

Akciğer kontüzyonunda sildenafilin etkileri

The effects of sildenafil on lung contusion

Ali Yeğinsu,¹ Makbule Ergin,¹ Kürşat Gürlek,¹ Oğuzhan Şaylan²

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat

Amaç: Çalışmada akciğer kontüzyonunda sildenafilin etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Otuz iki adet Wistar albino sıçan rastgele yöntem ile dört eşit gruba (n=8) ayrıldı. Kontrol grubunda anestezi sonrasında kan ve akciğer örnekleri alındı. Kontüzyon grubunda sıçanlarda anestezi altında akciğer kontüzyonu yaratıldıktan 24 saat sonra örnekler alındı. Sildenafil gruplarında ise akciğer kontüzyonu sonrasında sıçanlara intraperitoneal olarak tek doz 1 ve 5 mg/kg sildenafil verildi. Örneklerde sitokin ve oksidatif stres parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Akciğer dokusunda, kontüzyon grubunda tüm parametreler kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). Bir ve 5 mg/kg'lik dozlarla gerçekleştirilen sildenafil uygulaması kontüzyonlu akciğer dokusunda katalaz ve süperoksit dismutaz düzeylerini anlamlı olarak düşürdü (p<0.05). Antioksidatif etki açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Serumda, kontüzyon grubunda tüm parametreler kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.05). Kontüzyonlu grupta 1 mg/kg sildenafil, serum katalaz, süperoksit dismutaz ve malondialdehit düzeylerini anlamlı olarak düşürdü (p<0.05). Kontüzyonlu grupta 5 mg/kg'lik sildenafil dozu tüm parametrelerde anlamlı olarak iyileşme sağladı (p<0.05). Sildenafil dozları arasında antiinflamatuvar ve antioksidatif etki açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Sildenafil sıçan akciğer kontüzyonu modelinde bazı inflamatuvar ve oksidatif stres parametrelerini düzeltici etki yapmaktadır. Beş mg/kg'lik tek doz sildenafil uygulanması 1 mg/kg'lik uygulamaya kıyasla daha fazla parametrede düzelmeye neden olmakla birlikte dozlar arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Anahtar sözcükler: Akciğer kontüzyonu; sildenafil; travma.

Background: In this study, we investigated the effects of sildenafil on lung contusion.

Methods: Thirty-two Wistar albino rats were randomly divided into four equal groups (n=8). In the control group, blood and lung samples were taken after anesthesia. In the contusion group, samples were taken 24 hours after the lung contusion. In the sildenafil groups, single doses of 1 or 5 mg/kg intraperitoneal sildenafil were given to the rats after lung contusion. Cytokines and oxidative stress parameters were studied in the specimens.

Results: In lung tissue, all parameters were significantly higher in the contusion group than in the control group (p<0.05). Sildenafil administration at the doses of 1 and 5 mg/kg significantly decreased the catalase and superoxide dismutase levels in the lung tissue with contusion (p<0.05). There was no significant difference between anti-oxidative effects of groups (p>0.05). In serum, all parameters were significantly higher in the contusion group than those of the control group (p<0.05). The sildenafil dose of 1 mg/kg significantly decreased the catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde levels in the contusion group (p<0.05). The sildenafil dose of 5 mg/kg significantly improved all parameters in the contusion group (p<0.05). There was no significance difference between the sildenafil doses regarding the anti-inflammatory and antioxidative effects (p>0.05).

Conclusion: Sildenafil has a corrective effect on some inflammatory and oxidative stress parameters in the rat model of lung contusion. Although, a single dose of 5 mg/kg sildenafil administration improved more parameters than a 1 mg/kg administration, the difference between the doses was not significant.

Key words: Lung contusion; sildenafil; trauma.

