadelphia 2004; pp 1139–1187.
3. Su CH, P'eng FK, Lui WY. Factors affecting morbidity and mortality in biliary tract surgery. World J Surg 16(3):536-540, 1992.
4. Guyton AC. Liver. In: Guyton AC (Ed.). Textbook of medical physiology (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia 1986; pp 1203–1208.
5. Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. Gastroenterology 1990;99:466-77.
6. Aldemir M. ,Geyik M., Kökoğlu Ö., Büyükbayram H., Hoşoğlu S., Yağmur Y.,Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats . ANZ J. Surg. 2003; 73:722-726
7. Sheen-Chen S., Chau P., Haris W., Obstructive jaundice alters kupffer cell function independent of bacterial translocation. Journal of Surgical Research 80 , 200-209,1998
8. Papakostas C, Bezirtzoglou E, Pitiakoudis M, Polychronidis A, Simopolulos C. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice. Clin Exp Med 3(2):124-128, 2003.
9. Padillo FJ, Muntane J, Montero JL, Briceno J, Mino G, Solarzano G, Sitges-Serra A, Pera Madzaro C. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. World J Surg 26(11):1328-32, 2002.
10. Aykaç G. The hepatic lipid peroxidation, copper and fibrosis in cholestatic rats. Pharmacol Res. 1989; 21:701–706.
11. Rege Rv. Adverse effect of biliary obstruction: Implication for treatment of patients with obstructive jaundice. AJR 1995; 164:287–293.
12. Yagi K, Assay of blood plasma or serum methods of in enzymology 1984,105,328-331
13. Cotran RS, Kumar V, Collis T (Eds). Robbins Pathologic Basis Disease (6th ed). WB Saunders Company, Philadelphia 1999; pp 100–101
14. John L. Cameron: Liver,anatomy. Current surgery 2001;309
15. Seymour I. Schwartz: Karaciğer. Schwartz cerrahi prensipleri el kitabı 1999;667.

16. Ratych ER, SmithWG: Anatomy and physiology of the liver. (Ed) George D. Zuidema GE : Surgery of the Alimentary Tract, Fourth Edition, Philedelphia,W.B Saunders Company 1996;357-374.
17. Scarborough JE, Pietrobon R, Bennett KM, Clary BM, Kuo PC, Tyler DS, Pappas TN. Workvorce projections for hepato-pancreato-biliary surgery J Am Coll Surg 206(4):678-84, 2008.
18. Januire LC, Carneio J, Long JA : Digestive Tract .Basic Histology Fifth Edition, Californiya 1996; 354-379.
19. By Luiz Carlos Uchôa Junqueira, José Carneiro. Digestive Tract; Basic Histology 11rd edition. California, USA, p: 317-37, 205.
20. Saldinger PF, Blumgart LH. Surgical techniques for the completion of a bilioenteric bypass. In: Blumgart LH, Chamberlain R, eds. Handbook of Hepatobiliary Surgery. Landes Bioscience; 2002.
21. By Luiz Carlos Uchôa Junqueira, José Carneiro. Digestive Tract; Basic Histology 11rd edition. California, USA, p: 317-37, 205.
22. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, McCuskey PA, McCuskey RS, Wallace S. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cellinvasion and interaction with Kupffer cells. Hepatol 21(2):487-494, 1995.
23. Müslümanoğlu M. Safra kesesinin selim hastalıkları: Genel cerrahi/ İ.Ü.T.F. temel ve klinik bilimler ders kitapları 2002; cilt II,sf 1177
24. By Luiz Carlos Uchôa Junqueira, José Carneiro. Digestive Tract; Basic Histology 11rd edition. California, USA, p: 317-37, 2005.
25. Saldinger PF, Blumgart LH. Surgical techniques for the completion of a bilioenteric bypass. In: Blumgart LH, Chamberlain R, eds. Handbook of Hepatobiliary Surgery. Landes Bioscience; 2002.
26. Benjamin LS, Gupta S. Biliary Tract obstruction-patophysiolg. İn Surgery of the Liver and Biliary Tract Eds Blumgart LH, Fong Y. WB Saunders, pp: 137-50, 2000.
27. Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap SH, Aerts R, Wulf H. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. Hepatol 17(4):610-14, 1993.
28. Gitnick G. Hepatitis 1990 (review). Scand J Gastroenterol Suppl 175:113-7, 1990.
29. Lambou-Gianoukos S, Heler SJ. Lithogenesis and metbolism. Surg Clin North Am 88(6):1175-94 2008.
30. Tygstrup N. Assessment of liver function: principles and practice. J Gastroenterol Hepatol 5(4):468-82, 1990.

31. Batman F, Arslan S: Karaciğer fizyolojisi. Sayek İ.(ed). Temel cerrahi 1996; cilt 2:1205
32. Nychytailo MIu, Malyk SV: Biochemical markers in diagnosis and prognosis of obstructive jaundice. *Klin Khir.* 2004 ; ;(8):13-18.
33. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al: Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17(5):821-31, 2003.
34. Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. *Surg* 115(1):77-84, 1994
35. Lambou-Gianoukos S, Heler SJ. Lithogenesis and metabolism. *Surg Clin North Am* 88(6):1175-94 2008.
36. Scott-Conner CE, Grogan JB. Serum and cellular factors in murine obstructive jaundice. *Surg* 115(1):77-84, 1994
37. Schwartz SI. Liver. In: Sclaford TD, Curley SA (Ed.). *Principles of Surgery.* 8 rd edition. McGraw-Hill, Philadelphia, USA, pp. 1139-87, 2004.
38. Cömert M, Taneri F, Tekin E, Ersoy E, Öktemer S, Onuk E, Düzgün E, Ayoğlu F. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Surg Today* 30:896-902, 2000.
39. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic Syndromes of infancy. *Pak J Biol Sci.* 11(13):1764-7, 2008
40. Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterol* 111(1):193-98, 1996.
41. Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, et al: Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 36(3):243-47, 1997.
42. Menteş BB. Intestinal endotoxins as co-factors of liver injury jaundice. *HPB Surg* 9:61-69, 1996.
43. Jacob G, Nassar N, Hayâm G, et al: Cardiac function and responsiveness to betaadrenoreceptor agonists in rats with obstructive jaundice. *Am J Physiol* 265(2):314-20, 1993.
44. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice: mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Societ Nephrolog (Review)* 5(11):1853-71, 1995.
45. Küçük C, Sözüer EM, İkizceli İ, Avşaroğulları L, Keçeli M, Akgün M, Muhtaroglu S. Role of oxygen free radical scavengers in acute renal failure complicating obstructive jaundice. *Eur Surg Res* 35(3):143-47, 2003.

- 46.** Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, et al: Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg* 82(7):877-84, 1995.
- 47.** Tian YF, Li Y, Zhao Q, Fan LQ, Zhao WJ, Xu BL, Song ZC, Zhang QF. The effect of 68 ulinastatin on intestinal mucosal barrier function of rats with obstructive jaundice. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 27(7): 987, 2007.
- 48.** Cömert M, Taneri F, Tekin E, Ersoy E, Öktemer S, Onuk E, Düzgün E, Ayoğlu F. The effect of pentoxifylline on the healing of intestinal anastomosis in rats with experimental obstructive jaundice. *Surg Today* 30:896-902, 2000.
- 49.** Owen JS. Extrahepatic cell membrane lipid abnormalities and cellular dysfunction in liver disease. *Drugs* 40(3):73-83, 1990.
- 50.** Casini A, Ceni E, Sazano R, et al: Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells; role of nitric oxide. *Hepatology* 25(2):200-05, 1997.
