

175566

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PORTAL VENÖZ BASINCIN NORMAL VE SİROTİK SIÇANLARDA İNCELENMESİ

Farmakoloji Programı
Doktora Tezi

Dr. Oğuz Akbaş

Ankara - 1985

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PORTAL VENÖZ BASINCI
NORMAL VE SİROTİK SIÇANLARDA
İNCELENMESİ

Farmakoloji Programı

Doktora Tezi

Dr. Oğuz Akbaş

Rehber Öğretim Üyesi : Doç.Dr. Rüştü Onur

ANKARA - 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R :

Bölüm I	: GİRİŞ	1
II	: GENEL BİLGİLER	3
III	: ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
VI	: BULGULAR	23
V	: TARTIŞMA	47
VI	: ÖZET	60
VII	: KAYNAKLAR	61

I - G İ R İ Ő :

Karaciğer sirozu ve siroza bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar günümüzde sık karşılaşılan bir mortalite nedenidir. Özellikle batı toplumlarında günlük alkol tüketiminin giderek artışı alkolik siroz ve komplikasyonlarını sürekli gündemde tutmaktadır.

Siroz ve portal hipertansiyonun en önemli komplikasyonu özofagus varislerinin kanamasıdır. Normalde 8-10 cm H₂O düzeyindeki portal basıncın 20 cm H₂O düzeyine çıkması klinik açıdan anlamlı kabul edilir (Moreno ve diğ., 1967).

Portal venöz akımın önünde zamanla ortaya çıkan fiziksel engel nedeniyle barsak dolaşımında birikmeye başlayan venöz kan artan basınç gradiyentine bağlı olarak özofagusta submukozal venlerin genişlemesine neden olur. Porto-sistemik şantların mukozanın hemen altında yerleşmiş olmaları kolayca kanamaları sonucunu doğurur. Bir kez kanama oluştuğunda ise vakaların 1/3'ü hastahanedeyken ölür, 1/3'ü 6 hafta içinde yeniden kanar, diğer 1/3' ü ise ancak bir yıl yaşayabilir (Hayes ve Bouchier, 1984).

Lebrec ve grubunun propranololün kontrollü deneyler sonucunda özofagus varislerinin "yeniden kanamasını" engellediğini bildirmeleri (Lebrec ve diğ., 1981 a,b) bu alana

yeni bir tedavi yaklaşımı getirmiştir.

Oysa, "portal basıncın sürekli ilaç tedavisiyle sürekli düşük tutulabilmesi" nin mekanizmaları tam anlamıyla açık değildir. Propranolol 'un sistemik kan basıncı ve kalp atım hacmi üzerindeki bilinen etkilerini göz önüne alarak kurgulanan bu tez çalışması , temelde fizyopatolojik mekanizmaları gözden geçirmeye yöneliktir.

II - GENEL BİLGİLER :

II.1. Karaciğer perfüzyonu

Çok çeşitli metabolik fonksiyonların merkezi olan karaciğerin dolaşımı üçlü bir damarlanma sistemi nedeniyle karmaşık bir dolaşım sistemidir. Son 10 yıl içinde şimdiye dek klasik olarak kabul edilen bazı bilgilerin yapılan araştırmalarla değiştirilmesi bu karmaşık dolaşım sisteminin özellikleri ile sıkı sıkıya bağıntılı gözükmektedir:

Karaciğer dolaşımı üç ana damar yatağı ile ilişki gösterir:

- a) Hepatik arter: Aorta abdominalis'den ayrılan hepatic arter karaciğerin arteriyel kanını taşır, bu arterin direnci karaciğerin arteriyel perfüzyonunu belirler.
- b) Portal ven: Dalak, mide ve barsakların yani tüm splanchnik alanın venöz kanını karaciğere taşır, bu venin direnci, splanchnik damar yatağının direnci ile birlikte venöz perfüzyonu belirler.
- c) Hepatik ven: Karaciğerin tüm venöz kanını vena cava inferior'a ileten damar yatağıdır (Richardson ve Withrington, 1982).

Karaciğer içi vasküler yatakların dolaşıma katkıları ise önemli bir araştırma konusudur, böyle bir intrinsek vazoregülasyonun varlığı kedi, köpek ve tavşan gibi deney hayvanlarında

araştırılmış fakat varlığı kanıtlanamamıştır (Hanson ve Johnson, 1966 ; Norris ve diğ., 1979).

Bu açıdan, bugünkü bilgilerimize göre karaciğer dolaşımı arteriyel ve portal venöz yatakların hem basınç hemde akım açısından karşılıklı etkileşmelerinin fizyolojik sonucudur. Hanson ve Johnson (1966) ve Richardson ve Withrington (1978) köpekte bu iki yataktan birisinin akımının tümüyle kapatılmasının diğer yatakta damar direncini % 20 oranında düşürdüğünü göstermişlerdir. Öte yandan aynı çalışmaların sonuçları in situ otoperfüzyon deneylerinde perfüzyon basıncının arteriyel yataktaki ortalama normal basınç değeri olan 115 mm Hg den % 10 oranında yükseltilmesinin portal vasküler dirençte % 2.4 oranında artmaya neden olduğunu göstermiştir. Portal vasküler direncin yükseltilmesinin doğal sonucu ise portal basıncın artmasıdır. Portal venöz perfüzyon basıncının ise normal kontrol değeri olan 5.3 mm Hg'den % 10 oranında yükseltilmesi hepatik arteriyel direncin % 3.6 oranında artmasıyla sonuçlanmaktadır.

Günümüzde hepatik arterin kısmen oklüzyonu ile portal hipertansiyon tedavisi cerrahi olarak yapılmakta ve azalmış hepatik arteriyel perfüzyona rağmen bu operasyon genellikle olumlu prognozla sonuçlanmaktadır (Kim ve diğ., 1973).

Karaciğer dolaşımını belirleyen bu iki damar yatağının karşılıklı fizyolojik etkileşmesi sonucu, her iki yataktan birisine verilen bir vazoaaktif madde diğer yatağa geçer. Nitekim köpekte yapılan bir çalışmada portal yatak içine verilen isoproterenolün portal yatağa doğrudan etkisi olmaksızın arteriyel yatakta damar direncini düşürdüğü ve bu etkinin isoproterenolün aynı konsantrasyonda arter içine verilmiş gibi etki yaptığı gösterilmiştir (Richardson ve Withrington, 1978).

Karaciğer kan akımının düzenlenmesinde ise çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır:

Örneğin, barsaklarda postprandiyel hiperemi oluşması portal venöz ve total karaciğer kan akımını artırmaktadır (Granger ve diğ., 1980). Artmış karaciğer akımı iki olası mekanizmayla açıklanmaktadır: Ya hepatositlerin artan oksijen gereksinimleri direkt bir vasküler reaksiyona neden olmaktadır ya da gastrointestinal sistemden salıverilen bir madde portal ven üzerinden hepatik arteriyel vazodilatasyona dolayısıyla artmış karaciğer akımına neden olmaktadır (Richardson ve Withrington, 1978).

Karaciğerde metabolizma hızının artması veya hepatik enzimlerin indüksiyonu hepatik kan akımını artıran faktörlerdendir. Bunun en tipik örneği barbituratlardır ki, hem karaciğer kitlesini hem de karaciğer total kan akımını artırmaktadırlar (Nies ve diğ., 1976).

Genelde hepatik aktivitenin artışı karaciğerin total kan akımının artışıyla birlikte, ama karaciğer kan akımının artmasına arteriyel ve venöz yatakların katkılarının oranı bilinmemektedir. Bugün için bilinen, her iki yatağın birbiriyle olan sıkı fiziksel ilişkisidir. Portal akımın azalması hepatik arteriyel yatağın akımının artmasıyla sonuçlanır (Richardson ve Withrington, 1978).

Ekstresek vazoregülasyon karaciğer kan akımının düzenlenmesinde önemli bir faktördür. Köpekte yapılan çalışmalarda periarteriyel sinirlerin uyarılması hepatik arteriyel ve portal venöz alanda akım direncinin artması, total karaciğer kan akımının ise azalmasıyla sonuçlanır (Greenway ve Oshiro, 1972). Ama aynı araştırmacıların kedilerde uyguladığı periarteriyel stimülasyonun sonucunda

hepatik arteriyel yatağın bir süre sonra "otoregülasyon kaçıışı" gösterdiğini ortaya koymuştur (Greenway ve diğ., 1967).

Deney hayvanlarında karaciğer, iç yapısındaki damarlanmanın özelliğine bağlı olarak önemli bir total kan deposu görevi görmektedir. Karaciğer içi damarların presinüzoidal sfinkterlerinin karaciğer içi kan dolaşımını düzenlediği sıçanlarda gösterilmiştir (Koo ve Liang, 1979). Bu çalışmada sıçan karaciğer mikrosirkülasyonunun transilluminyasyon tekniği kullanılarak direkt in vivo incelemesi yapılmış ve karaciğer sinüzoidlerinin portal ve hepatik venler arasında "seriler ve paraleller" şeklinde sıralanmış bir şebeke halinde oldukları ve karaciğer mikrosirkülasyonunun hemodinamik değişimleri sırasında bu sinüzoidlerin açılıp kapanarak perfüzyona katkıda buldukları bildirilmiştir. Koo ve Liang (1977), bir başka araştırmalarında deneysel hemoraji oluşturdukları sıçanlarda perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak çok sayıda sinüzoidin perfüzyona kapandığını göstermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar karaciğer sinüzoidlerini kapayan sistemin noradrenaline duyarlı α -reseptörler üzerinden çalıştığını ve bu reseptörlerin aktivasyonu sonucu karaciğer sinüzoidlerinin büzüldüklerini göstermişlerdir (Koo ve diğ., 1977).

Barsak dolaşımını karaciğer dolaşımına etki eden faktörlerden biridir. Portal venin splanknik yatağın venöz dönüş yolu olduğu ve bu venöz kanın karaciğerden perfüzyona katkıda bulunan bir unsur olarak geçtiği düşünülürse barsak dolaşımının, bir başka deyişle barsağa gelen arteriyel kan akımının önemi ortaya çıkmaktadır. Superior mezenterik arter yoluyla barsağa gelen arteriyel kan, barsak mukozasında villuslar içindeki kapiller ağlarından geçerek superior mezenterik ven aracılığı ile vena portaya döktülür. Mukozal düzeyde arterio-venöz anastomozlar

vardır fakat barsak submukoza ve müsküler tabakalarında direkt arterio-venöz anastomoz varlığı Şimdiye dek gösterilememiŐtir (Granger ve diğ., 1980).

Karaciğerden geçen kan akımının barsak dolaŐımıyla olan sıklı bağlantısı nedeniyle, bu dolaşıma eksojen olarak verilen çeşitli maddelerin etkilerinin incelenmesi karaciğer hemodinamiği açısından önemlidir.

Bu çalışmada kullandığımız çeşitli vazoaaktif ajanların barsak dolaşımı üzerine etkileri Őöyle zetlenebilir:

Noradrenalin ve fenilefrin kedi ve köpeklerde i.v. verildiklerinde barsak damar direncinde artışa neden olmakta, bu etki barsak kan akımında azalma ile sonuçlanmaktadır (Aviado, 1959; Greenway ve Lawson, 1966).

Isoproterenol sıĝanlarda i.v. enjeksiyon sonucunda barsak damarlarında vazodilatasyona ve barsak kan akımında artışa neden olmaktadır (Furness ve Marshall, 1972). Dopamin de köpekte i.v. verildiğinde barsak damarlarında vazodilatasyon oluŐurmaktadır (Goldberg, 1972). Histamin ve serotonin kedilerde i.v. uygulandıklarında barsak damarlarında vazodilatasyon oluŐurmakta ve barsak kan akımını artırmaktadırlar (Biber ve diğ., 1973).

II.2. Karaciğer dolaşımı üzerine katekolaminler ve diğer bazı agonistlerin etkileri:

Karaciğer perfüzyonunun önemli belirleyici öğeleri olan hepatic arteriyel ve portal venöz yatak üzerinde çeşitli vazoaaktif ajanların etkileri genellikle kedi ve köpeklerde gerçekleŐtirilmiŐ otoperfüzyon deneylerinde incelenmiştir. Her iki yatağın karşılıklı fiziksel etkileŐmeleri, organ perfüzyon deneylerinde "bir yatağın eksik perfüzyonunu diğer yatağın kapatmaya çalışması" olarak değerlendirilmektedir (Greenway ve Oshiro, 1972).

Çalışmamızda kullandığımız çeşitli vazoaaktif ajanların etkileri köpeklerde otoperfüzyon deneyleri ile incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları da şu şekilde özetlenebilir:

Noradrenalin: Hepatik arter ve portal venden eş zamanlı olarak in situ otoperfüze edilen köpek karaciğerinde noradrenalin (0.001-100 µg) hepatic arter içine verildiğinde hepatic arteriyel direnci artırarak arteriyel kan akımını azaltmaktadır. Portal ven içine verilen noradrenalin (20 µg/kg) ise sistemik kan basıncı ve portal venöz basıncı anlamlı biçimde yükseltmektedir. Bu cevaplar 500 µg/kg dozunda fentolamin ile bloke edilmektedir (Richardson ve Withrington, 1976 ve 1977).

Fenilefrin: Hepatik arter içine verilen fenilefrin, 1 µg'ın üzerindeki dozlarında hepatic arteriyel direnci artırmakta ve buna bağlı olarak hepatic arteriyel kan akımını azaltmaktadır. Bu etkiden önce çok kısa süreli hepatic arteriyel akım artışı gözlenmiştir. Fenilefrinin bu iki fazlı etkisi fentolaminle (500 µg/kg) önlenmektedir (Richardson ve Withrington, 1977).

Isoproterenol: Hepatik arter içine verilen isoproterenol (10 ng-50 µg) hepatic arteriyel yatakta yavaş gelişen ve uzun süren vazodilatasyona neden olarak hepatic arteriyel kan akımını artırmakta, bu etki propranolol (250 µg/kg) ile bloke edilmektedir (Richardson ve Withrington, 1977).

