

Tıkanma Sarılığında Endotelinin Rolü

ROLE OF ENDOTHELIN IN OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Dr.A.Murat SARAÇ, Dr.Yunus YAVUZ, Dr.A.Özdemir AKTAN,
Dr.Hadi MOUNİ*, Dr.Rifat YALIN, Dr.Eitan SCAPA**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Biyokimya ABD, İSTANBUL,
* İsrail Tel Aviv Üniversitesi, Assaf Harofeh Tıp Merkezi, ** Gastroenteroloji-Hepatoloji Enstitüsü,
İSRAİL

ÖZET

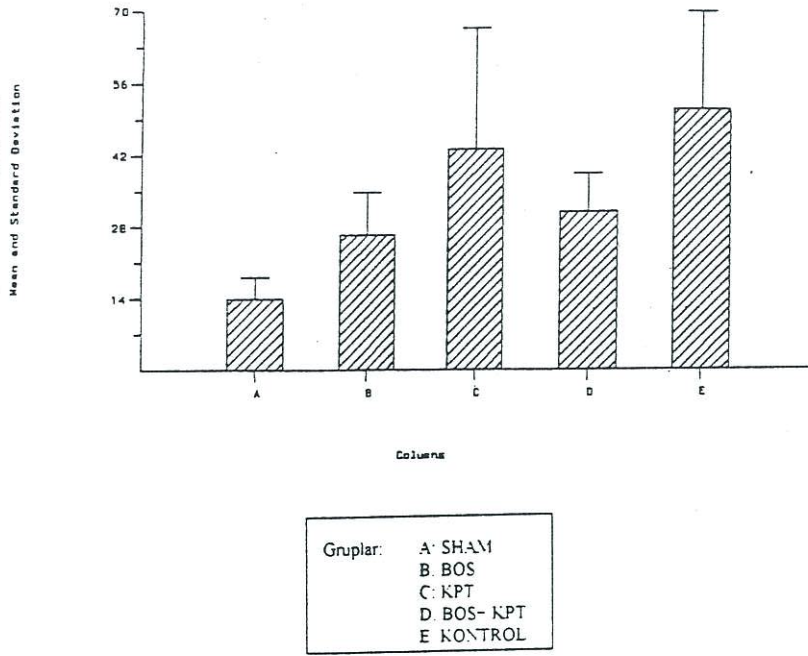
Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçanlarda oluşturulan tıkanma sarılığında Endotelinin rolünü belirlemektir.
Durum Değerlendirmesi: Tıkanma sarılığında (TS) ortaya çıkan sistemik ve renal değişikliklerde rol oynayan mediatörlerin rolü tam bilinmemektedir.
Yöntem: Hayvanlar randomize olarak beş gruba ayrılmıştır. Grup 1 (n=3) sham olarak kullanıldı. Grup 2 (n=8) bu gruptaki hayvanlara ana safra kanalı bağlanması sonrası yedi gün süresince ağızdan 50 mg/kg/gün dozunda seçici olmayan endotelin A ve B reseptör blokleri olan Bosentan verildi. Grup 3 (n=7) bu gruptaki hayvanlara ağızdan 1 µ gr/kg/gün dozunda Kaptopril (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) verildi. Grup 4 (n=7) bu gruptaki hayvanlara her iki ilaç beraber verildi. Grup 5 (n=6) kontrol grubu olup buradaki hayvanlara yalnızca taşıyıcı olarak Arabic gum verildi. Yedinci gün sonunda infra hepatic vena kavadan ET-1, bilirubin, kreatinin, protein oksidasyon ürünleri, hyaluronik asit, β-N-asetil-heksozaminidaz (β-NAH) örnekleri için kan alındı. Glutatyon seviyesi için karaciğer doku örnekleri alındı.
Çıkarımlar: ET-1, protein oksidasyon ürünleri, hyaluronik asit, bilirubin ve kreatinin düzeyleri kontrol grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak arttı. Bosentan ET-1 yükselişini anlamlı olarak engelledi fakat Bosentan kreatinin ve bilirubin yükselişini engelleyemedi. Kaptopril, Bosentan ile veya tek başına sitoprotektif etki göstermesine rağmen yüksek kreatinin düzeyini düşüremedi.
Sonuç: Bu sonuçlara göre ET-1'in tıkanma sarılığında ortaya çıkan sistemik ve renal hasarda rol oynadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Endotelin, tıkanma sarılığı, renal yetmezlik