- 51.** Colle I, De Vriese, Van Vlierberghe H, Lamerie NH, De Vos M, Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for a risk in cirrotic patients. *Live international* 2004:24:63-68
- 52.** Raifer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ : Nitric oxide as a mediator of relaxation the corpora cavernosum in response to adrenergic, noncholinergic neurotransmission *N Engl J Med* 1992 Jan;326(2):90-94
- 53.** Waldman SA, Murad F, Biochemical mechanism underlying vascular smooth muscle relaxation GMP system. *J Cardiovas Pharmacol* 1998;12:115-118
- 54.** Jackie D, Corbin H, Sharron H, Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Targets of sildenafil *J Biol.Chem.*1992;274:13729-13712
- 55.** Boolell M, Allen M J, Ballard S A, Gepi-Atte S, Muirhead G J, Naylor A M, et al Sildenafil an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Urol* 1996 Jun 8(2):47-52
- 56.** Ígibjörg J, Gudmundsdóttir, Sarah J, McRobbie, et al: Sildenafil potentiates nitric oxide mediated inhibition of human platelet aggregation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 337(2005) 382-385
- 57.** Lodato, RF., Khan, AR., Zembowicz, MJ., Weisbrodt, NW., Pressley, TA., Li, YF. ve diğerleri. (1999). Roles of IL-1 and TNF in the decreased ileal muscle contractility induced by lipopolysaccharide. *The American Journal of Physiology*, 276(6), 1356-1362.

- 58.** Sinha, K., Degaonkar, MN., Jagannathan, NR., ve Gupta, YK. (2001). Effect of melatonin on ischemia reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats. *European Journal of Pharmacology*, 428(2), 185-192.
- 59.** Moncada, S., Rees, DD., Schulz, R., ve Palmer, RM. (1991). Development and mechanism of a specific supersensitivity to nitrovasodilators after inhibition of vascular nitric oxide synthesis in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88, 2166–2170.
- 60.** Tsao, P. S., Aoki, N., Lefer, D. J., Johnson G., ve Lefer A. M. (1990). Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation*, 82, 1402–1412.
- 61.** Sarıfakıoğlu N, Görkem S, Ates L,Unzile B,Gürcan A :The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats : an experimental study .*The British Association of plastic surgeons* 2004,57,769-772
- 62.** Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, et al. Factors affecting mortality and morbidity after surgery for obstructive jaundice (letter). *Gut* 1984; 225: 104.
- 63.** Scott–Conner CE, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune function. *J Surg Res* 1994; 57:316–336.
- 64.** Castaing D, Houssin D, Bismuth H. *Hepatic and Portal Surgery in Rat*.Paris:Masson, 1980; pp 20–38.
- 65.** Cameron GR, Prasad LBM. Recovery from biliary obstruction after spontaneous restoration of obstructed common bile duct. *J Pathol Bacteriol* 1960; 80:127–131.
- 66.** Alptekin N, Mehmetçik G, Uysal M, et al. Evidence for oxidative stress in the hepatic mitochondria of bile duct ligated rats. *Pharmacol Res* 1997; 36:243–247
- 67.** James S Doley. Extrahepatic biliary obstruction: systemic effects, diagnosis,management. In: Bircher J, Benhamou J-P (Eds). *Oxford Textbook of Clinical Hepatology* (2th ed) Oxford:1999; pp 1581–1590
- 68.** Senzaki H, Smith CJ, Juang GJ, Isoda T, Mayer SP, Ohler A,Paolocci N, et al: Cardiac phosphodiesterase 5(cGMP-specific) modulates beta-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. *FASEB* 2001;15:1718-1726.
- 69.** Gudmundsdottir IJ, McRobbie SJ, Robinson SD, Newby DE, Megson IL : Sildenafil potentiates nitric oxide mediated inhibition of human platelet aggregation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 337:382-385

- 70.** Hayrullah Derici & Erdiñç Kamer & Haluk Recai Ünalp & Gulden Diniz & Ali Dogan Bozdog & Tugrul Tansug & Ragıp Ortac & Yesim Erbil Effect of sildenafil on wound healing: an experimental study *Langenbecks Arch Surg.*
- 71.** Refik Ayten, M.D.1 _ Ziya Çetinkaya, M.D.1 Mustafa Girgin, M.D.2 İbrahim Ozercan, M.D.3 Bilal Ustundag, M.D.4 Erhan Aygen, M.D.1 The Effects of Intraperitoneal Sildenafil Administration on Healing of Left Colonic Anastomoses and Intra- Abdominal Adhesion Formation in the Presence of Intra-Abdominal Infection
- 72.** Ogetman Z, Dirlik M, Caglikulekci M, Canbaz H, Karabacak T, Yaylak F, Tamer L, Kanik A, Aydin S. The effect of aminoguanidine on blood and tissue lipid peroxidation in jaundiced rats with endotoxemia induced with LPS. *J Invest Surg.* 2006 Jan-Feb;19(1):19-30.
