

Sıçanlarda karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarında papaverinin etkisi

Effects of papaverine in hepatic ischemia-reperfusion injury in rats

Nazım GÜREŞ¹, Cengiz TAVUSBAY², Osman YILMAZ³, Kemal ATAHAN², Hüsnü Alper BAĞRIYANIK⁴, Mehmet HACIYANLI², Özlem SAYIN GÜR², Hudai GENÇ², Burhan YOLCUOĞLU²

Acibadem International Hospital, ¹Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Genel Cerrahi Kliniği, İzmir
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı, ⁴Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Bu çalışmada, fosfodiesteraz inhibitörü ve vazodilatör bir ajan olan papaverinin hepatic iskemi reperfüzyon hasarına olan etkisini araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmada yedişerli üç gruba ayrılan toplam 21 adet dişi Wistar albino tipi sıçan kullanıldı. Sham grubu (Grup 1): Sadece batin açılıp kapatıldı. Kontrol grubu (Grup 2): Karaciğer portal triadı mikrovasküler klip ile kliplendi ve iskeminin 30. dakikasinda 20 mg/kg serum fizyolojik verildi. Çalışma (Papaverin) grubu (Grup 3): Aynı şekilde portal triad kliplendi ve iskeminin 30. dakikasinda 20 mg/kg papaverin uygulandı. Hem çalışma ve hem de kontrol grubunda altmış dakikalık iskemiye takiben, 120 dakika reperfüzyon uygulandı. Oluşan hasarın histopatolojik değerlendirilmesi Suzuki skorlama sistemine göre yapıldı. Mikroskobik olarak; parankimde; hidropik şişme, granüler dejenerasyon, mikroveziküler vakuolizasyon, makroveziküler vakuolizasyon, fokal nekroz, kordon düzensizliği portal alanda ise; inflamasyon, fibrozis ve sinüzoidlerde ise hiperemi incelendi. **Bulgular:** Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu, parankimdeki fokal nekroz ve hidropik şişme hariç diğer tüm ölçütlerde çalışma grubunda yer alan sıçanların kontrol grubundakilere nazaran iskemi reperfüzyon hasarını anlamlı derecede azalttığı saptandı. **Sonuç:** Bu çalışmamızda papaverinin, hepatic iskemi reperfüzyon modelinde hasarı azaltabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Iskemi reperfüzyon hasarı, papaverin, Suzuki sınıflandırması

GİRİŞ

Karaciğer iskemi ve reperfüzyon (I/R) hasarı karaciğer nakli ve rezeksiyonu ameliyatlarından sonra görülen, hücre ölümü ve karaciğer disfonksiyonunun en önemli nedenidir. I/R hasarı sonrası ortama salınan pek çok mediyatör bu hasarı ortaya çıkarır. Bu hasarı önlemek için steroidler, pentoksifilin, α -tokoferol, allopürinol gibi pek çok ajan kullanılmıştır (1-6).

Papaverin düz kas gevşeticisi olarak tıpta uzun süredir kullanılan bir ilaçtır. Tıkaçıcı olmayan mezenter iskemi, serebrovasküler hastalıklar ve erektil disfonksiyon papaverinin

Background and Aims: The present study aimed to investigate the involvement of the phosphodiesterase inhibitor and vasodilator papaverine in hepatic ischemia-reperfusion injury. **Materials and Methods:** The study was conducted in the Experimental Animals Laboratory of Dokuz Eylül University. Totally, 21 female Wistar albino rats were divided into three groups as: (1) Sham Group: the abdomen was surgically opened and closed without any surgical procedure. (2) Control Group: the hepatic portal triad was clipped with microvascular clips and 20 mg/kg normal saline was administered 30 minutes after the ischemia. (3) Experimental (Papaverine) Group: the portal triad was clipped as described above and 20 mg/kg papaverine was administered 30 minutes after the ischemia. Sixty-minutes of ischemia followed by 120 minutes of reperfusion were induced in Groups 2 and 3. Histopathological evaluation of the damage was performed according to Suzuki's scoring system. The sections were analyzed for hydropic swelling, granular degeneration, microvesicular vacuolization, macrovesicular vacuolization, and focal necrosis cord disorder in the parenchyma, for inflammation and fibrosis in the portal area, and for hyperemia in the sinusoids. **Results:** According to the statistical evaluation of our study, it was shown that ischemia-reperfusion injury was significantly reduced in the study group compared with the control in all parameters except focal necrosis and hydropic swelling. **Conclusions:** We concluded that papaverine may reduce damage in a hepatic ischemia-reperfusion model.