SUMMARY

Mediators responsible for renal changes in obstructive jaundice are not specified. This study is designed to study the role of Endothelin-1 (ET-1) in obstructive jaundice in rats. Animals were randomly placed into five experimental groups. Group 1 (n=3) was the sham operated group. Group 2 (n=8) after common bile duct (CBD) ligation, received Bosentan, which is a non selective endothelin receptor blocker, 50 mgr/kg/day for seven days. Group 3 (n=7) received 1 µgr/kg/day Captopril. Group 4 (n=7) were given both drugs orally for seven days. Group 5 (n=6) after CBD ligation, received Arabic Gum as the vehicle. Blood was taken from the infrahepatic vena cava for the determination of ET-1, bilirubin, creatinine, protein oxidation products, hyaluronic acid, and β-N-acetyl-hexosaminase (β-NAH). Liver tissue samples were obtained to determine glutathione levels. ET-1, protein oxidation products, hyaluronic acid, bilirubin, and creatinine levels increased significantly in the control group when compared with sham. Bosentan effectively prevented ET-1 elevation but could not reverse creatinine or bilirubin elevation. Captopril with or without Bosentan was cytoprotective but did not reverse increased creatinine levels. It is concluded that increased ET-1 in obstructive jaundice may be one of the contributing factors of renal damage.

Keywords: Endothelin, obstructive jaundice, renal insufficiency

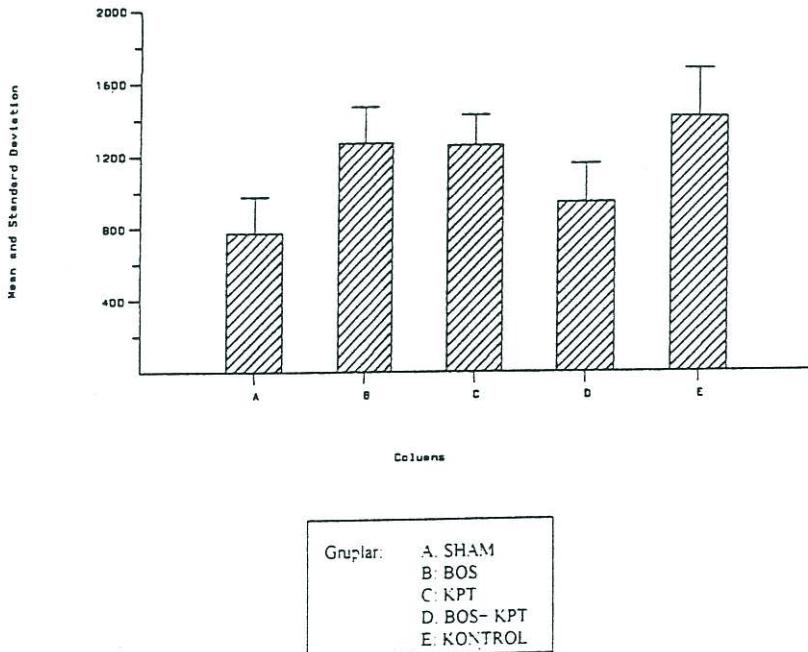


Şekil 1: Serum ET-1 seviyeleri

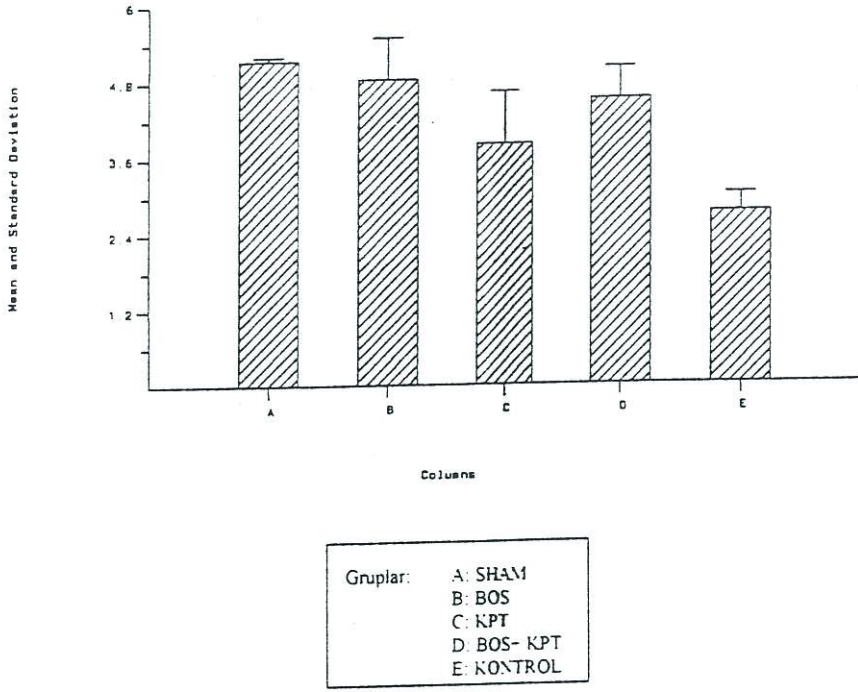
Tıkanma Sarılığı (TS) birçok sistemik komplikasyona yol açan bir patolojidir. Uzun süren TS, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon ve siroza neden olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde immün sistemin baskılandığı gösterilmiştir (1,2,3). TS ile oluşan renal değişikliklerin patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber TS ye eşlik eden renal yetmezlik morbidite ve mortaliteyi arttırabilmektedir (3,4).