Histamin: Hepatik arter içine verilen histamin (1 µg-1 mg) hepatic arteriyel direnci azaltarak hepatic arteriyel kan akımının artmasına neden olmakta, aynı dozlarda intraportal enjeksiyonu ise sistemik kan basıncında ortaya çıkardığı küçük düşmenin yanısıra hepatic portal venöz basıncı anlamlı biçimde yükseltmektedir.

Bu cevaplar mepiramin (2.5×10^{-6} mol/kg) ile engellenmektedir (Richardson ve Withrington, 1976 ve 1977).

Histaminin bu etkisinin portal damarlarda ortaya çıkan vazokonstriksiyona mı bağlı olduğu, yoksa Greenway ve Oshiro'nun (1972) ileri sürdükleri gibi köpeklerde hepatik vende histamine duyarlı sfinkterin histamin ile konstriksiyonu sonucu, karaciğerde ortaya çıkan venöz birikmeye mi bağlı olduğu sorusuna henüz bir açıklama getirilememiştir.

Serotonin: Serotonin gastrointestinal sistemden portal vene salınan bir endojen madde olmakla birlikte, köpekte gerçekleştirilen deneylerde etkisinin güçlü olmadığı gösterilmiştir. Serotonin (500 ng - 500 µg) intraarteriyel veya intraportal enjeksiyonda edildiğinde zayıf ama uzun süreli hepatik arteriyel vazokonstriksiyona neden olmakta, bu da portal alanda vazodilatasyon ile sonuçlanmaktadır (Richardson ve Withrington, 1977).

Dopamin : Dopamin (2 µg/kg/dakika) süperior mezenterik arter içine infüzyonla verildiğinde bu damar yatağında kısa süreli bir vazokonstriksiyona neden olmakta, bu da akım azalmasıyla sonuçlanmaktadır. İnfüzyonun sürdürülmesi durumunda ise uzun süreli bir akım artışı (kontrolün % 200'ü) bu azalmayı izlemektedir. Öte yandan bu infüzyon portal venöz akımda % 70 oranında, portal basınçta ise 3 mm Hg düzeyinde artışa neden olmuştur. Dopamin, hepatik arter veya portal ven içine verildiğinde ise hepatik arteriyel akımda kontrolün % 45'i kadar bir akım azalması ortaya çıkmıştır. Bu etkiler propranolol (1 mg, i.a.) ile değişmemiştir. Fenoksibenzamin ise (1 mg, i.a.) dopaminin mezenterik ven içine infüzyonunu sonucu hemen ortaya çıkan vazokonstriksiyonu ortadan kaldırmış, ama bunu izleyen

uzun süreli vazodilatasyon cevabını değiştirmemiştir. Dopaminin sistemik verilmesi ise (2.5 µg/kg/dakika) sistemik arteriyel basınçta artmaya neden olmuş, süperior mezenterik arter akımını artırırken hepatik arteriyel akımı azaltmıştır (Hirsch, Ayabe ve Glick, 1976).

II.3. Siroz ve karaciğer dolaşımı

Siroz, karaciğer hücre sel yapısının fibrozisle değişmesiyle sonuçlanan ve karaciğer sinüzoidlerinin normal yapılarını kaybetmeleriyle karakterize kronik gidişli bir hastalıktır. Sinüzoidlerin fibrozis sonucu normal yapılarını kaybetmeleri karaciğer hemodinamiğinin değişmesine, bu da zaman içinde tüm gastrointestinal yapıların hemodinamiğinin bozulmasına neden olur. Ortaya çıkan hemodinamik değişimlerin fizyopatolojisine tam olarak bir açıklık henüz getirilememiştir.

Karaciğer sirozunda en önemli hemodinamik değişiklik portal basıncın yükselmesidir. Bu basıncın sirozun ilerlemesiyle paralel olarak yükselmesi ve yüksek kalması iki farklı hipotezle açıklanmaktadır:

- 1) Geriye akım teorisi
- 2) İleriye akım teorisi

Geriye akım teorisi portal basıncın yükselmesi ve yüksek kalmasını açıklayan "klasik" görüştür. En önemli deneysel desteğini portokaval anastomoz ameliyatına alınacak 138 hastada ameliyat öncesi ve sonrası dönemde elektromanyetik olarak portal venöz akımın ölçüldüğü klinik bir çalışmadan (Moreno ve diğ., 1967) alan geriye akım teorisi,

portal basıncın yükselmesinin ve yüksek kalmasının karaciğerde akıma engel olan yapısal değişikliğin şiddetiyle doğru orantılı olduğunu ileri sürmektedir. Bu çalışma ayrıca portal ven akımına direncin artışıyla beraber, splanknik yatağa gelen kan akımının azaldığını iddia etmektedir.

İleriye akım teorisinin temelini oluşturan deneysel bulgular ise sıçanlar üzerinde geliştirilen portal hipertansiyon modellerinde elde edilmiştir ve teoriyi güçlendiren önemli kanıtlar ortaya konulmuştur.

Teorinin temelini kronik portal hipertansiyonda, portal venöz akımı belirleyen sisteme gelen kan akımının arttığını gösteren deneysel bulgular oluşturur (Vorobioff ve diğ., 1984). Chojkier ve Groszmann'ın (1981) 15 μ m'lik γ -işaretli radyoaktif mikroküreler kullanarak splanknik alanın kan akımını ölçme metodu geliştirmelerinden sonra portal ven ligasyonu veya siroza bağlı olarak oluşan portal hipertansiyonda:

- a) portal basıncın kontrolün çok üstünde yüksek değerler gösterdiği,
- b) porto-sistemik şantların portal alandaki venöz kanı % 90-98 oranında karaciğere uğramaksızın santral venöz sisteme taşıdığı,
- c) splanknik alanda zamanla ortaya çıkan yaygın vazodilatasyon nedeniyle splanknik alana arteriyel akımın ve buna bağlı olarak portal venöz akımın arttığı,
- d) hepatik arteriyel akımın arttığı,
- e) total hepatik kan akımında ise yarı yarıya azalma olduğu ortaya konmuştur (Groszmann ve diğ., 1982, Vorobioff ve diğ., 1983, Vorobioff ve diğ., 1984, Lebrec ve Blanchet, 1985).

Köpekte dimetilnitrozamin ile oluşturulmuş siroz sonucu ortaya çıkan intrahepatik tip portal hipertansiyon modelinde yapılmış bir çalışmada da splanknik arteriyel akımın anlamlı bir biçimde artmış olduğu gösterilmiştir (Moritz ve diğ., 1973).

Portosistemik şantların % 90-98 oranında venöz kanı karaciğere uğramadan taşımalarına karşın portal basıncın yüksek kalması ileriye akım teorisinin veya " hiperdinamik dolaşımın " en önemli deneysel bulgusudur.

İnsanlarda, hepatik siroz vakalarında kalp atım hacminin yüksek oluşu ve periferik damar direncinin düşük bulunması (Murray ve diğ., 1958) ve portal venöz kanın oksijen doygunluğunun yüksek oluşu (Smythe ve diğ., 1951) ileriye akım teorisinin önemli desteklerini oluşturmaktadır.

II. 4. Portal venin karaciğer hemodinamiği üzerine olası etkileri:

Bölgesel kan akımları üzerine o bölgedeki damar yapılarının tonus ve çapları önemli etki yapar ve damarların tonus ve çapları vazomotor sinirler, lokal faktörler ve dolaşımdaki vazoaaktif hormonlar tarafından belirlenir (Mellander ve Johansson, 1968).

Periferik dolaşım sisteminde yapılan mikroskopik incelemeler, özellikle distal dolaşım alanlarında ven ve arterlerin spontan, senkronize kasılmalar gösterdiğini ortaya koymuştur (Ljung, 1970).

Vena porta intima, media ve adventisya olmak üzere üç tabakalı bir vendir ve en önemli özelliği iki farklı kas tabakası içeren mediadır. Medianın lümene bakan yüzünde 15 µm kalınlığında sirküler bir kas tabakası, 60 µm kalınlığındaki dış tabakada ise longitudinal kas tabakası yer almıştır. Media içinde yerleşmiş kas hücrelerinin

membranları "neksus" adı verilen birleşme noktaları aracılığı ile birbirine bağlanmıştır. Neksuslar herhangi bir odaktan çıkan aksiyon potansiyellerinin kas boyunca hızla yayılmasını sağlayan düşük dirençli birleşme noktaları olarak tanımlanmaktadır (Johansson ve diğ., 1970). Bu özelliği ile Bozler'in sınıflandırmasına göre "tek üniteli tip" düz kaslar grubuna sokulmaktadır (Bozler, 1948).

Vena porta tüm splanknik yataktan karaciğere venöz kanı taşıyan geniş çaplı bir vendir . Vena porta in vitro ve in vivo koşullarda ritmik aktivite göstermektedir. İn vitro koşullarda dakikada 3-8 kez fazik kasılmalar gösteren vena portanın bu özelliğini Funaki ve Bohr (1964) ilk kez göstermişlerdir.

Eş zamanlı elektrofizyolojik kayıtlarda kademeli bir depolarizasyon sonucu ortaya çıkan aksiyon potansiyelleriyle birlikte oluşan fazik kasılmalar adrenerjik nöron blokajı, atropin ve adrenerjik reseptör blokajından (Johansson ve Ljung, 1967), kronik denervasyon ve otonom sinir liflerinde iletim bozan konsantrasyonlarda lokal anestezikler (Johansson ve diğ., 1970) ve tetrodotoksinden etkilenmemektedir (Holman ve diğ., 1968).

Vena porta şeritleri aktivasyon dönemleri arasında tam bir elektriksel ve mekanik inaktivasyon gösterir. Dokudaki adrenerjik sinirlerin elektrik akımıyla uyarılması sonucu ortaya çıkan efektör cevap ise eksojen olarak banyoya eklenen noradrenaline dokunun verdiği cevaba benzer. Falck ve Hillarp tekniğiyle , medianın iki kas tabakası arasında yer aldığı ve kas tabakaları içine dek ilerlediği gösterilen adrenerjik varikozitelerden salıverilen noradrenalin kavşak sonrası α -adrenerjik reseptörleri etkileyerek kasılma oluşturur (Ljung, 1970).

Spontan aktivite üzerine iyonik ortamın ve parsiyel O_2 basıncının önemli etkileri söz konusudur. Ekstraselüler Ca^{++} konsantrasyonu 0.4 mM 'in altına düşünce kaybolan spontan aktivite, 2.5 mM düzeyinde ise en güçlü şekilde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca Ca^{++} 'suz ortamda izole vena porta şeritleri eksojen maddelere cevap vermezler. Mg^{++} ise 10 mM ve üzerindeki konsantrasyonlarda spontan aktiviteyi durdurmaktadır. K^+ ise $6-128 \text{ mM}$ konsantrasyonları arasında giderek artan depolarizasyona bağlı olarak kontraktürle sonuçlanan kasılmalara neden olmaktadır (Axelsson ve diğ., 1967, Hellstrand ve diğ., 1972, Sutter, 1976, Sigurdsson ve Uvelius, 1977). Parsiyel O_2 basıncının 10 mm Hg düzeyine düşmesi ise spontan aktivitenin ortaya çıkış sıklığını artırmakta, fakat kasılma amplitüdlerini çok belirgin şekilde azaltmaktadır (Sigurdsson ve Grampp, 1981).

İzole vena porta şeritleri üzerinde vazoaaktif ajanların etkileri sıçan, tavşan ve kobay portal venleri kullanılarak saptanmıştır. Bu preparatta noradrenalin, adrenalin, fenilefrin, α -metil-noradrenalin, asetilkolin, histamin, serotonin fazik spontan kasılmaların sıklığını artırmakta ve kasılmaya neden olmaktadır. Anjiyotensin kasılmasına önemli ölçüde taşıflaksi gelişmektedir. Öte yandan isoproterenol ve vazopressin spontan aktiviteyi ortadan kaldırmakta ve önceden ortama yüksek K^+ eklenerek kasılmış izole şeritleri gevşetmektedir (Sutter, 1965, Hughes ve Vane, 1967, Axelsson ve diğ., 1967, Cook ve Macleod, 1978, Digges ve Summers, 1983).

Portal hipertansiyon veya sistemik arteriyel hipertansiyon sonucunda vena porta veya diğer damar yapılarında ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler üzerinde sınırlı sayıda ve çelişkili sonuçlar getiren araştırmalar söz konusudur.

Herhangi bir damar yatağında basınç yükünün uzun süreli artışı sonucunda ortaya çıkan hipertrofinin bir tür yapısal uyum cevabı olduğu ve bu damar yataklarından elde edilen izole damar şeritlerinin vazoaaktif ajanlara kontrollerine oranla farklı cevap verdikleri ileri sürülmüştür (Johansson, 1974, Bohr, 1974).

Johansson (1976) portal venleri kısmen bağlanarak portal akımın 2/3 oranında azaltıldığı sıçanlarda, portal basıncın operasyondan 3 gün sonra yükseldiğini, bağlama işleminden bir hafta sonra çıkarılan portal venlerin belirgin hipertrofi gösterdiğini, bu izole damar şeritlerinin spontan fazik kasılmalarının frekansının anlamlı biçimde azaldığını ve izole portal ven şeritlerinin eksojen noradrenaline verdikleri cevabın ED_{50} 'sinin 4×10^{-7} 'den 6.9×10^{-7} 'ye değiştiğini göstermiştir.

Öte yandan Sutter ve Ljung (1977) ise spontan hipertansif sıçanlardan alınan vena porta şeritlerinin spontan aktivitelerinin frekansının değişmediğini, fakat noradrenalin ve asetilkoline verdikleri cevapların kontrol normotensif sıçanların vena portalarına oranla anlamlı biçimde yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada spontan hipertansif ve normal kontrol sıçanlardan alınan aorta şeritlerini ise agonistlere cevap verirlilikleri açısından farklı bulmuşlardır.

Spontan hipertansif sıçanların vena porta şeritlerinde noradrenerjik aşırımı inceleyen bir başka çalışmada ise (Westfall ve diğ., 1984) hipertansif sıçanlardan çıkarılmış vena porta şeritlerinin kontrollara oranla daha yüksek istirahat gerilimi oluşturdukları ve artmış ritmik aktivite

gösterdikleri ileri sürülmüştür.