Key words: Ischemia-reperfusion injury, papaverine, Suzuki's classification

bazı klinik kullanım alanlarıdır. Papaverin, izole perfüze sıçan karaciğerinde kullanılmış, mikrosirkülasyonu düzelttiği görülmüştür (7,8). Papaverin nonksantin fosfodiesteraz inhibitörüdür; düz kasları gevşeterek vazodilatasyon yapar. Papaverin'in damar ve diğer yapıların düz kas hücreleri üzerindeki gevşetici nitelikteki etkilerinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Bu çalışmada, papaverinin yukarıda sayılan etkilerinden yararlanarak, karaciğer I/R hasarını önleyici rolünü araştırmayı amaçladık.

İletişim: Cengiz TAVUSBAY

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,
Basın Sitesi, İzmir, Türkiye • Tel: + 90 232 244 44 44/2256
E-mail: tavusbay2@yahoo.com

Geliş Tarihi: 06.01.2012 • **Kabul Tarihi:** 04.04.2012

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) etik kurulundan onay alındıktan sonra, deneysel araştırmalar laboratuvarından temin edilen 21 adet dişi Wistar Albino sıçan (rat) çalışmaya alındı. Sıçanların ortalama ağırlığı 230 gramdı (200-250 gram). Standart laboratuvar koşullarında beslenen ve bakılan hayvanlar kullanıldı. Deney de aynı koşullarda yapıldı. Sıçanlar yedişerlik üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (Sham grubu [n=7]): Sadece batin açılıp kapatıldı, iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşturulmadı.

Grup 2 (Kontrol grubu [n=7]): 60 dakika iskemi+120 dakika reperfüzyon oluşturuldu ve iskeminin 30. dakikasında serum fizyolojik (SF) IM olarak injekte edildi.

Grup 3 (Çalışma grubu [n=7]): 60 dakika iskemi+120 dakika reperfüzyon oluşturuldu ve iskeminin 30. dakikasında papaverin HCl kontrol grubunda verilen SF ile aynı hacimde olacak şekilde (Papaverin HCl 40 mg/2 ml, 10, Biofarma) IM olarak injekte edildi.

Cerrahi Yöntem

Anestezik olarak 35 mg/kg ketamin+5 mg/kg ksiazin intraperitoneal yolla uygulandı. Karın cildi tıraş-temizliği ve dezenfeksiyon sonrası orta hat 2 cm'lik bir insizyon ile karın açıldı. Hepatik arter, portal ven ve ana safra kanalı vasküler mikroklipe (Scanlan International, St.Paul, MN, USA) ile kliplendi. 60 dakika iskemi ve 120 dakika reperfüzyon uygulandı (12). Bu süre sonunda sıçanların tümünde hepatektomi yapıldı. Daha sonra hayvanlar sakrifiye edildi.

Histopatolojik Değerlendirme

Tüm sıçanların karaciğerleri çıkarıldı. Organlar %10'luk tamponlanmış nötral formaline konuldu. Bir gün sonra da rutin histolojik takibe alındı. Elde edilen kesitler Hematoksilin-Eosin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopu altında incelendi. Karaciğer parankiminde, hidropik şişme, granüler dejenerasyon, mikroveziküler vakuolizasyon, fokal nekroz, kordon düzensizliği, portal alanda ise inflamasyon, fibrozis ve sinüzoidlerde ise hiperemi irdelendi. Tüm bu ölçütler Suzuki ve arkadaşlarının 1993'te tanımladıkları patolojik skorlama sistemine göre değerlendirildi (9).