TS sırasında oluşan renal ve diğer sistemik değişikliklerden endotokseminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (2). Buna rağmen bu değişikliklerde rol oynayan mediatörlerin görevi yeterince belirlenmemiştir.

Endotelinin (ET) en güçlü vazokonstriktör ajanlardan biri olması yanında (5,6,7,8) birçok patolojide de önemli mediatör rolü oynadığı bilinmektedir (2,5,6,7,8,9,10,11). Endotelin



Şekil 2: Serum protein OKS seviyeleri



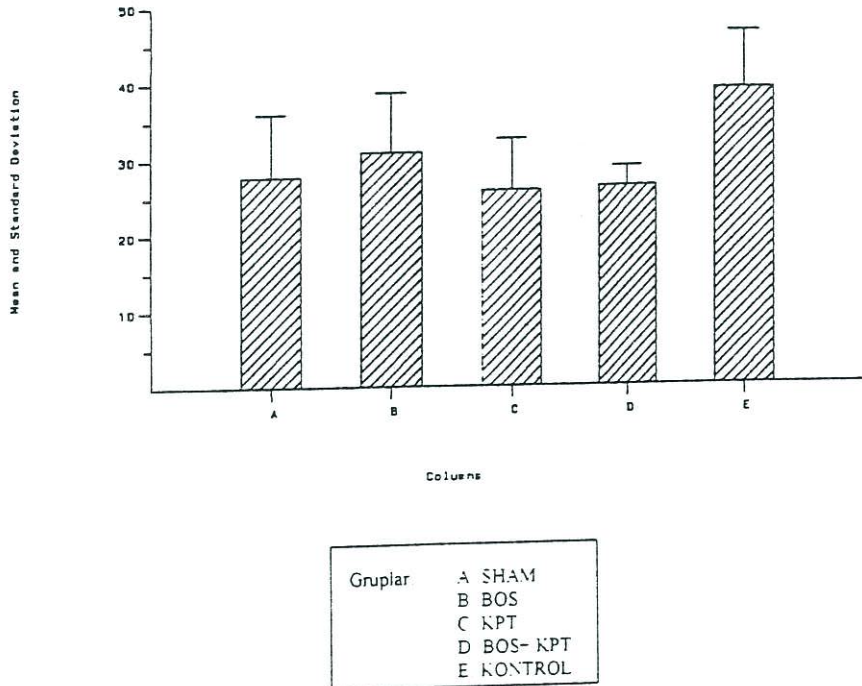
Şekil 3: Serum GSH seviyeleri

serum seviyelerinin siroz, sklerozan kolanjit gibi hastalıklarda yükseldiği gösterilmiştir (9,10,11, 12,13). Endotelinler esas olarak A ve B adı verilen iki ana reseptör üzerinden etkisini gösterir ve seçici veya seçici olmayan blokerler tarafından engellenirler (5,14).

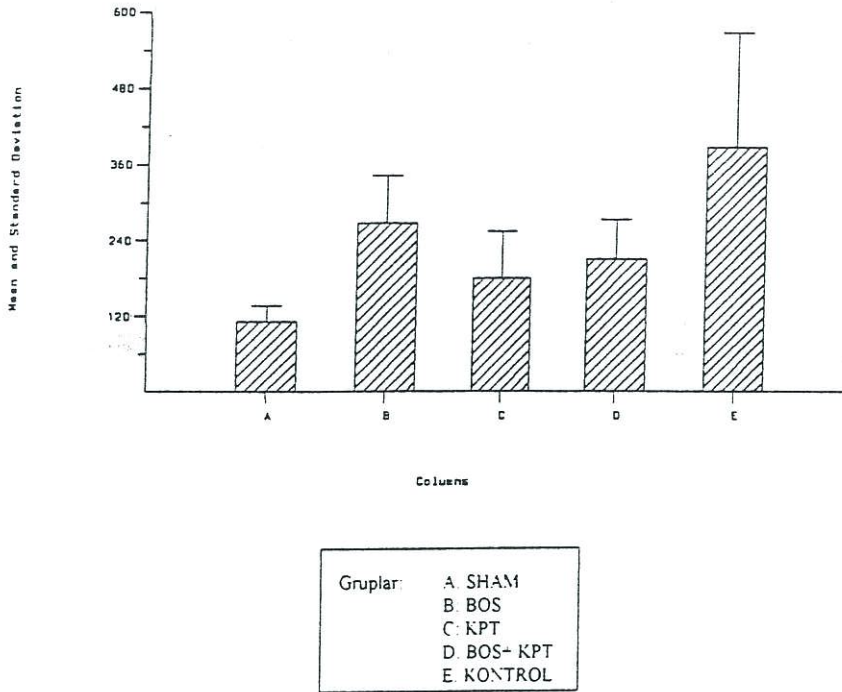
Kaptopril anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olup aynı zamanda radikal oksijen

tutucusu olarak görev yapmaktadır. Kaptopril bunu yapısındaki sülfhidril grubuna borçludur. Karaciğer ve böbreği içine alan birçok çalışmada kaptoprilin koruyucu etkisi gösterilmiştir (15,16, 17,18).