Kronik portal stenoz sonucu oluşan portal hipertansiyon modelinde kan ile otoperfüze edilen barsak damarlarında vasküler reaktiviteyi inceleyen diğer bir çalışmada ise (Kiel ve diğ., 1985), bu damar yatağında noradrenaline duyarlılığın portal hipertansif sıçanlarda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın iki amacı vardır:

- 1) Normal kontrol sıçanlardan ve deneysel siroz yöntemi ile portal hipertansiyon oluşturulmuş sıçanlardan çıkarılmış vena porta şeritlerinin mekanik aktivitelerinin ve çeşitli farmakolojik ajanlara reaktivitelerinin karşılaştırılması
- 2) Karaciğer hemodinamiği üzerine aynı ajanların etkilerinin incelenmesi ve sirotik ile normal sıçanlarda ortaya çıkan hemodinamik değişimlerin karşılaştırılması.

III - ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER :

Bu çalışmada 150-400 g ağırlığında erkek, beyaz sıçanlar kullanıldı. Bir grup hayvan normal kontrol olarak ayrılırken diğer bir grup hayvan ise deneysel siroz oluşturmak amacıyla ayrı bir tedaviye tabi tutuldular.

III. 1. Deneysel siroz oluşturulması:

Deneysel siroz, Chatamra ve Proctor'un (1981 ve 1983) önerdikleri yöntemin temel özellikleri korunarak, kronik siroz oluşturmak amacıyla değiştirilerek CCl_4 ve fenobarbital kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde fenobarbital, CCl_4 'ün sitokrom P 450' ye bağlanmasını kolaylaştırır. CCl_4 ise serbest radikaller ve peroksitler oluşturarak karaciğer harabiyetine neden olur. Enzim indükleyici olarak kullanılan fenobarbital siroz oluşturulacak gruba 350 mg/l , kontrol grubuna ise 200 mg/ l olacak şekilde içme suyu içine karıştırılarak verildi. Her sıçanın 24 saatte ortalama 10 ml fenobarbitalli su tükettiği hesaplandı. Deney hayvanları laboratuvarından 150 g ağırlığında iken alınan hayvanlara fenobarbital karıştırılmış su vermeye başlandıktan 14 gün sonra siroz oluşturulacak gruba ilk doz CCl_4 uygulandı. Zeytinyağı ile karıştırılan

CCl_4 (% 50, v/v), 5 hafta süreyle haftada bir kez 0.1 ml/100 g i.p. verildi. İkinci 5 hafta boyunca ise aynı dilüsyondaki CCl_4 0.3 ml/100 g dozunda i.p. enjekte edildi. Üçüncü 5 haftalık dönemde ise daha yüksek konsantrasyonda CCl_4 içeren bir solüsyon (% 80 , v/v) 0.3 ml/100 g dozunda i.p. verildi.

15 haftalık enjeksiyon döneminden sonra beşer hayvanlık kafeslerden rastgele seçilen üç sıçan öldürülerek karaciğerleri histopatolojik olarak değerlendirildi ve bu süre sonunda sıçanlarda siroz oluştuğu saptandı. Patolojik değerlendirmeler hematoksilin-eozin ile boyanmış preparatlarda Doç.Dr. Aytaç Gököz tarafından yapıldı.

15 haftalık ilk dönemden sonra fenobarbitalli su içmeye devam eden sıçanlara karaciğer rejenerasyonunu engellemek, oluşan fibrozisi yaygınlaştırmak ve uzun dönemde kronik sirozlu hayvanlar oluşturmak amacıyla her hafta CCl_4 solutuldu. Çeker ocak altına yerleştirilen solutma odacığı tahtadan, sürgü kapaklı ve hava sızdırabilir özelliklerde yaptırıldı. Bir solunum pompası aracılığı ile (Harvard , Model 607) birbirine ve pompaya bağlı iki serum şişesi içine konan CCl_4 ' ün gaz şeklinde solutma odacığı içine verilmesi sağlandı. Aynı gruptan 5 sıçanın yerleştirildiği odacığa CCl_4 gazı 5 dakika süreyle 0.5 l/dakika olacak şekilde verildi.

DeneySEL siroz oluşturulmuş sıçanlar deney sonunda otopsiye alındılar ve otopsi sırasında periton içi serbest asit miktarı ölçüldü, karaciğer, dalak ve testisler çıkarıldı. Özofagus varislerinin varlığı araştırıldı, belirgin biçimde gözle görülebilen özofagus varisleri karaciğer, dalak ve testislerle birlikte % 10' luk formalin solüsyonunda tespit edildi. Normal kontrol

grubu ile yapılacak karşılaştırma için aynı işlemler kontrol grubuna da uygulandı ve formol tespiti öncesinde bu dokular dikkatli bir biçimde çevre dokulardan temizlenerek tartıldı ve boyutları ölçüldü. Histopatolojik tanı için doku örnekleri formalin tespitinden sonra kesit yapılarak parafin bloklandı ve elde edilen doku kesitleri genellikle hematoksilin-eozin boyasıyla, bazı durumlarda fibrozisin veya hipertrofinin daha açık saptanabilmesi için gümüşleme veya retikülin boya teknikleriyle boyandılar. Histopatolojik olarak "mikronodüller siroz" tanısı konamayan sıçanlardan elde edilen sonuçlar değerlendirmeye katılmadı.

III. 2 . İzole portal ven şeritleri üzerinde yapılan in vitro çalışmalar:

Normal ve sirotik hayvanlar tartıldıktan sonra başlarına vurularak sersemletildi ve kanatıldılar. Karın açıldıktan ve portal ven görünür hale getirildikten sonra karaciğere girişindeki bifurkasyon noktasından ortalama 2 cm distale kadar olan kısım kesildi. Önceden hazırlanmış Krebs-Hanseleit solüsyonu içinde longitudinal şerit halinde kesilen portal ven şeritleri süperfüzyon banyosuna asıldı ve 37° C' deki Krebs-Hanseleit solüsyonu ile 3 ml/dakika hızında perfüze edildi. Deney boyunca % 95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılan solüsyonun içeriği mM olarak şöyledir: NaCl 118.1, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, CaCl 2.5, NaHCO₃ 25.0, Glukoz 11.1 . İsopterolün gevşetici etkisinin değerlendirildiği deneylerde ise solüsyona konan 100 mM KCl 'ün ozmolariteyi bozmaması için NaCl' ün düzeyi düşürüldü. Longitudinal portal ven şeritlerine 500 mg

başlangıç gerilimi uygulanarak 2.5 saat dengelenmeye bırakıldı. İzometrik kasılmalar Grass FT 10 "Force Displacement" transdusörü aracılığı ile Grass Model 7 B poligrafı üzerine yazdırıldı. Normal ve sirotik sıçanlardan elde edilen portal venlerin spontan aktivitelerinin karşılaştırılması amacıyla birkısım preparatta spontan kasılmalar Grass Model 7 P10A integratör devresi ile integre edilerek izlendiler.

Vena porta şeritleri üzerinde etkileri incelenen agonist ve antagonist çiftleri şunlardır:

Noradrenalin/fentolamin

Fenilefrin/prazosin

Serotonin/metiserjid

Histamin/mepiramin

Dopamin/fentolamin veya fenoksibenzamin

İsoproterenol/propranolol

İsoproterenol, gevşetici etkisinin değerlendirilebilmesi amacıyla 100 mM K⁺ solüsyonu ile önceden kasılmış vena porta şeritleri üzerine artan dozlarda verildi. Elde edilen kasılma veya gevşeme cevapları maksimum kasılma veya gevşemenin yüzdesi olarak değerlendirildi.

III . 3 . Anestezi altındaki sıçanlarda portal basınç ve sistemik arteriyel basınç üzerindeki in vivo çalışmalar:

Bu deneyler üretan anestezi (1.6 g/kg, i.p.) altında, sıçanlarda gerçekleştirildi. Trakea kanülünün yerleştirilmesinden sonra vena jugularis ve arteria karotis communis dış çapı

1 mm olan polietilen kanüller aracılığı ile kanüle edildi. Santral venöz basınç ve sistemik arteriyel kan basıncı Statham P 23AC transdusörler kullanarak, Grass Model 7 B poligrafta kaydedildi. Daha sonra sağ femoral ven kanüle edilerek i.v. enjeksiyonlar için açık tutuldu. Femoral ven yoluyla sıçanlara operasyonun bu aşamasında heparin (250 Ü/kg) verildi.

Portal basınç cm H₂O cinsinden kalibre edilmiş ve sağ atrium referans noktası olacak şekilde yerleştirilmiş bir Statham basınç transdüsörü aracılığı ile kaydedildi. Karında orta hatta ksifoid ile os pubis arasında kesi yapıldıktan sonra ileum karın dışına çıkarıldı ve portal basıncın kaydedilmesi için kanül portal vene dökülen ileal venlerden en genişine yerleştirildi. Bu işlemde kullanılan dış çapı 0.6 mm'lik polietilen kanül portal vendeki akımı engellemeyecek biçimde ilerletildi ve bağlandı. Transdüsörün doldurma ucuna bağlı bir enjektörle istenilen zamanda kan çekilebilmesi kanülün açık olduğunun göstergesi olarak kullanıldı ve genellikle bu işlem deney başında ve sonunda birer kez yapıldı. Deney boyunca sıçanların rektal sıcaklıkları 37 ± 1 °C 'de tutuldu.

Kan basıncı ölçümleri sistemik arteriyel basınç için mm Hg üzerinden, portal ve santral venöz basınç için ise cm H₂O üzerinden yapıldı.

(Sistolik basınç + 2x Diyastolik basınç)

3

formülü kullanılarak hesaplanan ortalama kan basıncı sistemik arteriyel kan basıncının değerlendirilmesi için uygulandı.

Bu üç parametre üzerine etkileri incelenen agonist ve antagonist çiftleri ise şunlardır:

Noradrenalin/fentolamin

Dopamin/haloperidol

Fenilefrin/prazosin

İsoproterenol/propranolol

Histamin/mepiramin

Serotonin/metiserjid

III.4 . Deney sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmeleri ve deneyler sırasında kullanılan ilaçlar:

Deney sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde Student'in t-testi (tek yönlü, eşleştirilmemiş), EC_{50} saptamalarında probit analizi, korelasyon incelemelerinde lineer regresyon analizi ve regresyon eğrilerinin paralellik testi kullanıldı (Goldstein, 1971).

Deneylerde üretan (Merck), heparin (Liquemine, Roche), serotonin kreatinin sülfat (Merck), noradrenalin bitartarat (Winthrop), histamin dihidroklorür (Merck), fentolamin (Regitine, CIBA), dopamin hidroklorür (yurtoğlu), haloperidol (Janssen), propranolol (Ayerst), isoproterenol hidroklorür (Winthrop), prazosin (Merck), metiserjid bimalat (Sandoz), mepiramin hidroklorür (Specia), fenobarbital hidroklorür (Merck), CCl_4 (Merck) kullanıldı.

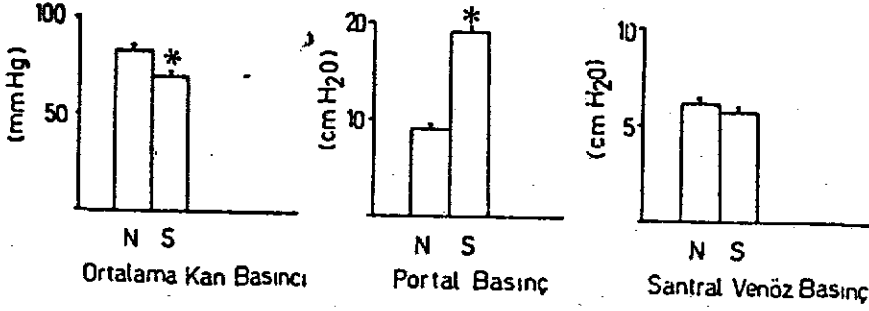
IV - B U L G U L A R :

IV. 1. Normal ve sirotik sıçanların karşılaştırılması:

Bu çalışmada kullanılan sıçanların çeşitli özellikleri kaydedilmiş ve deneylerin bitiminde normal ve sirotik sıçanlar bu özellikleri yönünden karşılaştırılmışlardır. Histopatolojik olarak % 94 oranında "mikronodüler siroz" tanısı konulan sirotik sıçanlarla normal kontrol sıçanların karşılaştırılmasında:

IV. 1.1. Hemodinamik parametreler bakımından karşılaştırma:

Sirotik sıçanların anestezi altında kaydedilen sistemik arteriyel kan basıncı normal sıçanlara oranla düşüktür. Kontrol sıçanlarda ortalama arteriyel kan basıncı 82.8 ± 3.6 mm Hg düzeyinde iken sirotik sıçanlarda bu değer 72.0 ± 2.8 mm Hg düzeyindedir (Şekil 1). Portal basınç ise normal sıçanlarda 9.1 ± 0.27 cm H₂O iken sirotik sıçanlarda 19.2 ± 0.36 cm H₂O olarak bulunmuştur. Santral venöz basınç düzeyi bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur (6.05 ± 0.78 ile 6.25 ± 0.76 cm H₂O) (Şekil 1).



