

# 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

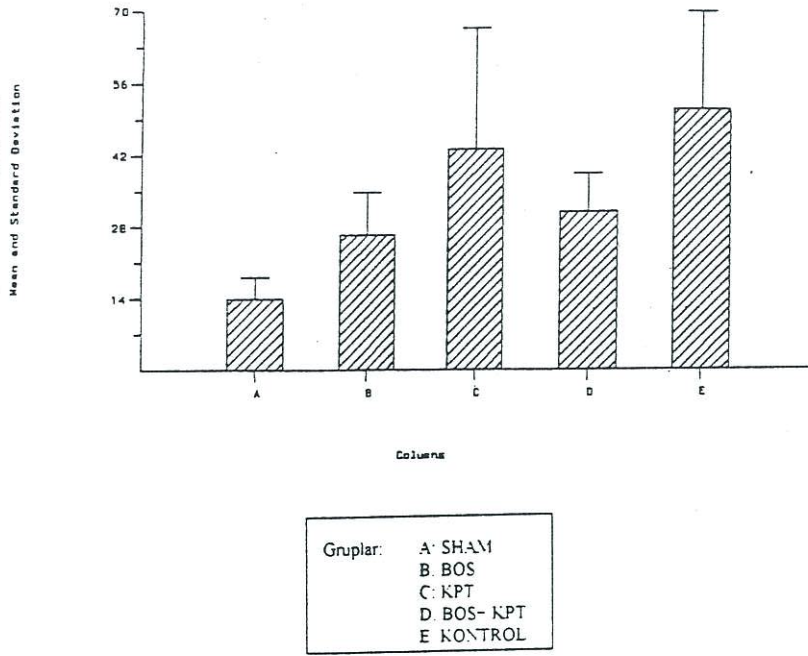
**Amaç:** Bu çalışmanın amacı sıçanlarda oluşturulan tıkanma sarılığında Endotelinin rolünü belirlemektir.  
**Durum Değerlendirmesi:** Tıkanma sarılığında (TS) ortaya çıkan sistemik ve renal değişikliklerde rol oynayan mediatörlerin rolü tam bilinmemektedir.  
**Yöntem:** Hayvanlar randomize olarak 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

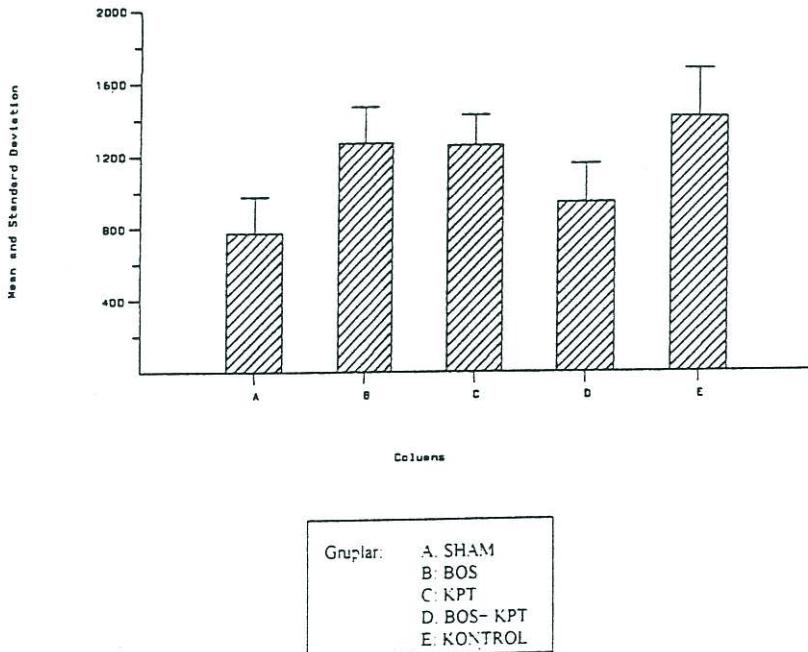


Şekil 1: Serum ET-1 seviyeleri

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).