Hyaluronik asit (HA), esas olarak bağ dokusunda bulunur (19,20). HA karaciğerde sinusoidal endotel hücrelerinde hyaluronidaz



Şekil 4: Serum B-NAH seviyeleri



Şekil 5: Serum HA düzeyleri

enzimi tarafından yıkılır ve serum seviyelerinin yükselmesi karaciğer bozukluğu sırasında enzim eksikliği nedeni ile HA'nın yıkılmamasını ve dolayısı ile hepatik sinosoidal endotel hücre hasarını yansıtır (10,22). Beta N-asetil heksozaminidaz (β -NAH), lizozomal bir enzim olup karaciğerde Kupffer hücrelerinde bulunan özel reseptörler ile dolaşımdan alınır ve yıkılırlar. Serum seviyelerinin yükselmesi Kupffer hücre bozukluğunu gösterir (23,24,25,26). HA ve β -NAH düzeylerinin TS ye bağlı patolojilerde yükseldiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20,21,24).

Bu çalışma TS ve buna bağlı oluşan renal patolojilerde endotelinin önemini araştırmak amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Lokal Etik Komitesi onayı ve denetimi altında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 180-300 gr arası Sprague-Dawley tipi erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar ısı kontrollü tel kafeslerde 12 saatlik ışık ve karanlık ortamında korundular. Hayvanlar standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Grup 1 dışındaki denekler oniki saatlik açlık sonrası steril koşullar altında eter anestezisi altında orta hat kesisi ile laparotomi yapıldı ve safra kanalı (ASK) distal bölümden iki defa bağlandı. Bağlama sonrası hayvanlar tedavilerini yedi gün boyunca

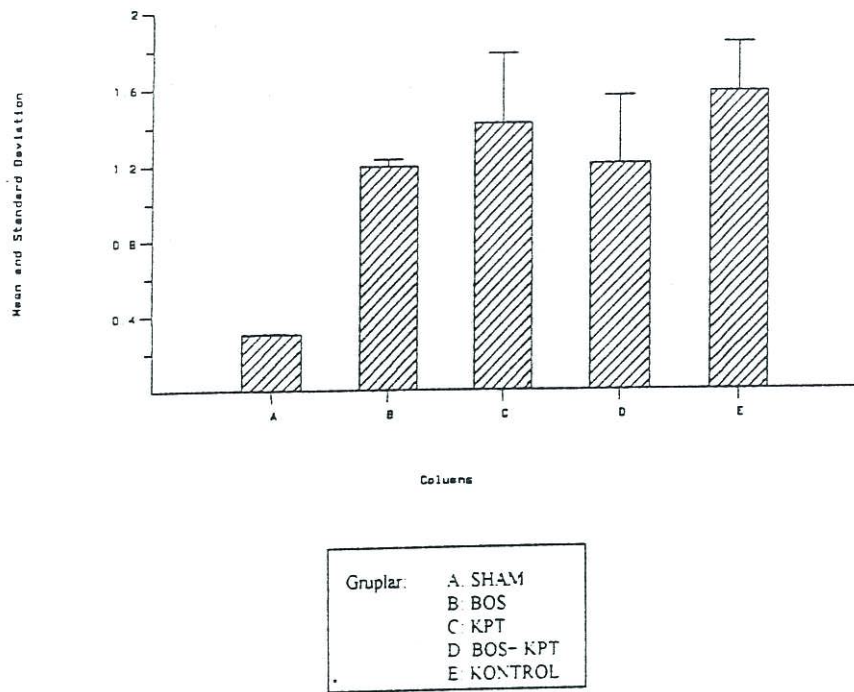
her sabah orogastrik kanül vasıtası ile aldılar. Hayvanlar randomize olarak beş gruba ayrıldı. Grup 1 (n=3) SHAM grubu olup bu grupta yalnızca laparotomi yapıp ASK bağlanmadı. Grup 2 (n=8) BOS grubu ASK ligasyonu sonrası 7 gün boyunca oral olarak seçici olmayan bir Endotelin A ve B reseptör blokleri olan Bosentan'ı (Ro 46-2005) (Roche-Basel, İsviçre) 50 mgr/kg/gün dozunda almıştır. Grup 3 (n=7) KPT grubu 1 μ gr/kg/gün dozunda Kaptopril (Deva, İstanbul) almıştır. Grup 4 (n=7) BOS + KPT grubu her iki ilacı yedi gün boyunca beraber almıştır.