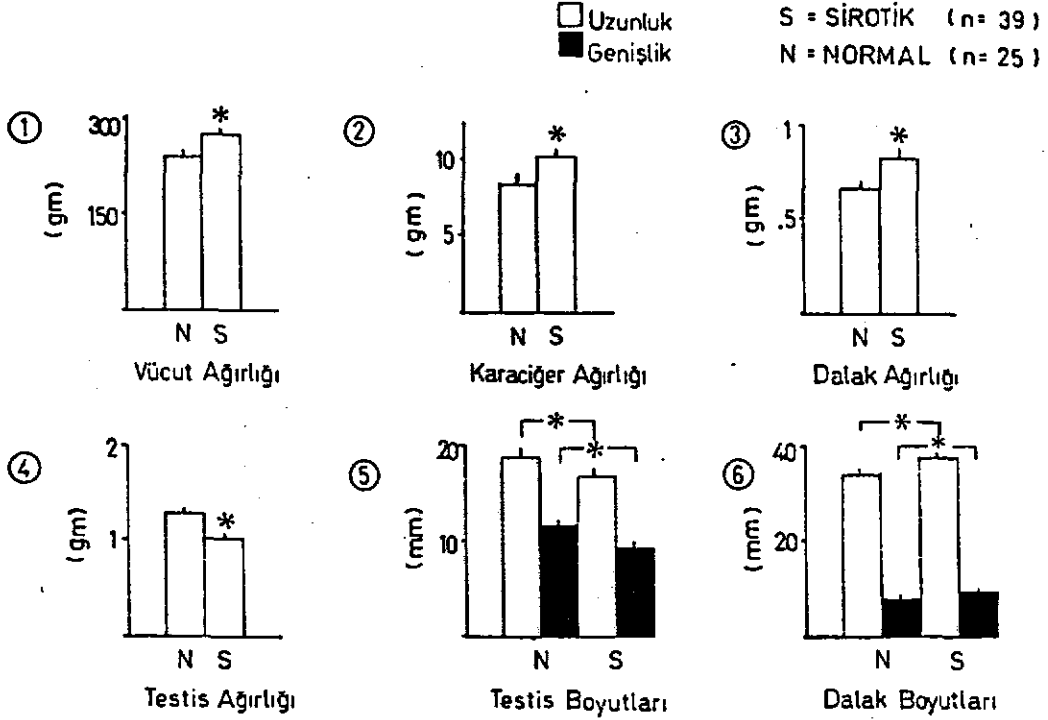
Şekil 1 : Normal ve sirotik sıçanların hemodinamik parametreler bakımından karşılaştırması. N: Normal, S: Sirotik sıçan. (*) - İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$). Sirotik $n = 33$, normal $n = 36$.

IV.1.2. Anatomik parametreler bakımından karşılaştırma:

Sirotik sıçanlarda vücut ağırlığı normal sıçanlara oranla anlamlı şekilde yüksektir. Sirotik sıçanların ortalama vücut ağırlıkları 275 ± 8.7 g iken normal sıçanlar 243 ± 7.4 g ağırlığındadırlar (Şekil 2).

Sirotik sıçanların karaciğer ve dalak ağırlıkları da normal sıçanlara göre anlamlı biçimde yüksektir. Sirotik sıçanların karaciğer ağırlıklarının ortalaması 10.61 ± 0.36 g, normal sıçanların karaciğer ağırlıklarının ortalaması ise 8.69 ± 0.30 g düzeyindedir. Öte yandan sirotik sıçanların dalak ağırlıklarının ortalaması 0.829 ± 0.70 g, normal sıçanların ise 0.656 ± 0.04 g bulunmuştur. Sirotik sıçanların testis ağırlıkları da kontrol-lara göre anlamlı şekilde düşüktür (1.066 ± 0.03 g ; 1.250 ± 0.1 g) (Şekil 2).

Dalakta konjesyona bağlı büyüme ve testiste karaciğer sirozu ile birlikte ortaya çıkan hormonal değişikliklerin sonucunda gelişen atrofinin değerlendirilebilmesi için ayrıca organ uzun-



Şekil 2 : Normal ve sirotik sıçanların anatomik parametreler bakımından karşılaştırılması. N: Normal, S: Sirotik sıçan. (*) - İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$).

luğu ve genişliği mm cinsinden değerlendirilmiştir. Sirotik sıçanlarda dalak uzunluğu 37.9 ± 0.9 mm, genişliği ise 9.61 ± 0.3 mm iken bu değerler normal sıçanlarda sırasıyla 34.0 ± 1.4 mm ve 8.2 ± 0.6 mm olarak bulunmuştur. Normal sıçanlarda testis uzunluğu 13.8 ± 0.8 mm , genişliği ise 11.24 ± 0.41 mm olarak saptanmıştır. Sirotik sıçanlarda aynı parametreler sırasıyla 16.79 ± 1.0 mm ve 9.4 ± 0.7 mm bulunmuştur (Şekil 2).

Ayrıca, sirotik sıçanlarda % 56.4 oranında periton içinde serbest asit bulunmuş ve asit miktarlarının ortalaması 0.4 ± 0.07 ml olarak saptanmıştır

IV. 1.3. Histopatolojik karşılaştırma:

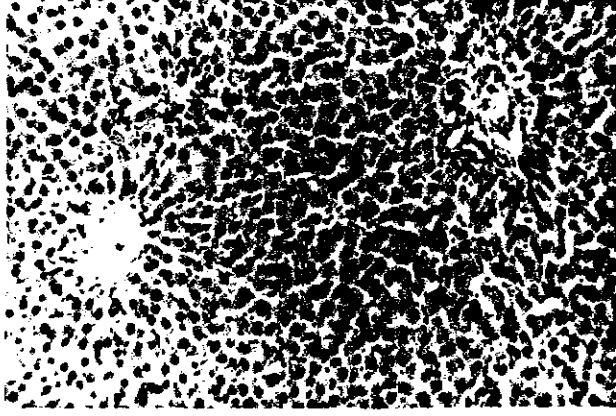
Histopatolojik preparatların ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucunda, normal sıçanlarda karaciğerin normal sinüzoidal yapısını kaybetmediği, hepatositlerin nukleuslarının normal olduğu, disse aralığının, santral ve portal venlerin yerleşimlerinin düzgün olduğu saptandı (Şekil 3). Dalak normal sıçanlarda konjesyon belirtisi göstermiyordu. Testislerde ise spermatojenik aktivite normal bulundu. Özofagus varisleri normal sıçanlarda mevcut değildi.

Sirotik sıçanlarda ise karaciğerin normal yapısını tümüyle kaybettiği, karaciğer hücrelerinin fibrotik bantlar tarafından çevrelenen mikronodüller içinde yeniden organize oldukları, yaygın fibrozisin santral ve portal ven yerleşimlerini bozduğu, hepatosit nukleuslarının, yaygın rejenerasyonun doğal sonucu olarak hiperkromati gösterdiği saptanmıştır (Şekil 4).

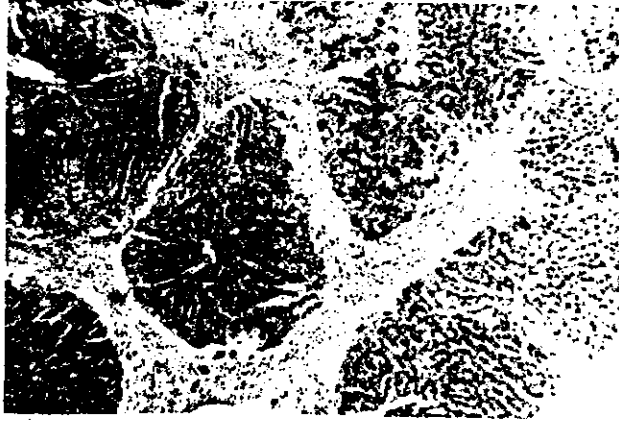
Sirotik sıçanlarda dalağın belirgin konjesyon gösterdiği, testislerde ise spermatojenik aktivitenin azaldığı gözlenmiştir.

Sirotik sıçanların özofaguslarının incelenmesinde, portal kanı sistemik dolaşıma taşıyan özofagus varislerinin ekstramural ve submukozal olarak iki farklı yerleşimde oldukları gözlenmiştir (Şekil 5).

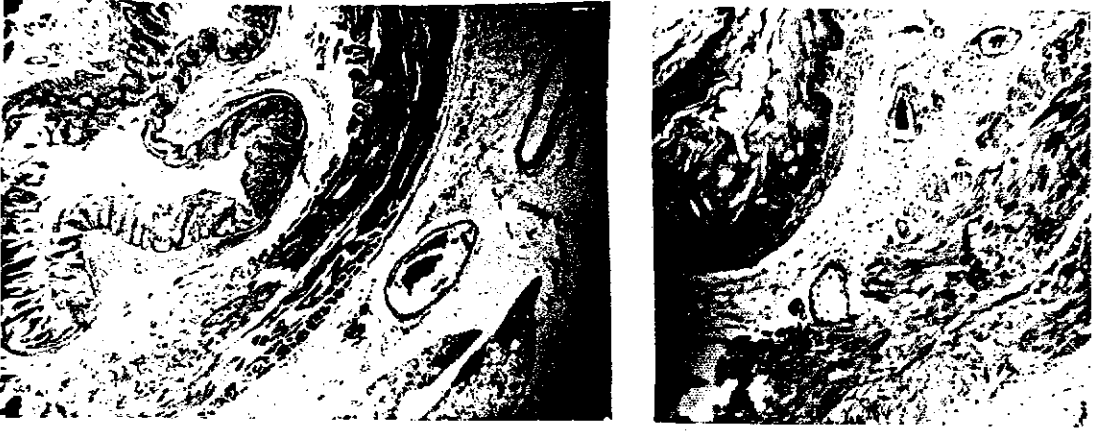
Portal venlerin histopatolojik incelenmesinde ise normal sıçanlardan çıkarılan portal venlerin intima, media ve adventisya



Şekil 3: Normal karaciğer yapısı. Hemotoksilin-Eozin boyası.
X 160. Sinüzoidal yapı, santral ven yerleşimi ve hepatositler normal.



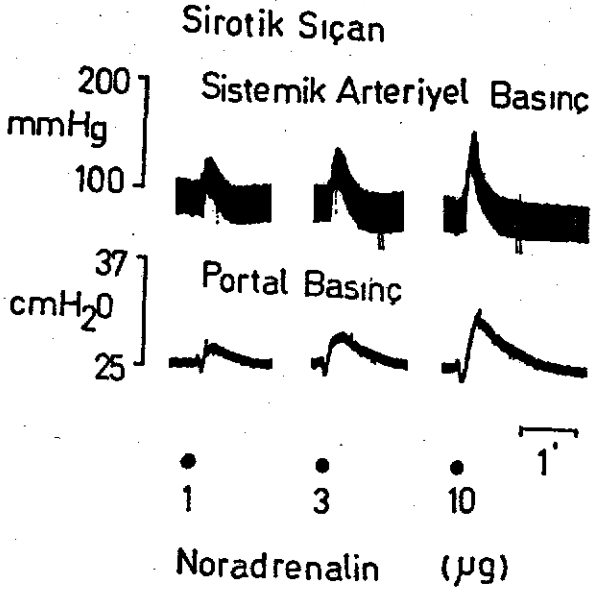
Şekil 4: Sirotik sıçan karaciğeri. Hemotoksilin-Eosin boyası.
X 63. Karaciğer hücreleri fibröz bantlarla çevrilen mikronodüller içinde yer almış. Santral venlerin yerleşimi bozulmuş. Hepatosit nükleuslarında hiperkromati gözlenmektedir.



Şekil 5: Submukoza (sağda) ve ektramural yerleşmiş özofagus varisleri. Hemotoksilin-Eozin. X 25



Şekil 6: Sağda normal sıçandan çıkarılmış portal ven. Solda ise sirotik sıçandan çıkarılmış portal ven. Sirotik sıçandan çıkarılan vende media hiperplazisi ve belirgin lümen genişlemesi. Hemotoksilin-Eozin. X 25



Şekil 7: Sirotik sıçanda eş zamanlı olarak kaydedilen sistemik arteriyel kan basıncı ile portal basıncın noradrenalin'in artan dozlarına verdiği cevaplar.

tabakalarının normal yapıda olduğu, öte yandan sirotik sıçanlardan elde edilen portal venlerin media ve intima tabakalarında hiperplazi saptandığı, ayrıca venlerin lümen çaplarının genişlemiş olduğu gözlenmiştir (Şekil 6).

IV. 2. Anestezi altındaki normal ve sirotik sıçanlarda portal basıncı ve sistemik arteriyel basıncı bulguları:

Üretan anestezisi altındaki sıçanlara i.v. olarak uygulanan 6 agonist madde ve antagonistlerinin sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basıncı üzerine etkileri:

Noradrenalin normal ve sirotik sıçanlara 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında i.v. uygulandığında sistemik arteriyel ve portal basınçta doza bağımlı artış oluşturmuştur. (Şekil 7 ve 8) Sistemik arteriyel kan basıncında agonistin verilmesiyle ortaya çıkan yükselmeyi çok kısa bir zaman aralığından sonra portal venöz basınçtaki yükselme izlemektedir.

Normal sıçanlarda ortalama sistemik arteriyel basınç 63.9 ± 7.4 mm Hg iken artan noradrenalin dozlarıyla sırasıyla 69.3 ± 13.2 , 76.3 ± 11.5 , 91.6 ± 9.2 , 105.2 ± 11.4 ve 137.9 ± 13.4 mm Hg düzeyine çıkmıştır. Portal basınç ortalaması ise deney öncesi 8.8 ± 1.1 cm H_2O iken artan noradrenalin dozlarıyla 9.23 ± 1.5 , 9.85 ± 1.7 , 10.7 ± 1.7 , 11.7 ± 2.2 ve 13.65 ± 2.6 cm H_2O düzeyine çıkmıştır. Daha sonra 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda i.v. verilen fentolamin kan basıncını 47.3 ± 6.6 mm Hg, portal basıncı ise 7.8 ± 1.5 cm H_2O düzeyine düşürmüştür. Fentolaminden sonra noradrenalin dozları tekrarlanmış ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda kan basıncı 75.2 ± 14.2 mm Hg, portal basınç ise 10.8 ± 0.61 cm H_2O düzeyine çıkabilmiştir. Bu değerler ulaşılan en yüksek kan basıncı ve portal basınç mutlak değerinin yüzdesi olarak ifade edilmiştir (Şekil 8).

Sirotik sıçanlarda ise ortalama sistemik arteriyel kan basıncı 73 ± 17 mm Hg, ortalama portal basınç 20.3 ± 2.7 cm H_2O düzeyinde iken noradrenalinin artan dozlarıyla 78.3 ± 17 , 81.0 ± 13.1 , 97.9 ± 17.1 , 113 ± 12.9 ve 141.5 ± 18 mm Hg düzeyine çıkmıştır. Portal basınç ise aynı dozlarda 21.5 ± 1.9 , 21.4 ± 2.4 , 22.6 ± 2.4 , 23.4 ± 2.6 ve 26.7 ± 3.7 cm H_2O 'ya yükselmiştir. İ.v. fentolamin (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) enjeksiyonundan sonra sistemik arteriyel basınç 51.3 ± 12.2 mm Hg, portal basınç ise 19.6 ± 2.4 cm H_2O 'ya düşmüştür. Daha sonra

sirotik sıçanlarda noradrenalin dozları yinelenmiş ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda kan basıncı 98.5 ± 25 mm Hg, portal basınç ise 23.8 ± 2.7 cm H_2O düzeyine yükselbilmiştir (Şekil 8).