Geliş tarihi: 29 Kasım 2010 Kabul tarihi: 11 Ocak 2011

Yazışma adresi: Dr. Ali Yeğinsu, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 60500 Tokat.
Tel: 0356 - 212 95 00 / 1289 e-posta: yeginsu@hotmail.com

Künt travmaların %17-25'inde akciğer kontüzyonu gelişmektedir.^[1] Akciğer kontüzyonu pnömoni, akut akciğer hasarı ve yetişkin solunum yetmezliği sendromu (ARDS) gibi ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Kontüzyon sonrasında alveolo-kapiller duvar hasarı ortaya çıkmakta intra-alveoler hemoraji ve interstisyel ödem görülmektedir. Kontüzyone olmayan komşu akciğer alanlarında muköz sekresyon ve ödem sıvısına bağlı atelektazi ve konsolidasyon gelişebilir.^[2] Akciğer kontüzyonu sonrasında inflamatuvar reaksiyon ve oksidatif stresin ortaya çıktığı bildirilmiştir.^[3]

Sildenafil, vasküler dilatör etkisi nedeniyle günümüzde erektil disfonksiyon^[4] ve pulmoner hipertansiyonun^[5] tedavisinde klinik kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir fosfodiesteraz-5 (PDE-5) enzimi inhibitörüdür. Vazodilatasyon etkisi dışında sildenafilin trombosit agregasyonunu engellediği,^[6] antiinflamatuvar^[7] ve antioksidatif^[8] etkilerinin de olduğu bilinmektedir.

Biz de sildenafilin bu etkilerinin kontüzyon sonrasında gelişen inflamatuvar ve oksidatif reaksiyonu düzeltebileceğini varsaydık. Çalışmamızın amacı sildenafilin akciğer kontüzyonunda lokal ve sistemik etkilerini araştırmaktır.



Şekil 1. Yüksekten ağırlık düşürme yöntemi için kullandığımız düzenek. Anestezi sonrasında sıçan metal tabla üzerine yatırıldıktan sonra göğüs kısmı üzerine başka bir metal serbest silindir tabla yerleştirilmekte ve 500 mg ağırlığında metal silindir 50 cm yüksekten göğüs üzerine düşürülmektedir. İşlem her sıçana bir kez uygulanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Denekler

Çalışmada 32 adet 250-300 gr ağırlığında Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışma Üniversitemizin yerel etik kurulu tarafından onaylandı. Sıçanlar Üniversitemizin Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlandı. Sıçanların bakımı "Laboratuvar hayvanları kullanım ve bakım kılavuzu"na uygun olarak yapıldı.

Cerrahi işlem

Sıçanlar rastgele dört eşit gruba (n=8) ayrıldı. İntraperitoneal 30 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksiazin verilerek anestezi uygulandı. Akciğer kontüzyonunun oluşturulmasında Raghavendran ve ark. nın^[1] tanımladığı ağırlık düşürme yöntemi uygulandı (Şekil 1). Hazırlanan bir düzenek ile sıçanların göğüs bölgesine 500 gr'lık metal bir silindir 50 cm yükseklikten düşürüldü. Böylece $E=mgh$ formülüne göre göğüs bölgesine 2.45 joule'lük bir enerji uygulandı. E: Enerji (joule); m: silindirin kütlesi (kg); g: yerçekimi sabiti (9.8 m/s^2) ve h: yükseklik (metre). Akciğer kontüzyonunun geliştiği işlemde sonra akciğerler çıkarılarak makroskopik olarak incelendi (Şekil 2).

Gruplar

- 1) Kontrol grubunda anestezi sonrasında serum ve akciğer örnekleri alındı.
- 2) Kontüzyon grubunda sıçanlarda anestezi altında akciğer kontüzyonu oluşturuldu.
- 3) Sildenafil-1 grubunda akciğer kontüzyonu sonrasında sıçanlara 1 mg/kg sildenafil intraperitoneal olarak verildi.



Şekil 2. Yüksekten ağırlık düşürme yöntemi uygulanan sıçanda işlemde 24 saat sonra çıkarılan akciğerler görülmektedir. Sağ üst lobda şiddetli kontüzyon alanı ve diğer akciğer alanlarında yer yer değişik şiddette kontüze alanlar dikkati çekmektedir.

4) Sildenafil-5 grubunda akciğer kontüzyonu sonrasında sıçanlara 5 mg/kg sildenafil intraperitoneal olarak verildi.