Bu skorlama sistemine göre hasar;

0: Hiç yok

1: Minimal derece

2: İlimli derece

3: Orta derece

4: Şiddetli derecede

Suzuki skorlama sistemine göre değerlendirildikten sonra tüm verilerin aritmetik ortalamaları alındı ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U istatistik yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Sham grubunda bulunan sıçanlarda, kontrol grubundakilere nazaran karaciğerde oluşan hasar beklenildiği gibi histopatolojik parametrelerin çoğunda anlamlı idi ($p<0,05$). Her iki grup arasında; parankimal granüler dejenerasyon, mikroveziküler vakuolizasyon, makroveziküler vakuolizasyon ve kordon düzensizliği ile portal alanda inflamasyon ve sinüzoidal hiperemi istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Portal alanda fibrozis, SF grubundakiler de dahil olmak üzere hiç bir hayvanda görülmediğinden gruplar arası bir fark yoktu ($p=1,000$). Ayrıca kontrol grubundaki sıçanlarda, parankimal hidropik şişme ve fokal nekrozda, istatistiksel anlam oluşturacak kadar fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Sham grubu ile çalışma grubu arasında sadece hiperemi ve portal alanda inflamasyon yönünden anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Diğer tüm ölçütler yönünden bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki sıçanlarda histopatolojik olarak bakılan parametrelerde (parankim, portal alan ve sinüzoidlerde) çeşitli derecede hasar gelişti. Sinüzoidal hiperemi en belirgin bulgu oldu (ort. 2,71). Bu Suzuki sınıflandırmasına göre ortalama olarak, orta derecede hasara yakındı. Portal alanda inflamasyon, ortalama olarak ılımlı derecede hasara yakındı (ort. 1,71). Parankimde ise yine ortalama olarak ılımlı derecede granüler dejenerasyon (ort. 1,71), mikroveziküler vakuolizasyon (ort. 1,57) ve makroveziküler vakuolizasyon (1,57) mevcuttu. Parankimde hidropik şişme ve fokal nekroz ise çok az gözlendi (ort. 0,42).

Çalışma grubunda yer alan sıçanlarda, kontrol grubundakilere göre, bütün histopatolojik ölçütlerde iyileşme görüldü. Portal alanda fibrozis SF grubunda da görülmedi. Parankimde granüler dejenerasyon ve hidropik şişme ve fokal nekroz hiç gözlenmedi. Makroveziküler vakuolizasyon sadece bir hayvanda minimal olarak (skor 1) gözlendi (ort. 0,14). Kordon düzensizliği yine sadece bir hayvanda ılımlı düzeyde (skor 2) gözlendi (ort. 0,28). Portal alanda inflamasyon ve sinüzoidal hiperemi ise minimal düzeyde idi (ort. 0,71 ve 1,00).

TARTIŞMA

İskemi reperfüzyon (I/R) hasarı şok, travma, vasküler hastalıklar, cerrahi müdahaleler gibi pek çok nedenle ortaya çıkabilir. Vücutta pek çok organ ve sistemi etkileyebilir. İ-

kemi ve reperfüzyon safhalarında ortaya çıkan yangısal medyatörler ve toksik oksijen ürünleri hem I/R hasarının meydana geldiği organlarda hem de uzak organlarda hasar meydana getirebilirler. Kalp ve myokardium, beyin, böbrekler, bağırsaklar, testisler ve ekstremiteler I/R hasarına uğrayan ve sıklıkla model oluşturularak üzerinde çalışılan organ ve dokulardır (11-18). Karaciğerdeki I/R hasarına ilgi son senelerde transplantasyonların artması, tümör cerrahisinin gelişmesi, travma olgularının hastaneye daha fazla ulaştırılması ve bunlara hepatik rezeksiyon gerekebilmesi gibi nedenlerle artmıştır. Literatürde karaciğer I/R için özellikle sıçanların kullanıldığı pek çok model vardır. Shin ve ark. (19), nükleer faktör kappa- β (NF- $\kappa\beta$), adlı sinyal ileti sisteminin öncü yangısal yanıtı başlatarak pek çok yangısal sitokinin ortaya çıkmasına yol açtığı, bu ileti sisteminin ve yangısal yanıt sürecinin karaciğer reperfüzyon hasarında önemli olduğu vurgulamaktadırlar.