Fenilefrin de normal ve sirotik sıçanlarda doza bağımlı olarak sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınçta yükselmeye neden olmuştur. 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında i.v. olarak uygulanan fenilefrine verilen basınç yükselmesi cevaplarını prazosin, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda i.v. verildiğinde bloke etmektedir (Şekil 8).

Normal sıçanlara fenilefrin uygulanmadan önce ortalama sistemik arteriyel kan basıncı 82.6 ± 11.1 mm Hg iken, fenilefrin dozlarına sırasıyla 86.7 ± 9.3 , 90.4 ± 11.7 , 99.9 ± 10.6 , 104.9 ± 14.5 ve 126.1 ± 18.7 mm Hg düzeyine çıkarak cevap vermiştir. Portal basınç ortalaması ise deney öncesi 9.5 ± 1.1 cm H_2O iken artan fenilefrin dozlarıyla 9.7 ± 1.3 , 9.8 ± 1.0 , 10.1 ± 1.9 , 10.5 ± 1.7 ve 11.0 ± 1.1 cm H_2O düzeyine çıkmıştır. Daha sonra 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda i.v. verilen prazosin kan basıncını 48.6 ± 6.3 mm Hg'ye, portal basıncı ise 9.2 ± 0.76 cm H_2O düzeyine düşürmüştür. Prazosin dozundan sonra fenilefrin dozları 1, 3, 10, 30 ve 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ olarak tekrarlanmış ve 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda fenilefrin ile kan basıncı 49.9 ± 5.7 mm Hg, portal basınç ise 9.33 ± 1.0 cm H_2O düzeyine çıkabilmiştir.

Sirotik sıçanlarda ise ortalama bazal arteriyel kan basıncı 59 ± 7.1 mm Hg, ortalama portal venöz basınç 18.2 ± 3.1 cm H_2O bulunmuştur. Artan fenilefrin dozlarıyla arteriyel kan basıncı 62.7 ± 9.1 , 67.5 ± 6.3 , 73.7 ± 9.3 , 86.5 ± 11.3 , ve 117 ± 19.1 mm Hg düzeyine çıkmıştır. Ortalama portal venöz basınç ise sırasıyla 18.3 ± 1.3 , 18.7 ± 2.2 , 19.5 ± 2.1 ,

20.3 \pm 3.1, ve 21.0 \pm 4.3 düzeyine yükselmiştir. Daha sonra 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda i.v. verilen prazosin kan basıncını 39.15 \pm 7.3 portal basıncı ise 17.13 \pm 1.3 cm H₂O düzeyine düşürmüştür. Fenilefrin prazosinden sonra sistemik arteriyel kan basıncını 47.2 \pm 7 mm Hg, ortalama portal basıncı ise 17.2 \pm 2 düzeyine yükseltmiştir (Şekil 8).

İsoproterenol ve histamin ise artan dozlarıyla ortalama sistemik arteriyel kan basıncı ve ortalama portal venöz basıncı doza bağımlı bir şekilde düşürmüşlerdir. Bu düşürücü etki sistemik arteriyel kan basıncındaki düşmeyi izlemiştir (Şekil 9).

Normal sıçanlarda isoproterenol 0.1, 0.3, 1, 3, 10 ve 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında i.v. verilmiş ve ortalama sistemik arteriyel kan basıncını bazal değer olan 84.3 \pm 11.1 den 62.0 \pm 9.5 mm Hg düzeyine dek düşürmüştür. Portal venöz basınç ortalaması ise isoproterenol enjeksiyonundan önce 9.6 \pm 1.7 cm H₂O düzeyinde iken artan isoproterenol dozlarıyla 6.6 \pm 0.9 cm H₂O düzeyine düşmüştür. Bu değerlerin maksimumunun yüzdesi olarak ifade edilmesiyle elde edilen doz-cevap eğrileri Şekil 9 'da verilmiştir. 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda propranololum i.v. verilmesinden sonra isoproterenol dozları tekrarlanmış ve doz-cevap eğrisinin ortalama sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basınç için sağa kaydığı gözlenmiştir.

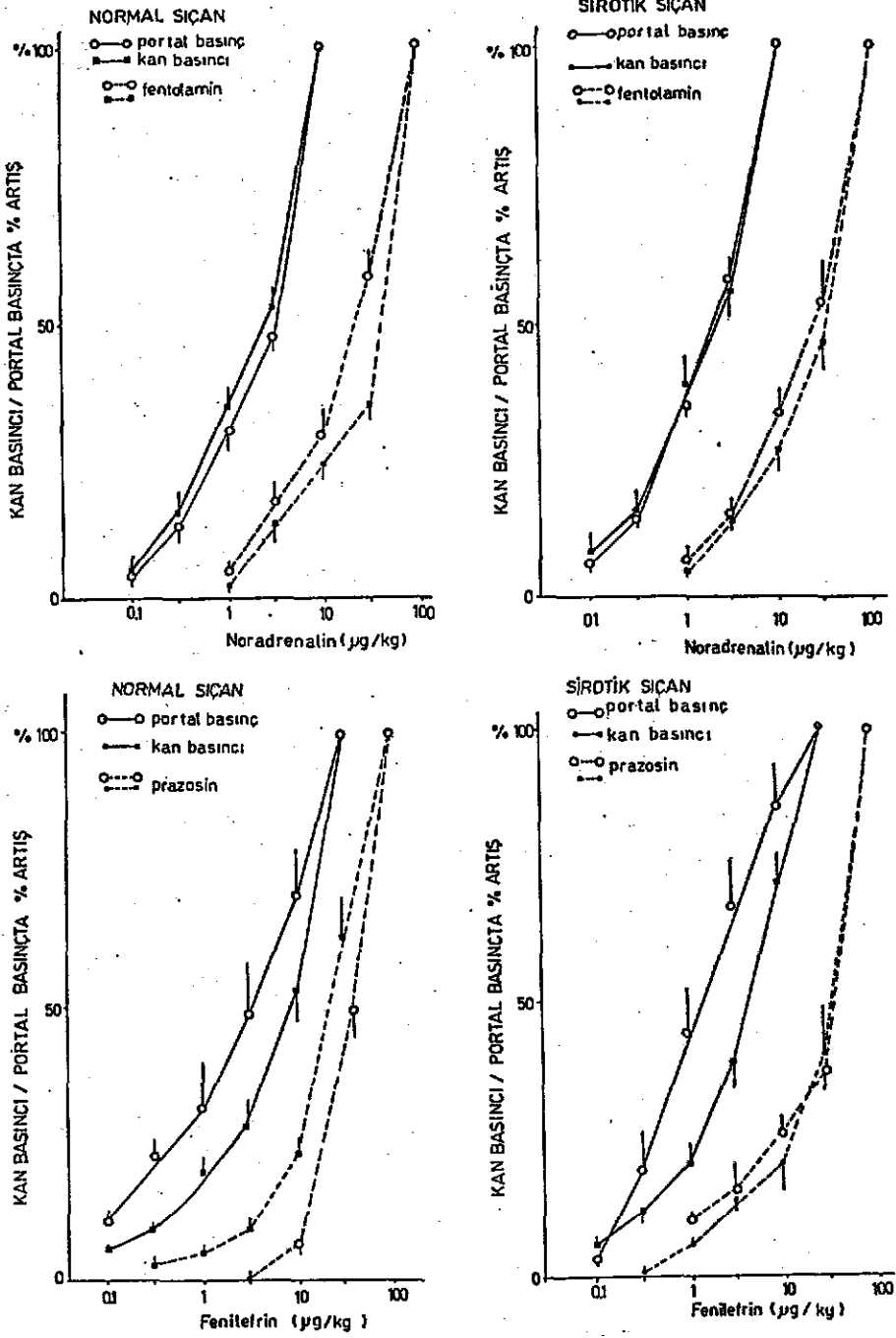
Sirotik sıçanlarda ise isoproterenol, 69.8 \pm 6.9 düzeyinde olan ortalama sistemik arteriyel kan basıncı düzeyini artan dozlarda 34.8 \pm 2.5 mm Hg düzeyine düşürmüş, ortalama portal venöz basınç ise bazal değer olan 21.3 \pm 2.4 den artan

isoproterenol dozlarıyla 15.6 ± 2.6 cm H₂O düzeyine düşmüştür. İ.v. olarak 500 µg/kg dozunda verilen propranololdan sonra aynı dozlarda isoproterenol tekrarlanmış, antagonist varlığında sistemik arteriyel ve portal basınç eğrilerinin sağa kaydığı saptanmıştır (Şekil 9).

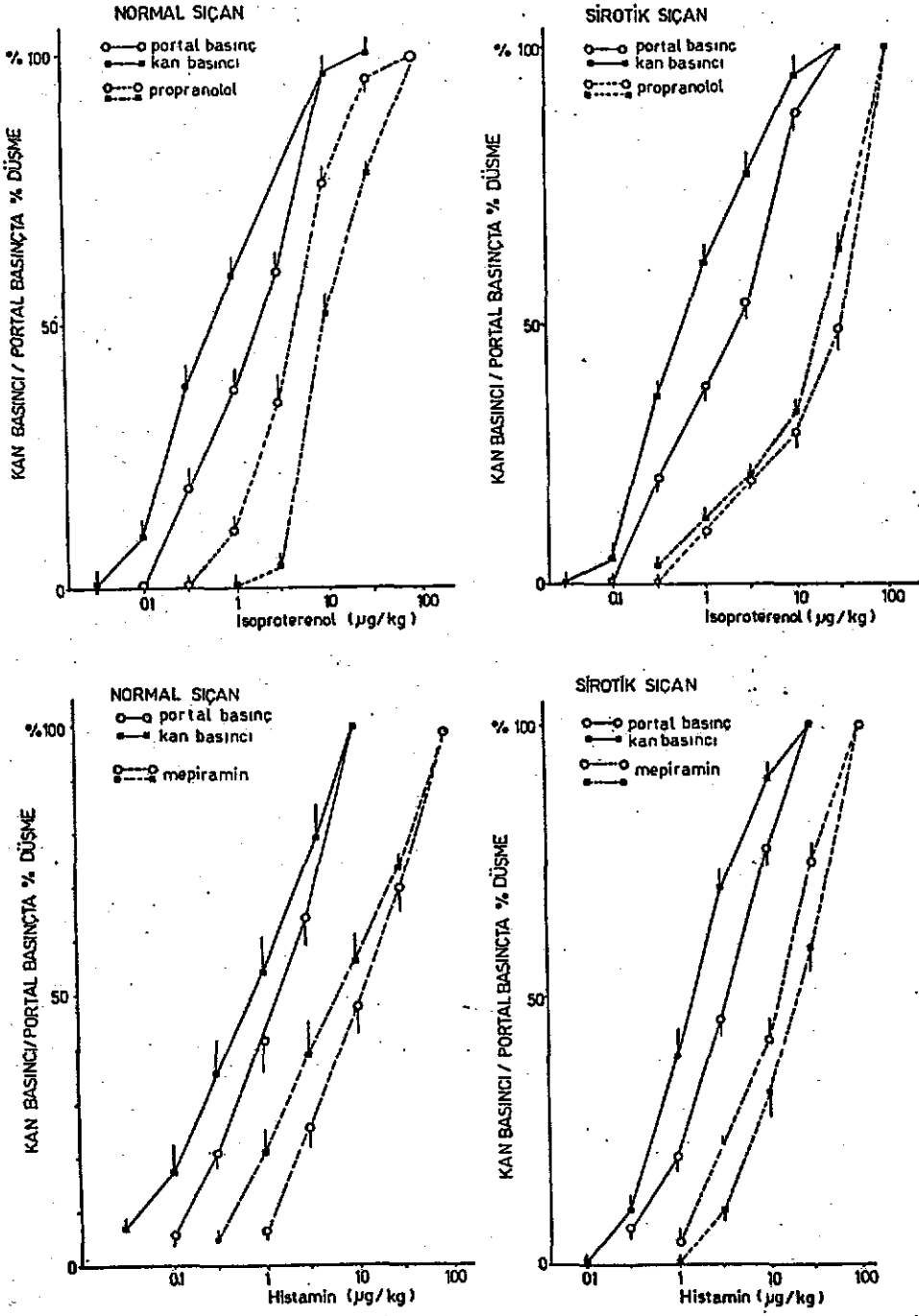
Histamin ise normal sıçanlara i.v. yoldan 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 µg/kg dozlarında uygulandığında , ortalama sistemik arteriyel kan basıncını bazal değer olan 89 ± 4.4 mm Hg'den 52.1 ± 6.3 mm Hg düzeyine düşürmüştür. Sirotik sıçanlarda ise sistemik arteriyel kan basıncının ortalaması bazal değer olan 84.7 ± 1.1 mm Hg'den 48.3 ± 5.1 mm Hg düzeyine düşmüştür. Ortalama portal venöz basınç ise normal sıçanlarda 7.7 ± 1 cm H₂O düzeyinden artan histamin dozlarıyla 6.5 ± 0.9 cm H₂O düzeyine düşmüştür. Sirotik sıçanlarda ise ortalama portal venöz basınç artan histamin dozlarıyla 17.7 ± 1.4 cm H₂O düzeyinden 14.1 ± 1.1 cm H₂O düzeyine düşmüştür. 300 µg/kg dozunda i.v. verilen mepiraminden sonra histamin dozları tekrarlanmış, antagonist varlığında ortalama sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basınç eğrilerinin sağa kaydığı saptanmıştır (Şekil 9).

Normal ve sirotik sıçanlarda serotonin ve dopaminin etkileri ise kullanılan diğer agonistlerle kıyaslandığında düşük bulunmuştur.