- 73.** Çağlıkülekcı M, Pata C, Apa DD, Dirlik M, Tamer L, Yaylak F, Kanik A, Aydin S. The effect of N-acetylcysteine (NAC) on liver and renal tissue inducible nitric oxide synthase (iNOS) and tissue lipid peroxidation in obstructive jaundice stimulated by lipopolysaccharide (LPS). *Pharmacol Res.* 2004 Mar;49(3):227-38.)
- 74.** Utkan ZN, Utkan T, Sarioglu Y, Gönüllü NN. Effects of experimental obstructive jaundice on contractile responses of dog isolated blood vessels: role of endothelium and duration of bile duct ligation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 May-Jun;27(5-6):339-44.
- 75.** Utkan T, Sarioglu Y, Utkan NZ, Gönüllü NN, Yildirim MK. Vascular smooth muscle reactivity and endothelium derived relaxing factor in experimental obstructive jaundice. *Arch Physiol Biochem.* 1996;104(1):30-5.
- 76.** Yuksel BC, Tanriverdi P, Ozel H, Avsar FM, Topaloglu S, Iskit AB. *Hepatogastroenterology.* 2003 Dec;50 Suppl 2:ccxix-ccxxi. The effects of nitric oxide synthase blockers on mesenteric blood flow with bile duct ligation.
- 77.** Tas A, Atasoy N, Ozbek H et al (2003) The effects of sildenafil citrate (Viagra) in the early phase of healing process in open wounds in dogs. *Acta Vet Brno* 72:273–277.
- 78.** Irkorucu O, Tascilar O, Cakmak GK et al (2008) The effect of sildenafil on an animal model for ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 53:1618–1623.
- 79.** Zhang L, Zhang RL, Wang Y, Zhang C, Zhang ZG, Meng H, Chopp M. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke* 2005;36:847-52.
- 80.** Irkorucu O, Tascilar O, Cakmak GK et al (2008) The effect of sildenafil on an animal model for ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 53:1618–1623.

- 81.** Irkorucu O, Ucan BH, Cakmak GK et al (2008) Does sildenafil reverse the adverse effects of ischemia on ischemic colon anastomosis: yes, 'no'. *Int J Surg.* doi:10.1016/j.ijssu.2008.10.003
- 82.** Moss DW, Henderson AR. *Clinical Enzymology.* In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of Clinical Chemistry.* Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1999: 652-654.
- 83.** Cotran RS, Kumar V, Collis T (Eds). *Robbins Pathologic Basis Disease (6th ed).* WB Saunders Company, Philadelphia 1999; pp 100–101
- 84.** Slott PA, Liu MH, Tavoloni N. Origin, pattern and mechanism of bile duct proliferation following biliary obstruction in the rat. *Gastroenterology* 1990;99:466-77.
- 85.** Aykaç G. The hepatic lipid peroxidation, copper and fibrosis in cholestatic rats. *Pharmacol Res.* 1989; 21:701–706.
- 86.** Rege Rv. Adverse effect of biliary obstruction: Implication for treatment of patients with obstructive jaundice. *AJR* 1995; 164:287–293.
- 87.** Lopez PM, Finana IT, De Agueda MC, Sanchez EC, Munoz MC, Alvarez JP, De La Torre Lozano EJ. Protective effect of melatonin against oxidative stress induced by ligation of extra-hepatic biliary duct in rats: comparison with the effect of Sadenosyl L-methionine. *J Pineal Res* 2000;28:143-9.
- 88.** Pastor A, Collado PS, Almar M, Gonzalez-Gallego J. Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats: effects of N-acetylcysteine. *J Hepatol* 1997;27:363-70.
- 89.** Cotran RS, Kumar V, Collis T (Eds). *Robbins Pathologic Basis Disease (6th ed).* WB Saunders Company, Philadelphia 1999; pp 100–101.
- 90.** Gross, G.J. (2000). The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, 95, 280–284.
- 91.** Katnik, C., ve Adams, DJ. (1995). An ATP-sensitive potassium conductance in rabbit arterial endothelial cells. *Journal of Physiology*, 485(3), 595–606.