İskemi ve reperfüzyon hasarının engellenmesine yönelik olarak pek çok ajan denenmiştir. Tsung ve ark.nın (20) yaptıkları bir çalışmada, etil pirüvat gibi ajanların hem oksijen metabolitleri süpürücüsü olarak görev yaparak hem de NF- $\kappa\beta$, ileti sistemini bloke ederek karaciğer I/R sonrası hepatik nekroz ve apoptozu engellediği gösterilmektedir. Hiranuma ve ark (21) kuvvetli bir serbest radikal süpürücüsü olan Edavaron'un karaciğer I/R hasarını azalttığını belirtmektedirler. İnsan rekombinan eritropoetin, son yıllarda özellikle doku iyileşmesi ve I/R modellerinde denenmiş ve sıçan karaciğerinde de I/R hasarını azalttığı gösterilmiştir (22). Yıldırım ve ark. (6) ise, allopürinol ve pentoksifilin kullanılan ratlarda I/R sonrası serum transaminazlarında kontrol grubuna göre önemli bir düşüş saptamışlardır.

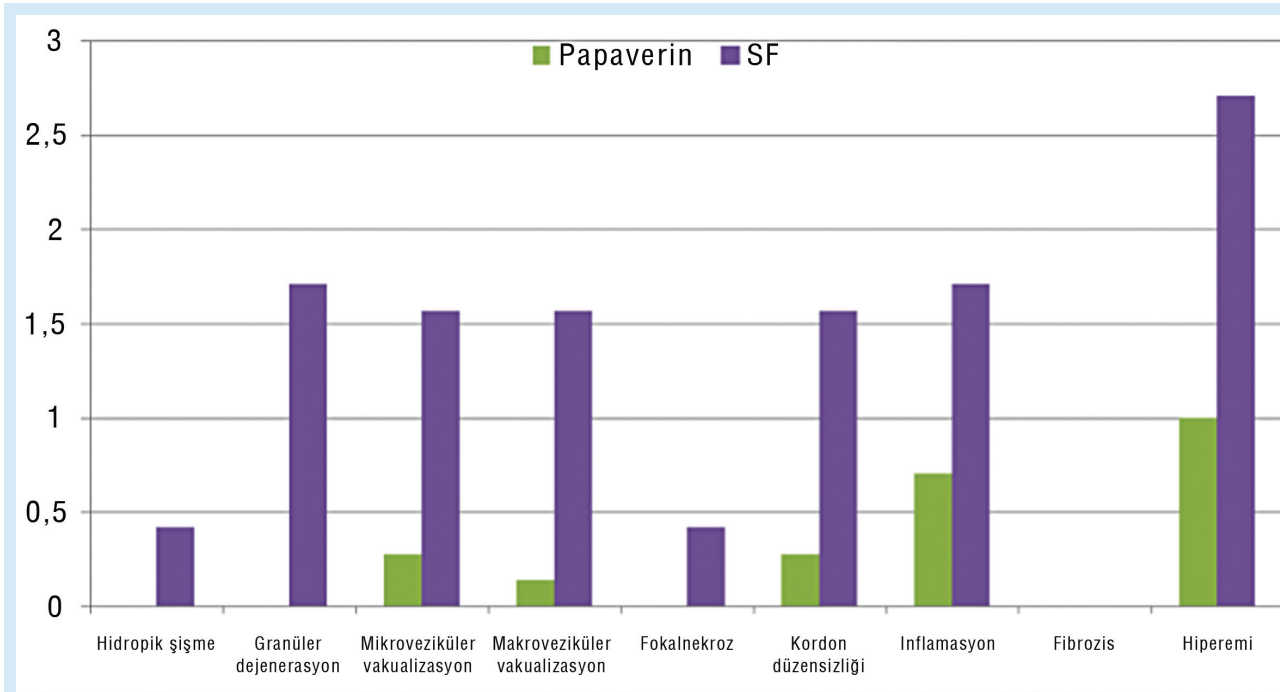
Fosfodiesterazlar (PDE), hücre içi siklik nükleotidleri hidrolize eden ve hücre içi ikinci habercilerin seviyelerini belirleyen ve dolayısıyla hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan, anahtar konumda bir enzim ailesidir. Yaklaşık 11 izoenzim ailesinin tespiti ile son yıllarda etki mekanizmaları daha selektif olarak anlaşılmıştır. Örneğin, PDE3 inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde, PD4 inhibitörleri yangısal solunum yolu hastalıkları tedavisinde, PD5 inhibitörleri de erektil disfonksiyonda yaygın kullanım alanı bulmuştur (10). Bu enzim hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikincil haberci görevi yapan siklik AMP'yi inaktive eder.