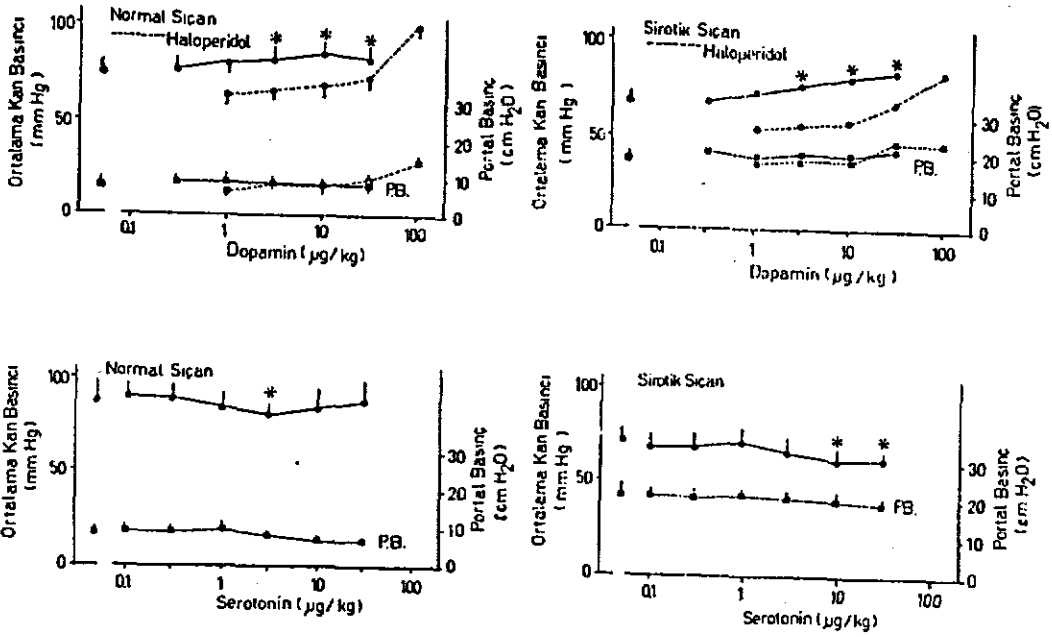
Dopamin, normal sıçanlara 0.3, 1, 3, 10 ve 30 µg/kg dozlarında i.v. uygulandığında ortalama sistemik arteriyel kan basıncını bazal değer olan 74.4 ± 7.4 ten sırasıyla 76.3 ± 9 , 80.5 ± 9.6 , 82.5 ± 9.1 , 85 ± 8.9 ve 83.1 ± 7 mm Hg düzeyine değiştirmiştir. Portal venöz basınç ise 8.5 ± 0.3 cm H₂O düzeyinden sırasıyla 9.1 ± 0.6 , 9 ± 0.4



Şekil 8: Noradrenalin ve fenilefrinin i.v. verilişlerinde normal ve sirotik sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerine etkileri. Noradrenalin; normal sıçan n= 7, sirotik sıçan n= 8 ; fenilefrin; normal sıçan n= 6, sirotik sıçan n= 8. Fentolamin: 500 µg/kg, prazosin : 25 µg/kg.



Şekil 9: İsopterrenol ve histaminin i.v. verilişlerinde normal ve sirotik sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerine etkileri. İsopterrenol; normal sıçan n= 5, sirotik sıçan n= 5; histamin; normal sıçan n= 4, sirotik sıçan n= 5. Propranolol: 500 µg/kg, mepiramin : 300 µg/kg.



Şekil 10 : Dopamin ve serotoninin i.v. verilişlerinde normal ve sirotik sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerine etkileri. P.B.: Portal basınç. Dopamin; normal sıçan n= 5, sirotik sıçan n= 5, Serotonin; normal sıçan n= 6, sirotik sıçan n= 5. Haloperidol 500 µg/kg. (*) - istatistiksel olarak anlamlı (p < 0.05).

9 ± 0.3 , 9.6 ± 0.5 ve 9.8 ± 0.4 cm H₂O düzeyine değişmiştir (Şekil 10).

Sirotik sıçanlarda ise 0.3, 1, 3, 10 ve 30 µg/kg dozlarında i.v. olarak verilen dopamin, ortalama sistemik arteriyel kan basıncını 69 ± 4.7 mm Hg düzeyinden, sırasıyla 67.9 ± 5.9 , 72.1 ± 6.6 , 76.1 ± 7.7 , 80.5 ± 9 ve 83.3 ± 9.9 mm Hg düzeyine değiştirmiştir. Ortalama portal venöz basıncı

ise 18.9 ± 3.2 düzeyinden sırasıyla 21.5 ± 3.4 , 19.8 ± 3.4 , 21.1 ± 3.5 , 21.6 ± 3.7 ve 22.4 ± 3.9 cm H₂O düzeyine değişmiştir. İ.v. olarak verilen 500 µg/kg dozundaki haloperidol, normal ve sirotik sıçanlarda dopamin doz cevap eğrisini sağa kaydırması (Şekil 10), ancak haloperidol verildikten sonra dopaminin 100 µg/kg gibi yüksek dozlarında ortalama sistemik arteriyel kan basıncı ve ortalama portal basınç değerleri sirotik ve normal sıçanlarda yüksek düzeylere çıkmıştır (Şekil 10).

Serotonin, normal ve sirotik sıçanlara i.v. verilisinde sistemik arteriyel kan basıncında klasik üç fazlı cevabını oluşturmuştur. Ortalama kan basıncının değerlendirilmesi için ise uzun süreli olan üçüncü "depresör" faz kriter olarak alınmıştır. Buna karşın portal venöz basınçta anlamlı bir değişme saptanamamıştır.

Normal sıçanlara 0.1, 0.3, 1, 3 ve 10 µg/kg dozlarında uygulanan serotonin, ortalama sistemik arteriyel kan basıncı değerlerini bazal değer olan 87.4 ± 10 mm Hg'den sırasıyla 89.5 ± 9 , 81.9 ± 7.1 , 80.8 ± 8.3 , 84.8 ± 11.5 ve 88.7 ± 15.1 mm Hg düzeyine değiştirmiştir. Aynı dozlarda portal venöz basınç ise bazal değer olan 8.8 ± 1.2 cm H₂O'dan 9.1 ± 0.97 , 9.2 ± 0.78 , 8.6 ± 0.9 , 8.4 ± 0.80 ve 8.1 ± 1.1 cm H₂O düzeyine değişmiştir.

Sirotik sıçanlarda ise serotonin aynı dozlarda ortalama sistemik arteriyel kan basıncını bazal değer olan 71.3 ± 4.8 mm Hg düzeyinden sırasıyla 68.2 ± 3.7 , 68.2 ± 6.8 , 70.7 ± 6.5 , 66.1 ± 6.9 ve 62 ± 8.1 mm Hg düzeyine değiştirmiştir.

Aynı dozlarda portal venöz basınç ise 21.2 ± 1.3 cm H₂O bazal düzeyinden sırasıyla 21.1 ± 1.4 , 20.9 ± 1.4 , 21.3 ± 1.5 , 21 ± 1.1 , 20.3 ± 1.3 cm H₂O düzeyine değişmiştir (Şekil 10).

500 µg/kg dozunda i.v. olarak verilen metiserjid ise sirotik ve normal sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınçları değiştirmemiştir.

In vivo çalışmalarda ortalama sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç değerleri üzerinde basınçları artırıcı veya düşürücü yönde etkileri olan noradrenalin, fenilefrin, isoproterenol ve histaminin ED₅₀ değerleri ve % 95 güvenlik sınırları tablo 1 'de verilmiştir.

Sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerinde "eş zamanlı ve aynı yönde" etkileri olan bu dört agonist maddenin ortalama basınç değerlerinde ortaya çıkardıkları değişimlerin korelasyon analizi sonucunda noradrenalin, fenilefrin, isoproterenol ve histamin için yüksek korelasyon katsayıları saptanmıştır (Şekil 11).

Lineer regresyon eğrilerinin yüksek korelasyon katsayıları, bu dört agonist maddenin sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basıncı birlikte değiştirdiklerini ve sonuçta sistemik arteriyel kan basıncının portal venöz basıncı belirleyen bir değişken olduğunu göstermektedir.

Öte yandan lineer regresyon eğrilerinin eğimleri normal ve sirotik sıçanlarda farklı bulunmuştur. Noradrenalin için normal sıçanlarda bu eğim 0.063, sirotik sıçanlarda 0.081

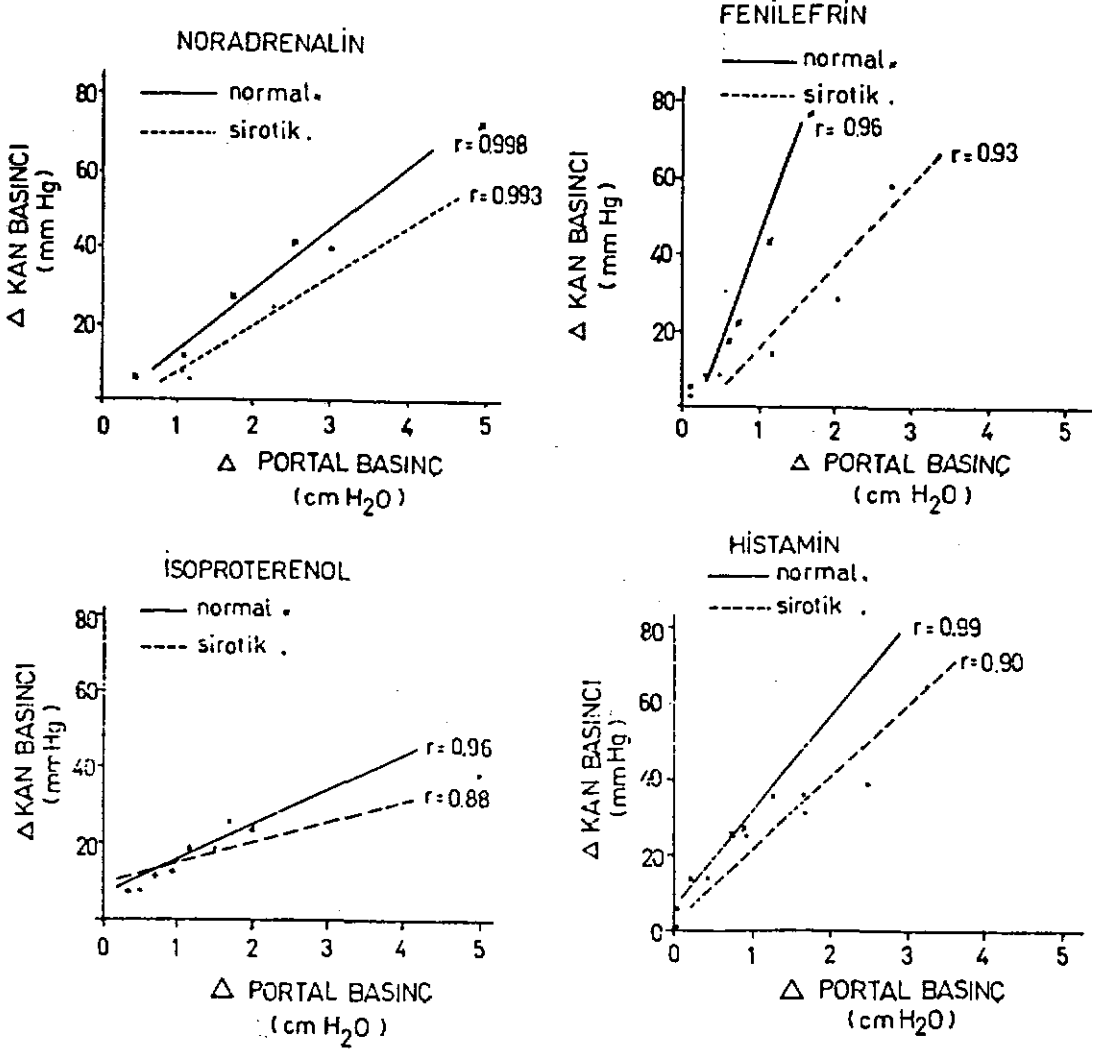
TABLO 1 : Hemodinamik çalışmalarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerinde etkili agonistlerin ED₅₀ değerleri ve % 95 güvenlik sınırları.

(NORMAL SIÇAN)

Agonist	Sistemik arteriyel kan basıncı µg/kg	Portal basınç µg/kg
Fenilefrin	1.87 (0.98 - 2.82)	1.23 (0.75-1.70)
Noradrenalin	0.96 (0.71 - 1.43)	1.42 (1.24-2.11)
İsoproterenol	0.64 (0.40 - 0.88)	1.07 (0.53-1.64)
Histamin	0.90 (0.63 - 1.31)	1.24 (0.97-1.91)

(SİROTİK SIÇAN)

Agonist	Sistemik arteriyel kan basıncı µg/kg	Portal basınç µg/kg
Fenilefrin	2.25 (1.51 - 3.02)	1.25 (0.98-1.52)
Noradrenalin	0.81 (0.61 - 1.31)	1.57 (0.99-2.13)
İsoproterenol	0.82 (0.48 - 1.16)	1.65 (1.19-2.10)
Histamin	1.24 (0.79 - 1.71)	2.16 (1.81-3.00)



Şekil 11 : Sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerinde "eş zamanlı ve aynı yönde" etkileri olan agonistlerin ortalama arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınçta ortaya çıkardıkları değişimlerin korelasyon analizi.

bulunmuştur. Yapılan paralellik testi ile her iki lineer regresyon eğrisinin eğimlerinin birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu saptanmıştır ($t= 7.06, p < 0.05$).

Fenilefrin için regresyon eğrilerinin eğimleri normal sıçanlarda 0.018, sirotik sıçanlarda 0.048 bulunmuştur. Paralellik testi sonucunda iki eğimin birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur ($t = 6.7, p < 0.05$).