Grup 5 (n=6) KONTROL grubu ASK bağlanması sonrası yalnızca %5 Arabic Gum (Sigma, USA) çözeltisi almıştır. Arabic gum Bosentan için taşıyıcı vazifesi görmektedir.

Çalışmanın beşinci gününde 3 ve 4. gruplardan birer hayvan kafeslerinde ölü buldukları için çalışma dışı bırakıldılar. Yedinci gün yapılan relaparotomilerde bütün hayvanlarda ekstra hepatik safra kanallarının ileri derecede genişlemiş olduğu, karaciğerin ileri derecede büyüdüğü ve kirliliği sarı bir renk aldığı gözlemlendi. İntrahepatik vena kavadan yaklaşık 5cc venöz kan toplanıp, karaciğer sol lobundan doku alınıp çalışma gününe kadar -70° C saklandı.

Serum Endothelin-1 seviyeleri Peninsula Laboratories Inc., (Belmont, California) dan alınan ET-1 kiti ile (RIK-6901) radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

Serum β -NAH düzeyleri daha önce anlatıldığı



Şekil 6: Serum T bilirubin seviyeleri

gibi saptandı (27). Serum HA seviyeleri radiometrik yöntemle (Pharmacia, Uppsala Sweden) ölçüldü. HA ve β -NAH çalışmaları İsrail Tel Aviv Üniv. Gastroenteroloji-Hepatoloji Laboratuvarlarında yapıldı. Serum bilirubin ve kreatinin düzeyleri kalorimetrik metod ile otoanalizörde saptandı. Doku Glutasyon düzeyi için Thiobarbiturik asit (TBA) reaksiyonu ile modifiye Ellmann yöntemi ile bakıldı (28). Protein oksidasyon düzeyleri literatürde belirtil-diği gibi Lowry yöntemi ile bakıldı (29).

İstatistiksel çalışma için "Tek yönlü varyans analizi" (ANOVA) testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar Tukey-Kramer testi ile incelendi. Bütün değerler ortalama \pm standard sapma olarak verildi.

SONUÇLAR

Endothelin-1

ET-1 düzeyleri Sham, BOS, KPT, BOS+KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile 13.8 ± 4.4 pg/ml, 26.2 ± 8.4 pg/ml, 43.0 ± 23.5 pg/ml, 30.7 ± 7.5 pg/ml ve 50.5 ± 19.2 pg/ml olmuştur (Şekil 1). Gruplar arası farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p=0.0084$). Kontrol grubundaki ET-1 artışı SHAM'e göre anlamlı olup Bosentan bu artışı anlamlı olarak azaltmıştır ($p<0.05$).

Protein Oksidasyonu (PO)

PO düzeyleri Sham, BOS, KPT, BOS+KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile 774.5 ± 196.9

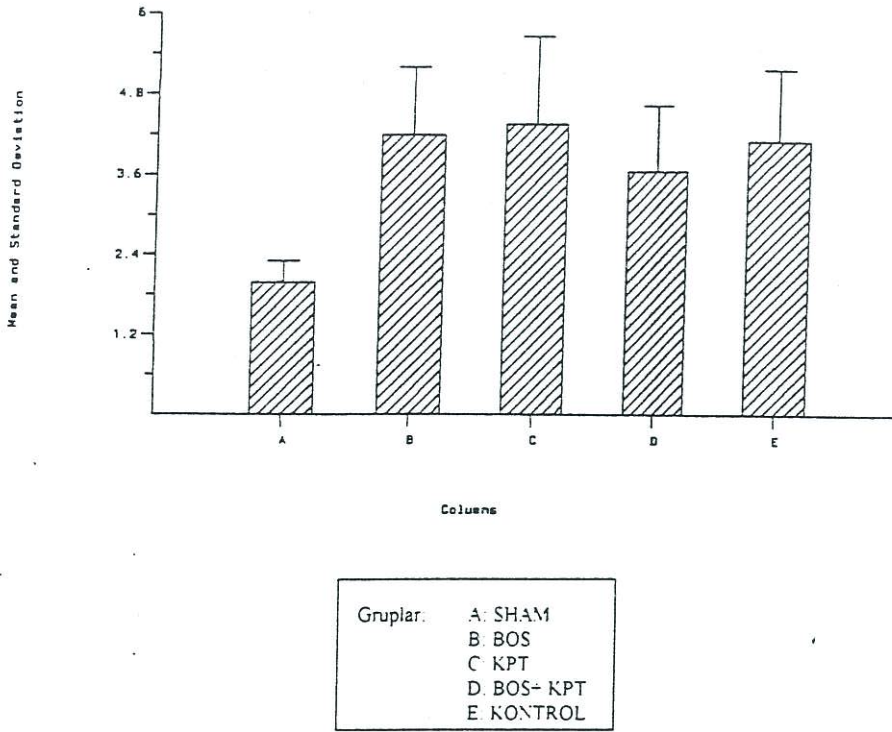
nmol/ml, 1270.6 ± 198.6 nmol/ml, 1258.3 ± 166.8 nmol/ml, 937.7 ± 214.4 nmol/ml ve 1407.3 ± 267.4 nmol/ml bulunmuştur (Şekil 2). Gruplar arası farklılıklar çok anlamlıdır ($p=0.0004$). PO düzeyi kontrol grubunda SHAM'e göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0.01$) ve BOS+KPT grubunda kontrole göre anlamlı olarak azdır ($p<0.01$). Diğer tedavi gruplarındaki farklılıklar kontrole göre anlamlı değildir ($p>0.05$).