Papaverin, uzun yıllardır değişik amaçlarla kullanılan, nonselektif fosfodiesteraz inhibitörü olan bir opium alkaloididir. Mide-barsak kanalından tamamen emilir. Oldukça çabuk bir şekilde ve karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir. Papaverin etkisi altında, hücrelerde siklik AMP'nin inaktivasyonunun azalması, damar düz

kaslarının gevşemesine ve myokard hücrelerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca, papaverin endojen adenozin'in uptake'ini bloke ederek onun vazodilatör etkinliğini artırır. Hücreye kalsiyum girişini bloke edebilir. Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatör etkisi vardır. Bütün düz kaslı yapıları gevşetebilir. Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir. Papaverin ve bazı diğer vazodilatatör ajanların lokal mezenterik infüzyon ile kullanılmalarının, tamamen iskekiye uğramış barsak segmentinin cerrahi çıkarılmasıyla kombine edildiğinde en iyi hayatta kalma oranlarını verdiği bildirilmektedir (11). Ayrıca aort cerrahisi ameliyatlarında kros klemplenme sırasında spinal kord hasarını engellemek için kullanılmaktadır (12).

Papaverin gibi vazodilatatör etkisi olan bazı ajanlar hepatik I/R'da denenmişlerdir. Pentoksifilin bu ajanlardan birisi olup, ksantin türevi, teofilin benzeri bir fosfodiesteraz inhibitörüdür. Serebral ve periferik vazoterapötik olarak klinikte kullanımı vardır. Fabia ve ark.nın (23) yaptıkları çalışmada, preoperatif oral ve intraoperatif intravenöz pentoksifilin verilen domuzlarda, serum fizyolojik verilen kontrol grubu domuzlara göre, karaciğer I/R sonrası serum transaminazları seviyeleri daha düşük ve histopatolojik doku hasarı daha az bulunmuştur. Bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamil, Erdoğan ve ark. (24) tarafından hepatik I/R uygulanan sıçanlarda hem intravenöz ve hem de intraportal olarak verilmiştir. Her iki uygulamada da verapamilin hepatik hasarı kontrol grubuna göre azalttığı ve intraportal verapamil verilen grupta hasarın daha az olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Papaverinin hepatik I/R'da tek başına denendiği ve histopatolojik bulguların skorlandığı bir çalışmaya literatürde rastlanılmadı. Papaverinin izole perfüze rat karaciğerinde mikrosirkülasyonu düzenlediği sonucuna varan çalışmalar vardır (7,8). Ohkawa ve ark. (25) hepatik I/R modelinde, ATP-MgCl₂ infüzyonu uygulanan sıçanlarda ATP-MgCl₂'nin mitokondriyal ve hücre fonksiyonları iyileştirdiği ancak kontrol gruplarına verilen dopamin ve papaverinin dokularda ATP seviyesini, serum fizyolojik verilen gruba göre anlamlı miktarda yükseltmediği sonucuna varmışlardır. Minor ve ark, (26) Ohkawa ve ark.nın aksine, karaciğerde preiskemik süperoksit dismutaz (SOD) ve papaverinin uygulamasının hepatik vasküler direnci önemli oranda düşürdüğünü ve her ikisinin de dokulardaki ATP miktarını arttırdığını söylemektedirler. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin hepsinde, yüksek dozlarda, hepatotoksisite olabileceğini belirten çalışmalar vardır (27). Papaverinin hepatotoksisite potansiyeli üzerine de sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalardan elde edilen kesin dozlar ve sonuçlar bulunmamaktadır. In vitro