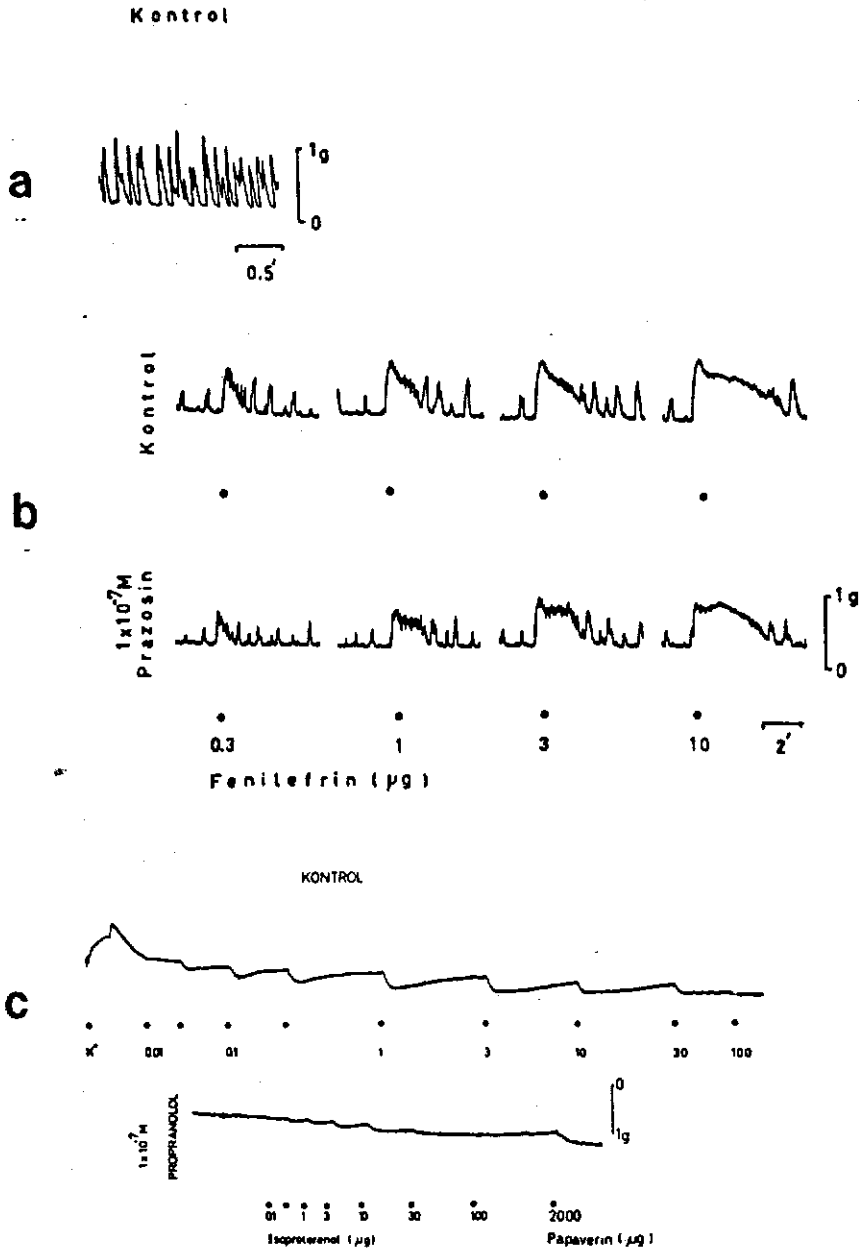
İsoproterenolde normal sıçanlardan elde edilen lineer regresyon eğrisinin eğimi 0.11, sirotik sıçanlarda ise 0.17 bulunmuştur ve her iki eğim birbirinden anlamlı olarak farklıdır ($t = 3.19, p < 0.05$).

Histamin için ise regresyon eğrilerinin eğimleri normal sıçanlarda 0.03, sirotik sıçanlarda 0.055 bulunmuş ve her iki eğimin birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu saptanmıştır ($t = 8.07, p < 0.05$).

Dopamin ve serotonin için yapılan korelasyon analizinde ise bu iki agonistin sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basınç üzerindeki etkilerinin düşük korelasyon katsayıları ile gerçekleştiği saptanmıştır. Dopamin için bu değerler normal sıçanda 0.56, sirotik sıçanda 0.58 dir. Serotonin için ise bu değerler normal sıçanda 0.53, sirotik sıçanda 0.67 olarak saptanmıştır.

IV. 3. İn vitro çalışmaların bulguları:

İzole portal ven şeritleri normalde dakikada 3-8 kez ritmik kasılmalar gösteren bir damar preparatıdır (Şekil 12 a). Normal sıçanlardan çıkarılan portal ven şeritleri süperfüzyon sisteminde eksojen olarak verilen noradrenalin, fenilefrin, dopamin, serotonin ve histamine kasılma cevapları vermiştir (Şekil 12 b).

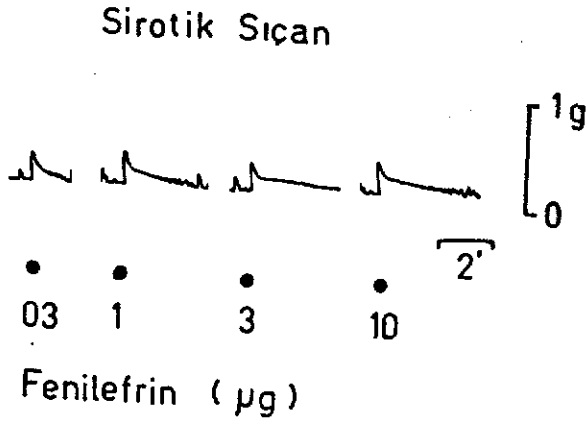


Şekil 12 : Normal izole portal ven şeritlerinin cevapları:

a) Normal bir sıçandan çıkarılmış portal ven şeritinin ritmik aktivitesi.

b) Normal bir sıçandan çıkarılmış izole portal ven şeridi üzerinde fenilefrinin prazosinden ($1 \times 10^{-7} M$) önce ve sonraki etkilerini gösteren bir trase örneği.

c) Normal bir sıçandan çıkarılmış izole portal ven şeridinde isoproterenolün gevşetici etkisi. $K^+ = 100 \text{ mM}$.



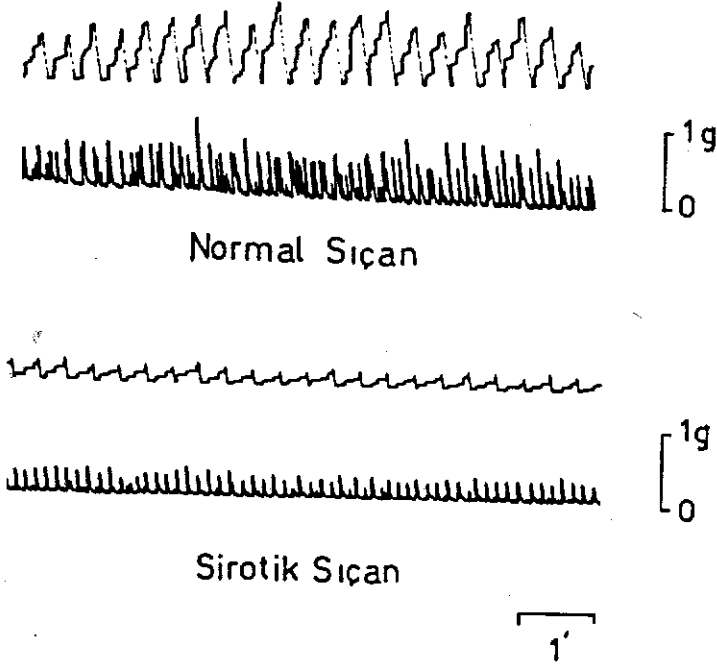
Şekil 13: Sirotik bir sıçandan çıkarılmış portal ven şeridinin fenilefrine verdiği cevapları gösteren bir trase örneği.

İsoproterenol ise 100 mM K^+ içeren solüsyonla perfüze edilen portal ven şeritlerinde ortaya çıkan kasılmadan sonra artan dozlarda ortama verildiğinde izole portal ven şeritlerinde gevşeme yapmaktadır (Şekil 12 c).

Sirotik sıçanlardan çıkarılan portal ven şeritlerinin ise yukarıdaki agonistlerin hepsine karşı, normal kontrollara göre daha düşük kasılma (veya gevşeme) cevapları verdiği gözlenmiştir (Şekil 13).

Öte yandan, normal ve sirotik sıçanlardan çıkarılan portal ven şeritlerinin ritmik aktiviteleri karşılaştırıldığında, sirotik sıçanlardan çıkarılan portal ven şeritlerinin ritmik aktivitesinin kasılma amplitüdü yönünden normallere oranla anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 14). Ritmik aktivitenin frekansı incelenmiş, farklı bulunmamıştır.

Normal vena porta şeritlerine eksojen olarak verilen noradrenalin ($0.003 - 100 \mu\text{g}$), fenilefrin ($0.0001 - 10 \mu\text{g}$), serotonin ($0.01 - 30 \mu\text{g}$), dopamin ($0.01 - 300 \mu\text{g}$) ve histamin ($0.03 - 300 \mu\text{g}$) bu preparatta doza bağımlı kasılmaya neden



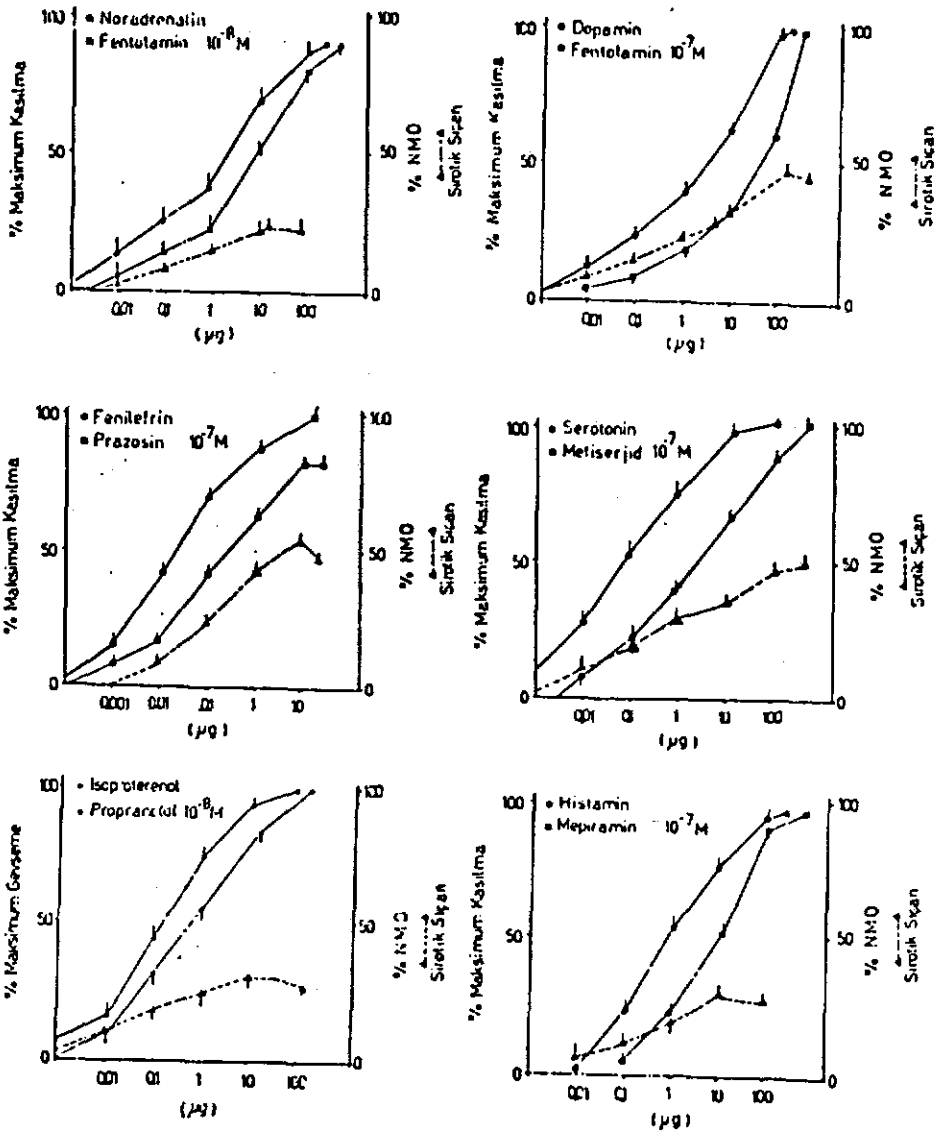
Şekil 14: Normal bir sıçandan çıkarılmış portal venin ritmik aktivitesinin sirotik sıçandan çıkarılmış portal venin ritmik aktivitesi ile karşılaştırılması. Üst kanallarda spontan aktivite sinyallerinin integre edilmiş şekli verilmiştir.

olmuşlardır. İsopteranol ise 0.01 - 100 μ g dozları arasında portal veni doza bağımlı olarak gevşetmiştir. Bu etkiler sırasıyla fentolamin, prazosin, metiserjid, fentolamin, mepiramin ve propranolol ile antagonize edilmişlerdir. Bu agonistler için antagonist öncesinde ve antagonist varlığında elde edilen EC_{50} değerleri tablo 2'de verilmiştir.

Sirotik sıçanlardan çıkarılan portal ven şeritleri üzerinde kasılma veya gevşemeye neden olan agonistlerin etkileri ise normal portal venlerde aynı agonistlerin oluşturdukları maksimum kasılma veya gevşeme cevaplarının ortalamalarının yüzdesi olarak ifade edilmiştir (Şekil 15).

TABLO 2 : Normal sıçanlardan çıkarılmış portal ven şerit-
lerinde eksojen olarak uygulanan vazoaaktif ajan-
ların ortama antagonist uygulanmadan önce ve
antagonistli ortamda EC₅₀ değerleri

Agonist	EC ₅₀ (µg)	Antagonist	EC ₅₀ (µg)
Noradrenalin	1.3	Fentolamin 1 x 10 ⁻⁸ M	9.1
Fenilefrin	0.022	Prazosin 1 x 10 ⁻⁷ M	0.3
Dopamin (α-etki)	3.0	Fentolamin 1 x 10 ⁻⁷ M	60.0
Histamin	0.9	Mepiramin 1 x 10 ⁻⁷ M	20.0
Serotonin	0.09	Metiserjid 1 x 10 ⁻⁷ M	3.0
İsoproterenol	0.2	Propranolol 1 x 10 ⁻⁸ M	0.8



Şekil 15 : Normal (●—●) ve sirotik (▲---▲) siçanlardan çıkarılan izole portal ven şeritlerinin vazoaaktif ajanlara verdiği cevaplar. Sirotik siçanlardan çıkarılan portal ven şeritlerinin cevapları normal portal venlerin maksimum kasılmalarının (isoproterenol için gevşeme) yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Her doz cevap eğrisi için n= 5.