Glutasyon (GSH)

GSH düzeyleri Sham, BOS, KPT, BOS+KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile 5.1 ± 0.6 μ mol/gr, 4.8 ± 0.7 μ mol/gr, 3.8 ± 0.8 μ mol/gr, 4.5 ± 0.5 μ mol/gr ve 2.7 ± 0.3 μ mol/gr saptanmıştır (Şekil 3). Gruplar arası farklılıklar çok anlamlıdır ($p=0.0001$). GSH düzeyleri kontrol grubunda SHAM'e göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0.001$). GSH düzeyleri BOS, BOS+KPT ve KPT ile korunmuştur ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.05$).

β -NAH

β -NAH düzeyleri SHAM, BOS, KPT, BOS+KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile 27.7 ± 8.3 U/L, 30.8 ± 7.8 U/L, 25.7 ± 6.8 U/L, 26.1 ± 2.5 U/L ve 38.8 ± 7.5 U/L, olarak ölçülmüştür (Şekil 4). Gruplar arası farklılıklar anlamlıdır ($p=0.012$). β -NAH düzeyleri kontrol grubunda SHAM'e göre artmış olmasına rağmen farklılık anlamlı değildir ($p>0.05$). β -NAH düzeyleri KPT ve BOS+KPT gruplarında kontrole göre anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$).



Şekil 7: Serum Kreatinin seviyeleri

Hyaluronik Asit

HA düzeyleri SHAM, BOS, KPT, BOS + KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile $111.6 \pm 25.1 \mu\text{g/L}$, $267.2 \pm 75.1 \mu\text{g/L}$, $178.5 \pm 74.9 \mu\text{g/L}$, $209.3 \pm 62.6 \mu\text{g/L}$ ve $385.5 \pm 181.4 \mu\text{g/L}$ saptanmıştır (Şekil 5). Gruplar arası farklılıklar çok anlamlıdır ($p=0.0093$). HA düzeyleri kontrol grubunda SHAM'e göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$). HA düzeyindeki artış Kaptopril ile tek başına veya Bosentan ile kombine edildiği gruplarda engellenebilmiştir ($p < 0.05$).

Bilirubin

Bilirubin düzeyleri SHAM, BOS, KPT, BOS + KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile $0.29 \pm 0.18 \text{ mg/dl}$, $1.18 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$, $1.4 \pm 0.59 \text{ mg/dl}$, $1.14 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ ve $1.51 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ olarak bulunmuştur (Şekil 6). Gruplar arası farklılıklar anlamlıdır ($p=0.013$). Bilirubin düzeyleri kontrol grubunda SHAM'e göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.01$). Tedavi gruplarındaki değerler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kreatinin

Kreatinin düzeyleri SHAM, BOS, KPT, BOS + KPT ve Kontrol gruplarında sırası ile $1.9 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$, $4.4 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$, $3.7 \pm 0.9 \text{ mg/dl}$, $4.1 \pm 1.1 \text{ mg/dl}$ ve $4.2 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ bulunmuştur (Şekil 7). Gruplar arası farklılıklar çok anlamlıdır ($p=0.0093$). Kreatinin düzeyleri kontrol grubunda SHAM'e göre anlamlı olarak artmıştır ($p < 0.05$).

Kreatinin düzeyindeki artışlar tedavi ile engellenememiştir ($p > 0.5$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada yedi günlük tıkanma sarılığı sonrası serum ET-1 düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü. Bu yükselmenin ET-A ve ET-B blokeri olan Bosentan ile engellenebildiği veya azaltıldığı gösterildi. Bunun yanında TS sonucu yükselen serum kreatinin düzeylerinin ağızdan verilen Bosentan ile düzeltilemediği anlaşıldı.

Bu çalışmada TS sonucu sistemik etkilerin olduğu gözlemlendi. Bu etkiler yükselen protein oksidasyon ürünleri, tüketilen doku glutatyon düzeyleri ve yüksek serum HA düzeyleri ile gösterildi. TS ile oluşan sistemik etkilerin endotoksemiye bağlı geliştiği düşünüldü ve endotoksemisinin engellenebilmesi ile bu sistemik etkilerin düzeltileceği anlaşıldı.