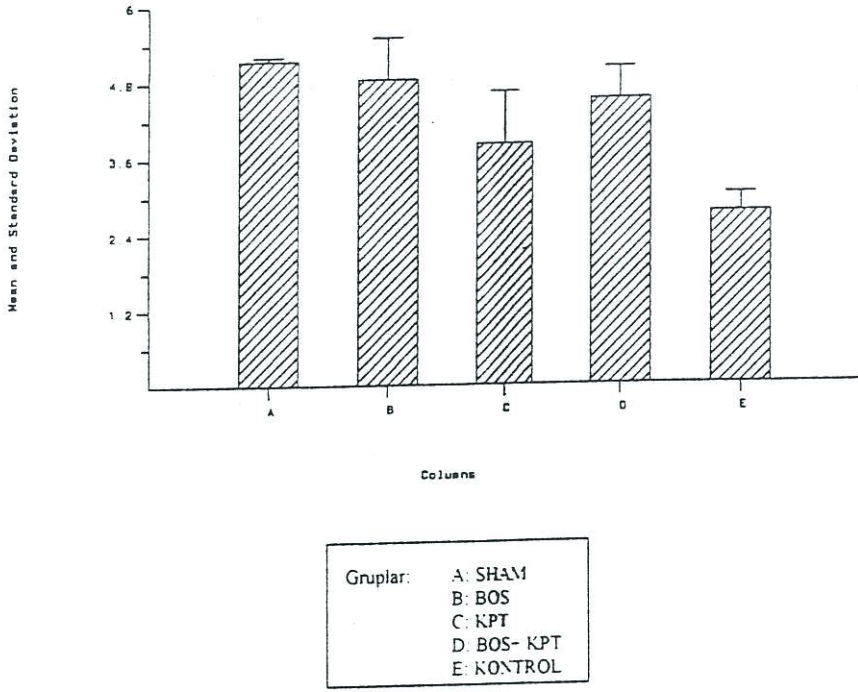
TS sırasında oluşan renal ve diğer sistemik değişikliklerden endotokseminin sorumlu olduğu gösterilmiştir (2). Buna rağmen bu değişikliklerde rol oynayan mediatörlerin görevi yeterince belirlenmemiştir.

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





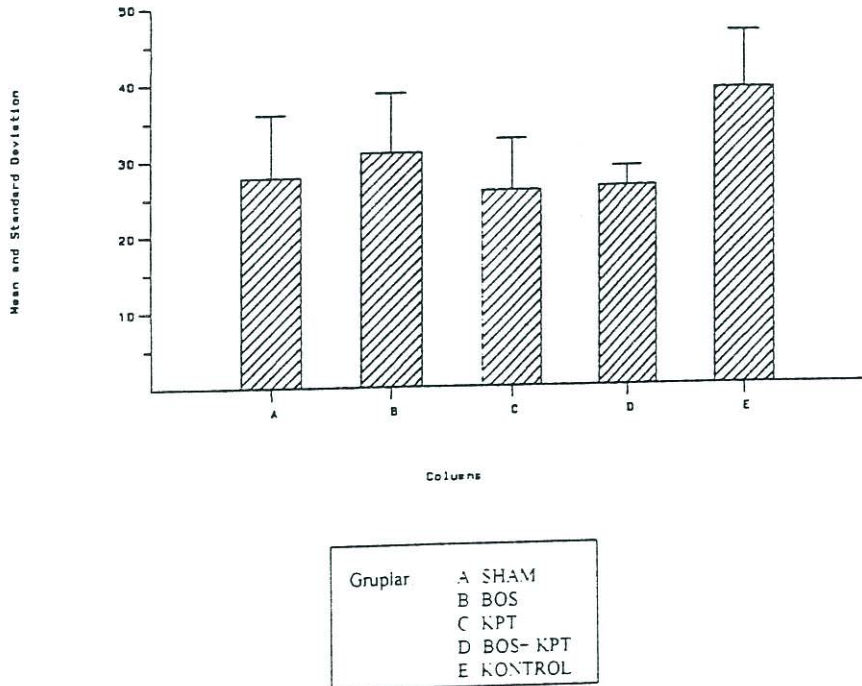
Şekil 3: Serum GSH seviyeleri

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