Tablo 1. Histopatolojik incelemede çalışma grubu (Papaverin grubu) ile kontrol grubu (serum fizyolojik) arasındaki farklılık (Mann Whitney U testi, $p < 0,05$).

olarak, papaverinin karaciğerde lipid peroksidasyonunu arttırmadığı; ancak, glutatyon dengesini değiştirerek ve enerji hemeostazını bozarak hepatotoksisite yapabileceği belirtilmektedir (28). Bu etki doza bağımlı olabilir ve değişiklikler gösterebilir. Brown ve ark. (29) intrakavernöz olarak terapötik dozlarda papaverin uygulanan 71 hastanın sadece üçünde, serum transaminazlarında ve bilirubininde ılımlı miktarda yükselme bulmuşlardır. Bu hastalarda ayrıca alkol kullanımı öyküsü mevcuttur ve hiçbir hastada tedavinin kesilmesine gerek kalmamıştır.

Bu çalışma, papaverinin damar düz kas yapıları üzerine olan etkileri göz önünde bulundurularak, karaciğer I/R hasarında, sonuç olarak ortaya çıkan vazokonstriksiyon yapıcı ve mikrovasküler vazospazma yol açan medyatörlerin etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak yoluyla, karaciğerde oluşan hasarın azaltılabileceği düşüncesinden hareket edilerek planlandı. Netice olarak, parankim-

de fokal nekroz ve hidropik şişme hariç, diğer tüm parametrelerde çalışma grubunda yer alan sıçanlara verilen papaverinin, SF verilen kontrol grubundakilere nazaran I/R hasarını anlamlı derecede azalttığı saptandı (Tablo 1). Papaverin verilen gruba Sham grubu arasındaki anlamlı hasar sadece portal inflamasyon ve sinüzoidal hiperemide gözlenmişti. Bu iki parametre ele alındığında SF ve papaverin arasında anlamlı farklılık görülmesi papaverinin bu hasarları geri döndürebileceği lehine yorumlanabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan karaciğer I/R hasarında, iskeminin 30. dakikasında verilen papaverinin oluşan hasarı hücresel düzeyde anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir. Bundan sonraki aşama ise, bu sonucun daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesidir. Elde edilecek sonuçlara göre papaverinin, günlük pratikte kullanılmasının mümkün olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Chiappa AC, Makuuchi M, Zbar AP, et al. Protective effect of methylprednisolone and of intermittent hepatic pedicle clamping during liver vascular inflow occlusion in the rat. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1439-44.
2. Glanemann M, Strenziok R, Kuntze R, et al. Ischemic preconditioning and methylprednisolone both equally reduce hepatic ischemia/reperfusion injury. *Surgery* 2004;135:203-14.
3. Aslan A, Karagüzel G, Çelik M, et al. Pentoxifylline contributes to the hepatic cytoprotective process in rats undergoing hepatic ischemia and reperfusion injury. *Eur Surg Res* 2001;33:285-90.
4. Portakal O, Inal-Erden M. Effects of pentoxifylline and coenzyme Q10 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Biochem* 1999;32:461-6.