TS'ye bağlı gelişen patolojiler içinde klinisyeni ilgilendiren önemli bir konu ise ortaya çıkan renal yetmezliktir. TS olan hastalarda dolaşımdaki efektif kan hacminde azalma olduğu ve böylelikle minör kanamalara ve hipotansiyona daha hassas olduğu görülmüştür (30). Klinik uygulamada renal değişikliklerin hastanın basitçe hidrate edilmesi ile önlenemediği gösterilmiştir

(2).

Kaptopril bu çalışmada TS da ET-1'in mekanizmasını açıklayabilme amacı ile kullanılmıştır. Kaptoprilin deneysel hepatik, renal, mezenterik iskemi-reperfüzyon çalışmalarında koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca oluşan hasarda yükselmiş ET-1'in de rol oynadığı gösterilmiştir (15,18). Kaptopril, bu çalışmada protein oksidasyon ürünlerini etkin olarak geri döndürememesine rağmen doku glutatyon düzeyini korumuştur. Kaptopril aynı zamanda serum HA and β -NAH düzeylerini düşürmesine rağmen ET-1, bilirubin ve kreatinin düzeyleri Kaptoprilden etkilenmemiştir. Bu sonuçlara göre Kaptopril TS da reaktif oksijen metabolitlerinin neden olduğu bazı sistemik etkilerin üstesinden gelebilmektedir. Bu arada ET-1 salınımının TS'daki reaktif oksijen metabolitlerine bağlı olmadığı gözükmemektedir.

Selektif olmayan ET-A and ET-B reseptör blokeri olan Bosentan etkin bir şekilde yükselmiş olan ET-1 düzeylerini düşürmüştür. Fakat HA; β -NAH, protein oksidasyon ürünleri, bilirubin, kreatinin düzeyleri Bosentandan etkilenmemiştir. Bosentanın yalnızca reseptörleri bloke etmediği aynı zamanda ET-1 salınımını engellediği de görülmektedir. Bu bulgu başka reseptör blokerleri ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (31). Kaptopril ve Bosentan bir arada kullanıldığında kreatinin düzeyleri korunmamıştır. Fakat muhtemelen kaptoprilin doku prezervasyonu yapıcı etkisi ile buna bağlı olarak doku prezervasyonu sağlanmıştır (15).

ET nin siroz ve sklerozan kolanjitte yükseldiği bilinmektedir (12,13). Moore ve ekibi (6) ET düzeylerinin hepatorenal sendromda da yükseldiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi ET-1, kreatinin ve bilirubin düzeyleri arasında bağlantı kurulamamıştır. Yüksek ET-1 düzeyleri her zaman vazokonstriksiyon ile seyretmemektedir, çünkü ET-1 değişik reseptörlere etki ederek veya nitrik oksit salarak vazodilatasyona da neden olmaktadır (7,8). Her ne kadar kan basıncı ve hacmi bu çalışmada ölçülme bile efektif kan hacminde azalma ve hafif bir hipotansiyon TS ye eşlik etmektedir (1,3). Buna göre TS de yükselen ET-1 düzeylerinin vazokonstriksüyondan ziyade vazodilatasyon yaptığı düşünülebilir.

Çalışmamızda, HA düzeyleri anlamlı ve β -NAH düzeyleri ise anlamlı olmadan kontrol grubunda yükselmiş olup bosentan ET-1 düzeylerini düşürürken bu enzimlere etki etmemiştir. Bu

enzimlerle ET-1 arasında bir bağlantı bulunmamıştır. β -NAH düzeylerinin Kupffer hücre fonksiyonunun gösterdiği düşünülürse, ET-1 yüksekliğinin TS daki baskılanmış immün sistem ile direkt bağlantısı olmadığı da söylenebilir.

Sonuç olarak, Endotelin düzeyinin deneysel kolestaz modelinde doku hasarı ile direkt orantılı olarak arttığı görülmüştür. Yine kolestaz ve oluşan karaciğer hasarında ROM ların kısmi etkisi olduğu saptanmıştır. Tıkanma sarılığında diğer sitokinlerin yanında Endotelin de önemli bir mediyatördür. Bu çalışmada Endotelinin tıkanma sarılığında oluşan immünolojik hasardan sorumlu olabileceği yönünde ipuçları elde edilmiştir. Renal hasar mekanizmasındaki rolü yeterince aydınlanamamakla beraber rol alan birkaç faktörden biri olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kimmings AN, Van Deventer SJH, Obertop H, Rauws J, Couma DJ: Inflammatory and immunologic effects of obstructive jaundice: Pathogenesis and Treatment. *J Am Coll Surg* 1995;181:567-575.
2. Armstrong CP, Dixon JM, Taylor TV, Davies GC: Surgical experience of deeply jaundiced patients with bile duct obstruction. *Br J Surg* 1984;71:234-238.
3. Bailey ME: Endotoxin bile salts and renal functions in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1976;63:774-778.
4. Cahill CJ, Pain JA, Bailey ME: Bile salts endotoxin and renal function in obstructive jaundice. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165:519-522.
5. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-415.
6. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K: Plazmaendothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Eng J Med* 1992;17:1774-1778.
7. Vane JR, Anggard EE, Botting R: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990;323:27-35.
8. Seo B, Oemar B, Siebenmann R, Segesser L, Lüscher T: Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994;89:1203-1208.
9. Clozel M, Breu V, Gray AC, Kalina B, Löffler BM, Burri K, Cassal JM, Hirth C, Müller M, Heidhart W, Ramuz H: Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;270:228-235.
10. Gandhi CR, Stephenson K, Olson MS: Endothelin, a potent peptide agonist in the liver. *J Biol Chem* 1990;265:17432-17435.