İşlemden 24 saat sonra sıçanlar tekrar uyutularak orotrakeal entübasyon yapıldı. Ventilatore bağlanarak 70/dk solunum sayısı ve 3 ml tidal volüm ile ventile edildi. Laparosternotomi yapıldıktan sonra vena kava inferiora 3-4 ml kan örneği alındı. Vena kava inferior ve sağ ve sol atriyumlar kesilerek kanatıldı. Ana pulmoner artere kanül yerleştirilerek 20 ml serum fizyolojik ile akciğer yıkandı ve çıkarıldı. Serum ve akciğer örnekleri -80 °C'de buzdolabında saklandı.

Ölçülen parametreler

1- *Sitokin düzeyleri:* Sitokinlerden interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) düzeyleri ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ölçüldü.

2- *Antioksidan enzim aktiviteleri ve lipid peroksidasyonu:* Serum ve dokuda protein karbonil (PK), katalaz (KAT) süperoksit dismutaz (SOD), ve malondialdehit (MDA) düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü.^[9-12]

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler Windows için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Değerler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak alındı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, tek yönlü ANOVA ve Post-hoc ikili karşılaştırmalar Tukey testleri ile yapıldı. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Lokal etkiler: Kontüzyon grubunda tüm parametreler kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi

(p<0.05). Bir ve 5 mg/kg sildenafil kontüzyonlu akciğer dokusunda KAT ve SOD düzeylerini anlamlı olarak düşürdü (p<0.05). Sildenafil dozları arasında antiinflamatuar etki açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sistemik etkiler: Kontüzyon grubunda tüm parametreler kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.05). Kontüzyon grubunda 1 mg/kg sildenafil serum KAT, SOD ve MDA düzeylerini anlamlı olarak düşürdü (p<0.05). Kontüzyon grubunda 5 mg/kg sildenafil tüm parametrelerde anlamlı olarak iyileşme sağladı (p<0.05). Sildenafil dozları arasında antiinflamatuar etki açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Sonuçlara ait istatistiksel değerlendirmeler tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız göstermiştir ki, akciğer kontüzyonu oluşturulan sıçanlarda 1 ve 5 mg/kg tek doz sildenafil uygulaması inflamatuvar ve oksidatif stres parametrelerinin bazılarında anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Beş mg/kg sildenafil uygulaması, 1 mg/kg uygulamaya kıyasla daha fazla parametrede düzelme sağlamakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Akciğer kontüzyonunda sildenafilin etkileri daha önce çalışılmış bir konu olmadığından bulgularımızı destekleyen ya da aksini bildiren kaynak yoktur. Ancak, sildenafilin akciğer ve diğer organlarda gelişen inflamasyonu ve oksidatif stresi iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir. İşeri ve ark.nın^[7] çalışmasında, kolon inflamasyonu oluşturulan sıçanlarda üç günlük 5 mg/kg/gün sildenafil verilmesinin lipid peroksidasyonu, oksidatif stresi, sitokin üretimi ve nötrofil birikimini önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Benzeri bulgular Perk ve ark.,^[8] Milara ve ark.,^[13]

Tablo 1. İnflamasyon ve oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması

	Kontrol	Kontüzyon	Sildenafil-1	Sildenafil-5	p
	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	
Serum tümör nekroz faktörü alfa- α ¶	16.8 \pm 2.9	42.7 \pm 8.0	36.9 \pm 7.3	28.2 \pm 5.1	<0.001*
Serum interlökin-6¶	2.6 \pm 0.9	4.1 \pm 0.8	2.9 \pm 1.3	2.7 \pm 0.9	0.023*
Serum protein karbonil†	1.41 \pm 0.30	2.86 \pm 0.2	1.71 \pm 0.1	1.56 \pm 0.40	0.001*
Serum katalaz‡	0.57 \pm 0.09	1.10 \pm 0.22	0.81 \pm 0.14	0.70 \pm 0.11	<0.001*
Serum süperoksit dismutaz§	0.11 \pm 0.01	0.25 \pm 0.05	0.15 \pm 0.02	0.16 \pm 0.03	<0.001*
Serum malondialdehit¶	15.4 \pm 2.3	27.2 \pm 2.2	17.9 \pm 1.9	17.2 \pm 1.5	<0.001*
Doku protein karbonil	1.94 \pm 0.4	2.89 \pm 0.5	2.41 \pm 0.30	2.65 \pm 0.70	0.025*
Doku katalaz	0.65 \pm 0.10	1.17 \pm 0.40	0.80 \pm 0.10	0.73 \pm 0.06	<0.001*
Doku süperoksit dismutaz	0.10 \pm 0.01	0.430 \pm 0.009	0.33 \pm 0.09	0.26 \pm 0.05	<0.001*
Doku malondialdehit	24.7 \pm 8.0	53.2 \pm 14.3	47.3 \pm 9.8	38.1 \pm 12.9	<0.001*