5. Vardareli E, Sariçam T, Köken T, et al. The effect of alphotocopherol and pentoxifylline on ischemia-reperfusion induced liver injury in rats. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1505-8.
6. Yildirim S, Tok H, Koksall H, et al. Allopurinol plus pentoxifylline in hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Asian J Surg* 2002;25:149-53.
7. Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O, et al. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1989;9:820-3.
8. Chazouilleres O, Ballet F, Chretien Y, et al. Protective effect of vasodilators on liver function after long hypothermic preservation: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology* 1989;9:824-9.
9. Suzuki S, Nakamura S, Sakaguchi T, et al. Alteration of reticuloendothelial phagocytic function and tumor necrosis factor-alpha production after total hepatic ischemia. *Transplantation* 1997;64:821-7.
10. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006;147 (Suppl 1):S252-7.
11. Krämer SC, Görlich J, Oertel F, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia. *Rofo* 2003;175:1177-83.
12. Robertazzi RR, Cunningham JN Jr. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998;10:29-34.
13. Liu X, Huang Y, Pokreisz P, et al. Nitric oxide inhalation improves microvascular flow and decreases infarction size after myocardial ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:808-17.
14. Zhang ZG, Zhang QZ, Cheng YN, et al. Antagonistic effects of ultra-low-molecular-weight heparin against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Pharmacol Res* 2007;56:350-5.
15. Bae EH, Lee KS, Lee J, et al. Effects of {alpha}-lipoic acid on ischemia/reperfusion-induced renal dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F272-80.
16. Guneli E, Cavdar Z, Islekel H, et al. N.Erythropoietin protects the intestine against ischemia/ reperfusion injury in rats. *Mol Med* 2007;13:509-17.
17. Pekcetin C, Ergur BU, Kiray M, et al. The protective effects of trimetazidine on testicular ischemia and reperfusion injury in rats. *Pediatr Surg Int* 2007;23:1113-8.
18. Elmali N, Esenkaya I, Karadağ N, et al. Effects of resveratrol on skeletal muscle in ischemia-reperfusion injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007;13:274-280.
19. Shin T, Kuboki S, Lentsch AB. Roles of nuclear factor-kappaB in postischemic liver. *Hepatol Res* 2008;38:429-40.
20. Tsung A, Kaizu T, Nakao A, et al. Ethyl pyruvate ameliorates liver ischemia-reperfusion injury by decreasing hepatic necrosis and apoptosis. *Transplantation* 2005;79:196-204.
21. Hiranuma S, Ito K, Noda Y, et al. Amelioration of hepatic ischemia/reperfusion injury in the remnant liver after partial hepatectomy in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2167-72.
22. Schmeding M, Neumann UP, Boas-Knoop S, et al. Erythropoietin reduces ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Eur Surg Res* 2007;39:189-97.
23. Fabia R, Travis DL, Levy MF, et al. Effect of pentoxifylline on hepatic ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 1997;121:520-5.
24. Erdoğan O, Yildiz S, Başaran A, et al. Effect of intraportal verapamil infusion on hepatic ischemia-reperfusion injury. *Pol J Pharmacol* 2001;53:137-41.
25. Ohkawa M, Clemens MG, Chaudry IH. Studies on the mechanism of beneficial effects of ATPMgCl2 following hepatic ischemia. *Am J Physiol* 1983;244:695-702.
26. Minor T, Isselhard W. Role of the hepatovasculature in free radical mediated reperfusion damage of the liver. *Eur Surg Res* 1993;25:287-93.
27. Abdollahi M, Chan TS, Subrahmanyam V, O'Brien PJ. Effects of phosphodiesterase 3,4,5 inhibitors on hepatocyte cAMP levels, glycogenolysis, gluconeogenesis and susceptibility to a mitochondrial toxin. *Mol Cell Biochem* 2003;252:205-11.
28. Davila JC, Davis PJ, Acosta D. Changes in glutathione and cellular energy as potential mechanisms of papaverine-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991;108:28-36.
29. Brown SL, Haas CA, Koehler M, et al. Hepatotoxicity related to intracavernous pharmacotherapy with papaverine. *Urology* 1998;52:844-7.