11. Hocher B, Rubens C, Hensen J, Gross P, Bauer C: Intracellular distribution of Endothelin - 1 receptors in rat liver cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:498-503.
12. Asbert M, Gines A, Jimenes W, Clair J, Salo J, Arroyo V, Rivera F: Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104:1485-1491.
13. Uchihira M, Izumi NC, Marumo F: Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:95-99.
14. Löffler BM, Kalina B, Kunze H: Partial characterization and subcellular distribution pattern of endothelin-1, 2 and 3 binding sites in human liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:840-845.
15. Büyükgebiz O, Aktan AÖ, Yeğen C, Yalçın AS, Haklar C, Yalın R, Ercan S: Captopril increases serum endothelin levels and preserves intestinal mucosa after mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Res Exp Med* 1994;194:339-348.
16. Westlin W, Mullane K: Does Captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation* 1988;77:130-139.
17. Güllüoğlu BM, Aktan AÖ, Yeğen C, Kurtel H, Yalın R: Endothelin release is augmented with Captopril in rat ischemia reperfusion injury of the liver. *Res Exp Med* 1996(4);196:227-234.
18. Günel Ö, Aktan AÖ, Yeğen C, Kurtel H, Yalın R: Captopril prevents the oxidative damage to proteins after renal ischemia reperfusion injury: Role of endothelin-1. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;56(1):23-27.
19. Sutto F, Brault A, Lapage R, Huet PM: Metabolism of hyaluronic acid by liver endothelial cells: Effect of ischemia-reperfusion in the isolated perfused rat liver. *J Hepatology* 1994;12:611-616.
20. Engström A, Lööf L, Nyberg A, Schröder T: Increased serum levels of hyaluronate in liver disease. *Hepatology* 1985;5:638-642.
21. Nyberg A, Engström AL, Lööf A: Serum hyaluronate in primary biliary cirrhosis a biochemical marker for progressive liver damage. *Hepatology* 1988;8:142-146.
22. Fraser JRE, Engström L, Nyberg A, Laurent TC: Removal of hyaluronic acid from the circulation in rheumatoid disease and primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1986:79-85.
23. Scapa E, Sayfan J, Ashkenazi N, Orda S, Eshchar J, Orda R: Serum β -N-acetyl hexosaminidase levels in rats with experimental acute pancreatitis, small bowel ischemia and small bowel obstruction. *Res Exp Med* 1992;192:53-56.
24. Scapa E, Novis B, Loewenstein M, Thomas P, Zamcheck N: Serum β -N-acetyl hexosaminidase and bile acid levels in patients with benign and malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 1998; 33: 189-192.
25. Scapa E, Orda R, Neuman M, Sayfan J, Abramovici J, Eshchar J: β -N-acetyl hexosaminidase (β -NAH) serum levels after endotoxin administration into the portal vein in the rat. *Kupffer Cell Foundation* 1993;152-153.
26. Tominaga M, Ku Y, Kuroda Y: Serum β -N-acetyl hexosaminidase as a new marker of graft viability in canine orthotopic liver transplantation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1994;95(3)179-86.
27. Scapa E, Thomas P, Loewenstein MS, Zamcheck N: Serum β -N-acetyl hexosaminidase (β -NAH) as a discriminant between malignant and benign extrahepatic biliary obstruction: Comparison with carcinoembryonic antigen (CEA). *Eur J Cancer Oncol* 1985;21:1037-1042.
28. Aytaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak-Toker N, Sivas A: The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxidase, glutathione, peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 1985;36:71-76.
29. Lewine RL, Garland D, Oliver CN et al: Determination of carbonyl in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464-478.
30. Jacop C, Zuk R, Blendis LM, Eitan A, Bomzon A: Experimental study in bile duct-ligated rats of vasopressin and preoperative volume loading to prevent hypotensive crises. *Br J Surg* 1997;84:483-487.
31. Büyükgebiz O, Aktan AÖ, Yeğen C, Haklar C, Yalçın AS, Yalın R, Ercan S: BQ 123, a specific endothelin A receptor antagonist, prevent ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Trans Int* 1996;9(3):201-207.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Özdemir AKTAN
Marmara Üniversitesi Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Altunizade, Üsküdar, İSTANBUL