¶ Pikogram/mililitre; † Nanomol/mililitre; ‡ k/gram protein; § Unite/mililitre; ¶ Nanomol/gram yaş doku; * İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 2. Serum inflamatuvar parametrelerinin gruplar arası post hoc ikili karşılaştırmalara ait p değerleri

	TNF- α	IL-6	PK	KAT	SOD	MDA
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Kontrol ve kontüzyon	<0.001*	0.030*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Kontrol ve sildenafil 1 mg/kg	<0.001*	0.912	0.165	0.022*	0.271	0.092
Kontrol ve sildenafil 5 mg/kg	0.005*	0.997	0.737	0.379	0.096	0.342
Kontüzyon ve sildenafil 1 mg/kg	0.233	0.123	0.162	0.003*	<0.001*	<0.001*
Kontüzyon ve sildenafil 5 mg/kg	<0.001*	0.048*	0.014*	<0.001*	<0.001*	0.001*
Sildenafil 1 mg/kg ve sildenafil 5 mg/kg	0.051	0.969	0.681	0.469	0.940	0.880

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa; IL-6: İnterlökin-6; PK: Protein karbonil; KAT: Katalaz; SOD: Süperoksit dismutaz; MDA: Malondialdehit; * İstatistiksel olarak anlamlı.

Yıldırım ve ark.,^[14] ve de Visser ve ark.^[15] gibi birçok yazar tarafından da bildirilmiştir.

Fosfodiesteraz-5 enzim inhibitörü olan sildenafil sitratın iskemiyin her basamağında rol alan kalsiyum üzerine etkili olduğu bilinmektedir.^[16] Sildenafil sitrat hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP)'i artırır, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu azaltarak ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü sağlayan proteazların aktive olmasını engeller. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri cGMP'ye bağlanma bölgesinde PDE-5 ile kompetitif inhibisyon için yarışır. Sildenafil sitrat periferik arter ve venlerde dilatasyon yapmaktadır. Buna ek olarak in vivo ortamda plateletlerin trombus oluşturma yeteneğini inhibe ettiği gösterilmiştir.^[6] Sildenafil sitratın, endotelial nitrik oksit (NO)'i artırdığı bilinmektedir. Nitrik oksit bilinen en potent vazodilatör maddedir ve bu şekilde de vazodilatasyona katkı sağlayabilir. Fosfodiesteraz-5 enziminin belirlenmiş 11 alt tipi vardır. Fosfodiesteraz-5'in korpus kavernosum, trombositler, vasküler ve visseral düz kas hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir.^[4] Fosfodiesteraz-7 ve 8 siklik adenozin monofosfat (cAMP)'a özgü iken, PDE-5-6-9 cGMP'ye özgüdür. Fosfodiesteraz-1-2-3-10-11 enzimleri her iki moleküle de bağlanabilmektedir.^[17]

Sildenafilin primer etkisi vasküler dilatasyondur. Vasküler dilatasyonun kontüzyonu nasıl etkileyeceği bu

çalışmada araştırılmadı. Teorik olarak kontüzyona bağlı vazokonstriksiyonu gidermesi, şant etkisini azaltması ve perfüzyonu iyileştirmesi beklenebilir ancak diğer taraftan kontüzyona bağlı interstisyel hemoraji ve ödemi artırma ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Böyle bir etki klinik durumu daha da ağırlaştırabilir. Ayrıca sildenafilin antiinflamatuvar ve antioksidatif etkilerinin kliniğe nasıl yansıtacağı bilinmemektedir. Bu konuların aydınlatılması için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Deney hayvanlarında birçok akciğer kontüzyon modeli tanımlanmıştır. Raghavendran ve ark.nın^[11] sıçanlarda tanımladığı akciğer kontüzyon modeli günümüzde bu tür çalışmalarda sıkça kullanılan ve kabul gören basit ve ucuz bir yöntemdir. Biz de daha kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğu için sıçan modelini tercih ettik.