- 92.** Kukreja, RC., Salloum, F., Das, A., Ockaili, R., Yin, C., Bremer, YA., ve diğerleri. (2005). Pharmacological preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology*, 42(5-6), 219-232.
- 93.** Salloum, FN., Takenoshita, Y., Ockaili, RA., Daoud, VP., Chou, E., Yoshida, K., ve diğerleri. (2007). Sildenafil and vardenafil but not nitroglycerin limit myocardial infarction through opening of mitochondrial K(ATP) channels when administered at reperfusion following ischemia in rabbits. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 42(2), 453-458.

- 94.** Gori, T., Sicuro, S., Dragoni, S., Donati, G., Forconi, S. Ve Parker, JD. (2005). Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion via opening of adenosine triphosphatesensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation.*;111(6):742-746.
- 95.** Du Toit EF, Rossouw E, Salie R, Opie LH, Lochner A. Effect of sildenafil on reperfusion function, infarct size, and cyclic nucleotide levels in the isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:23-31.
- 96.** Kim, J.-S., Ohshima, S., Peditakis, P., Lemasters, J.J., 2004. Nitric oxide protects rats hepatocytes against reperfusion injury mediated by the mitochondrial permeability transition. *Hepatology* 39, 1533– 1543.
- 97.** Shiva, S., Brookes, P.S., Patel, R.P., Anderson, P.G., Darley-Usmar, V.M.,2001. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 7212– 7217.
- 98.** Colle I, De Vriese, Van Vlierberghe H, Lameire NH, De Vos M: .Systemic and splanchnic haemodynamic effects of sildenafil in an in vivo animal model of cirrhosis support for arisk in cirrhotic patients. *Liver International* 2004: 24:63-68
- 99.** Bosch, J., Abraldes, J. G. and Groszmann, R. (2003) Current management of portal hypertension. *J. Hepatol.* 38 (Suppl. 1), S54–S68.
- 100.** Gupta, T. K., Toruner, M., Chung, M. K. and Groszmann, R. J. (1998) Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 28, 926–931.
- 101.** Rockey, D. C. and Chung, J. J. (1998) Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 114, 344–351.
- 102.** Hernandez-Guerra, M., Garcia-Pagan, J. C. and Bosch, J. (2005) Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J. Clin. Gastroenterol.* 39, S131–S137.
- 103.** Loureiro-Silva, M. R., Iwakiri, Y., Abraldes, J. G., Haq, O. and Groszmann, R. J. (2006) Increased phosphodiesterase-5 expression is involved in the decreased vasodilator response to nitric oxide in cirrhotic rat livers. *J. Hepatol.* 44, 886–893.
- 104.** Hori, N., Wiest, R. and Groszmann, R. J. (1998) Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology* 28, 1467–1473.

- 105.** Lee, K. C., Yang, Y. Y., Wang, Y.W., Hou, M. C., Lee, F. Y., Lin, H. C. and Lee, S. D. (2008) Acute administration of sildenafil enhances hepatic cyclic guanosine monophosphate production and reduces hepatic sinusoid resistance in cirrhotic patients. *Hepatol. Res.* 38, 1186–1193.
- 106.** Kuei-Chuan Lee,^{1,2*} Ying-Ying Yang,^{3,4*} Ying-Wen Wang,^{1,2} Ming-Chih Hou,^{1,2} Fa-Yauh Lee,^{2,4} Han-Chieh Lin^{1,2} and Shou-Dong Lee^{1,2} Acute administration of sildenafil enhances hepatic cyclic guanosine monophosphate production and reduces hepatic sinusoid resistance in cirrhotic patients *Hepatology Research* 2008; 38: 1186–1193.
- 107.** Li J, Fu P, Deleon M, French BA, French SW. The effect of Viagra (sildenafil citrate) on liver injury caused by chronic ethanol intragastric feeding in rats. *Exp Mol Pathol* 2005;78:101-8.
- 108.** Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006; 44:778–787 Frank H.J. Wolfhagen, Hestia G. Vermeulen, Rob A. de Man and Wilco Lesterhuis *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2008, Vol 20 No 7 710-2.