Çalışmamızda sıçanlarda oksijenasyon ve kan gazı değerlerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı bir durumdur. Akciğer kontüzyonlu sıçanlarda sildenafil uygulaması sonrasında bazı inflamatuvar ve oksidatif parametrelerin iyileşmesinin yanı sıra akciğer fizyolojisine ait parametrelerde de iyileşme olup olmadığının gösterilebileceği daha ileri çalışmaların sildenafilin etkinliği hakkında daha sağlıklı bilgi vereceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, sildenafil akciğer kontüzyonu sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonu ve oksidatif

Tablo 3. Akciğer dokusu oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası post hoc ikili karşılaştırmalara ait p değerleri

	PK	KAT	SOD	MDA
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Kontrol ve kontüzyon	0.024*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
Kontrol ve sildenafil 1 mg/kg	0.399	0.519	<0.001*	0.003*
Kontrol ve sildenafil 5 mg/kg	0.074	0.851	<0.001*	0.121
Kontüzyon ve sildenafil 1 mg/kg	0.473	<0.001*	0.039*	0.740
Kontüzyon ve sildenafil 5 mg/kg	0.958	0.010*	<0.001*	0.064
Sildenafil 1 mg/kg ve sildenafil 5 mg/kg	0.774	0.938	0.203	0.398

PK: Protein karbonil; KAT: Katalaz; SOD: süperoksit dismutaz; MDA: Malondialdehit; *: İstatistiksel olarak anlamlı.

stresi azaltmaktadır. Beş mg/kg dozda uygulanan sildenafil, 1 mg/kg doza kıyasla daha fazla parametrede düzleme sağlamla birlikte dozlar arasındaki etki istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Raghavendran K, Davidson BA, Helinski JD, Marschke CJ, Manderscheid P, Woytash JA, et al. A rat model for isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma. *Anesth Analg* 2005;101:1482-9.
2. Boyd AD, Glassman LR. Trauma to the lung. *Chest Surg Clin N Am* 1997;7:263-84.
3. Raghavendran K, Davidson BA, Hutson AD, Helinski JD, Nodzo SR, Notter RH, et al. Predictive modeling and inflammatory biomarkers in rats with lung contusion and gastric aspiration. *J Trauma* 2009;67:1182-90.
4. Qiu Y, Kraft P, Lombardi E, Clancy J. Rabbit corpus cavernosum smooth muscle shows a different phosphodiesterase profile than human corpus cavernosum. *J Urol* 2000;164:882-6.
5. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-8.
6. Li Z, Xi X, Gu M, Feil R, Ye RD, Eigenthaler M, et al. A stimulatory role for cGMP-dependent protein kinase in platelet activation. *Cell* 2003;112:77-86.
7. Iseri SO, Ersoy Y, Ercan F, Yuksel M, Atukeren P, Gumustas K, et al. The effect of sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, on acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1142-8.
8. Perk H, Armagan A, Naziroğlu M, Soyupek S, Hoscan MB, Sütcü R, et al. Sildenafil citrate as a phosphodiesterase inhibitor has an antioxidant effect in the blood of men. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:635-40.
9. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990;186:464-78.
10. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
11. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
12. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990;186:407-21.
13. Milara J, Juan G, Ortiz JL, Guijarro R, Losada M, Serrano A, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary endothelial dysfunction is partially suppressed by sildenafil. *Eur J Pharm Sci* 2010;39:363-72.
14. Yildirim A, Ersoy Y, Ercan F, Atukeren P, Gumustas K, Uslu U, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition by sildenafil citrate in a rat model of bleomycin-induced lung fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:215-21.
15. de Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, Boersma H, van der Laarse A, Wagenaar GT. Sildenafil attenuates pulmonary inflammation and fibrin deposition, mortality and right ventricular hypertrophy in neonatal hyperoxic lung injury. *Respir Res* 2009;10:30.
16. Rodríguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, Quiroz Y, Espinoza F, Pons H, et al. Early treatment with cGMP phosphodiesterase inhibitor ameliorates progression of renal damage. *Kidney Int* 2005;68:2131-42.
17. Rotella DP. Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:674-82.