V - T A R T I Ş M A :

Karaciğer sirozuna bağlı olarak gelişen portal hipertansiyon, özofagus varislerinin yırtılması gibi ciddi komplikasyonlarıyla mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Günümüzde kronik portal hipertansiyonun bu tür komplikasyonları, daha ortaya çıkmadan cerrahi "dekompresyon" yöntemleriyle tedavi edilmektedir. Portal hipertansiyon tedavisinde propranolol'un uzun süreli kullanılmasıyla portal basıncın düşük tutulabildiğinin bildirilmesi (Lebrec ve diğ., 1981) bu alanda önemli bir "tedavi yaklaşımını" oluşturmuştur.

Bu tez çalışmasında da kronik siroza bağlı portal hipertansiyon modeli geliştirerek sistemik arteriyel kan basıncı ile portal venöz basınç arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkiye katkıda bulunabilecek diğer faktörleri araştırmak ve tartışmak ana amaçtır.

V. 1. Deneysel siroz oluşturma yönteminin tartışılması:

Uyguladığımız deneysel siroz oluşturma yöntemi sonucunda, sirotik sıçanların karaciğerlerinin histopatolojik incelemesi mikronodüler siroz geliştiğini göstermiştir. Deneysel modelin geçerli olabilmesi ise karaciğerde gelişen mikronodüler sirozun yanısıra diğer bazı özelliklerin de varlığına bağlıdır.

Bu tez çalışmasında insanlarda görülen siroza birçok özellikleriyle benzeyen, geçerli bir deneysel model geliştirebilme amacı güdülmüş ve kronik siroz oluşturmak amacıyla önerilen bir model (Chatamra ve Proctor, 1983) değiştirilerek uygulanmıştır. CCl_4 'ün güçlü bir hepatotoksin oluşu, bu ajanın sık aralıklarla ve yüksek dozda kullanılmasının karaciğer nekrozuyla sonuçlanması (Chatamra ve Proctor, 1981) nedeniyle çalışmamızda CCl_4 düşük dozlarda ve oluşacak hücresel yıkımın rejenerasyonuna zaman tanıyacak aralıklarla verilmesi, 5 aylık dönemlerin sonunda insanlarda görülen siroza birçok özellikleriyle benzeyen bir model geliştirmemizi sağlamıştır.

Karaciğerin histopatolojik incelemesi yaygın fibrozisin rejenerasyonla birlikte bulunduğunu, disse aralıklarında kollenizasyonla birlikte olan fibrozis nedeniyle de portal akımın engellenmesi sonucu portal basıncın sirotik sıçanlarda anlamlı şekilde yükseldiğini göstermiştir. Portal basıncın yüksekliğinin karaciğerde ortaya çıkan fibrozisin derecesiyle doğru orantılı olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (Barrowman ve Granger, 1984).

Klinik siroz olgularında sirozla birlikte görülen vücut ağırlığının artması, karaciğer ve dalak büyümesi, periton içinde ortalama % 50 oranında gözlenen serbest asit varlığı, özofagus varislerinin belirgin olarak ortaya çıkışı ve testiküler atrofi gibi özellikler kronik sirotik sıçanlarımızda saptanmıştır. Bu özellikler diğer deneysel siroz oluşturma yöntemlerinin sonuçlarıyla uyumludur (Bono ve diğ., 1960; Chatamra ve Proctor, 1981 ve 1983 ; Vorobioff ve diğ., 1984).

Fenobarbital ve CCl_4 'ün birlikte uygulandığı 8 haftalık standart deneysel siroz oluşturma yöntemlerinden farklı olarak

bu çalışmada CCl_4 'ün uzun süreli ve düşük dozda uygulanması, dozlar arasında yeterli rejenerasyonu sağlayacak süre bırakılması hücresel nekrozun artmasını engelleyerek mortaliteyi azaltmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan % 13.2 mortalite, diğer çalışmalarda gözlenen % 19.6-50 düzeyindeki mortaliteye oranla düşüktür (McLean ve diğ., 1969; Chatamra ve Proctor, 1981).

Öte yandan, deneysel siroz oluşturma yöntemleriyle deney hayvanlarında gerçekleştirilen portal hipertansiyon modellerinde özofagus varislerinin ekstramural yerleşimleri nedeniyle bu modellerin insan sirozunun başarılı modeli olamayacağı ileri sürülmüştür (Bono ve diğ., 1960). Fakat, uyguladığımız yöntemde oluşan özofagus varisleri ise hem ekstramural hem de insanlardakine benzer şekilde submukozal yerleşim göstermekteydi (Şekil 5). Bu bulgu da modelimizin insan sirozunun başarılı bir modelini sıçanlarda gerçekleştirdiğimizi ortaya koymaktadır.

V.2. Hemodinamik değişmeler ile ilgili bulguların tartışılması:

Deneysel portal hipertansiyon modellerinde - intrahepatik veya prehepatik - ve karaciğer sirozu sonucu portal hipertansiyon gelişen insanlarda gerçekleştirilen hemodinamik çalışmalar, bazı sistemik ve splanknik hemodinamik parametrelerin normal kontrollara oranla önemli farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.

İleriye akım teorisine göre, portal hipertansiyonda "hiperdinamik dolaşım" olarak adlandırılan bu durum, insanlarda kalp atım hacminin artması, sistemik arteriyel kan basıncının düşmesi, total kan hacminin artması ve arteriyel kanın O_2 doygunluğunun

yüksek oluşu ile karakterizedir (Murray ve diğ., 1958).

Deneysel portal hipertansiyon modellerinde ise, portal hipertansif sıçanlarda sistemik arteriyel basıncın kontrollerle oranla düşük olduğu ve kalp atım hacminin ise yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu bulguların portal hipertansif sıçanlarda periferik damar direncinde ortaya çıkan azalmaya bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Witte ve diğ., 1974; Vorobioff ve diğ., 1983; Lebrec ve Blanchet, 1985).

Bu tez çalışmasında da kronik siroza bağlı olarak portal hipertansiyon gelişmiş sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncının normal kontrollara oranla anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.

Sistemik kan basıncının düşmesine neden olan periferik damar direncinin düşüşü ise "hiperdinamik gastrointestinal dolaşım" a bağlanmaktadır. CCl_4 ile siroz oluşturarak veya portal venin daraltılması ile ortaya çıkarılan portal hipertansiyon modellerinde γ -işaretli radyoaktif mikrokürelerle splanknik alana gelen arteriyel kan akımının artmış olduğu ve buna bağlı olarak periferik arteriyel damar direncinin düştüğü gösterilmiştir (Chojkier ve Groszmann, 1981).

Portal akımın mekanik olarak engellenmesi portal basıncın yükselmesine ve zamanla basınç gradiyentindeki değişmeye bağlı olarak özofagus çevresindeki venlerin açılarak kollateralleri oluşturmasına neden olur (Benoit ve diğ., 1984). Bir kez kollateraller oluştuğunda ise portal venöz dirençte progresif bir azalma oluşur, bu ise portal basıncın artışına katkıda bulunabilecek damar direnci faktörünü ortadan kaldırır (Vorobioff ve diğ., 1984).

Portal hipertansiyonun deneysel modellerinde ortaya çıkan ve çalıştığı gösterilen şantlara karşın portal basıncın yüksek kalmasının nedeninin de portal venöz dirençten çok splanknik alana gelen artmış kan akımı olduğu ileri sürülmektedir (Vorobioff ve diğ., 1983). Anesteziye köpekte yapılan bir çalışmada ise splanknik arteriyel kan akımının bir pompa aracılığı ile normal değerlerin üzerine çıkarılmasının doğrudan portal basınçta yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir (Brooksby ve Donald, 1972).

Bu tez çalışmasında ise portal vene dökülen ileal ven dallarından biri ve karotis arteri kanüle edilerek eş zamanlı sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basınç kayıtları yapılmış ve çeşitli vazoaaktif ajanlar aracılığı ile bu iki parametrenin ilişkisi ve portal venöz basınca katkısı incelenmiştir.

İ.v. verilen noradrenalin ve fenilefrin normal ve sirotik sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınçta doza bağımlı artış yapmış ve bu etkiler fentolamin ve prazosin tarafından bloke edilmiştir. Noradrenalin ve fenilefrine bağlı arteriyel kan basıncı artışını çok kısa bir zaman aralığından sonra portal venöz basınç artışı izlemiştir.

Noradrenalin ve fenilefrine bağlı olarak ortaya çıkan bu etkilerin yorumlanması iki değişik şekilde yapılabilir:

Hepatik dolaşımın fizyolojik düzenlenmesini in vivo koşullarda ve barsak dolaşımını devre dışı bırakan perfüzyon sistemlerinde inceleyen araştırmalarda hepatic arteriyel ve portal venöz sistemlerin karşılıklı olarak etkileştikleri gösterilmiştir. Hepatik arter içine verilen noradrenalin ve fenilefrin portal venöz damar direncini artırmakta ve portal basıncı yükseltmektedir. Bu iki vazoaaktif ajan portal ven içine verildiğinde

portal venöz basıncın yükselmesine neden olmaktadır (Richardson ve Withrington, 1977 ve 1978).

Bu deneysel bulguların ışığında i.v. olarak verilen noradrenalin ve fenilefrinin hepatic arter ve portal vene ulaşarak bu iki damar yatağında damar direncini artırarak ve α -adrenerjik reseptörlere duyarlı karaciğer sinüzoidlerinin perfüzyona kapanmalarını sağlayarak (Koo ve Liang, 1977), portal venöz basınçta yükselmeye neden olduğu ileri sürülebilir.

Öte yandan, bu tez çalışmasında olduğu gibi, splanknik dolaşımın da katkıda bulunduğu bir deneysel sistemde noradrenalin ve fenilefrinin etkileri iki yönlüdür. İ.v. veriliste, karaciğer içi sinüzoidlerin perfüzyona kapanmalarının yanı sıra barsak damarlarında bu iki vazoaaktif ajanın ortaya çıkardığı vazokonstriksiyon splanknik alanda basınç yükselmesine (Aviado, 1959; Greenway ve Lawson, 1966) ve bu yükselmenin portal basınca yansımalarına neden olur (Brooksby ve Donald, 1972).

Noradrenalin ve fenilefrin ile elde edilen sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç artışlarını birlikte incelediğimizde her iki değişkenin birbirine bağlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (Şekil 11). Normal ve sirotik sıçanlarda gözlenen bu lineer ilişkide, regresyon eğrilerinin eğimleri farklı bulunmuştur. Bu anlamlı fark ise sirotik sıçanlarda ortaya çıkan porto-sistemik şantların varlığı ile açıklanabilir. Hemodinamik sistemdeki bu kısa devre sirotik sıçanlarda arteriyel kan basıncı-portal venöz basınç ilişkisinin eğiminin daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Ayrıca, sirotik sıçanlarda glukagon gibi bazı hormonal maddelerin salıverilmesine bağlı olarak ortaya çıkan yaygın splanknik vazodilatasyon sonucunda (Benoit ve diğ., 1984), barsak damarlarının sistemik basınç artışına karşı daha fazla uyum cevabı

veremeyebileceği ve basınç/akım artışını rijid bir boru gibi karşılayarak basınç değişimlerini portal sisteme yansıtacağı düşünülürse, normal ve sirotik sıçanlarda her iki basınç değişkeni arasındaki fark açıklanabilir.

İsoproterenol ve histamin ise normal ve sirotik sıçanlara i.v. verilişlerinde sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basınçta doza bağımlı düşme yapmış ve bu etkiler propranolol ve mepiremin tarafından bloke edilmiştir.

Köpekte yapılan in situ otoperfüzyon deneylerinde isoproterenol hepatik arter içine verildiğinde hepatik arteriyel vazodilatasyona neden olmakta ve portal venöz basıncı düşürmektedir (Richardson ve Withrington, 1976). Fakat portal venöz basınçtaki düşme ancak yüksek dozlarda gerçekleşmektedir. Öte yandan isoproterenolün intraportal enjeksiyonu ise portal vasküler damar direncinde önemli bir değişme yapmamaktadır (Richardson ve Withrington, 1978).

Bu çalışmalar hepatik dolaşımında β -adrenerjik reseptörlerin önemli belirleyici rolleri olmadığını düşündürmektedir. Oysa bu tez çalışmasında portal venöz basıncın sistemik arteriyel kan basıncının düşmesine paralel olarak düşüşü, splanknik alanın bu biyolojik cevaba önemli katkısının bulunduğunu göstermektedir. Nitekim isoproterenolün splanknik alanda oluşturduğu yaygın vazodilatasyona bağlı olarak gelişen arteriyel kan basıncı düşüşü portal basıncın düşüşünü açıklamaktadır. İsoproterenol'ün sistemik venöz dönüş üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada da infüzyonla verilen isoproterenolün splanknik venöz direnci ve hepatik venöz basıncı periferik arteriyel dirence paralel olarak düşürdüğü bildirilmiştir (Green, 1977).

Öte yandan insanlarda ve sıçanlarda gerçekleştirilen hemodinamik çalışmalar, portal hipertansiyonda kalbin atım hacmini değiştiren propranolol ve atenolol'un splanjik kan akımını azaltarak portal basıncı düşürdüklerini göstermiştir (Mills ve diğ.,1984; Kroeger ve Groszmann, 1985).

Histamin ise karaciğer perfüzyonu deneylerinde hepatic arteriyel vazodilatasyona ve portal venöz akımın artışına neden olmaktadır (Krarup, 1975; Richardson ve Withrington, 1977). Histaminin barsak damarlarında oluşturduğu yaygın vazodilatasyona bağlı arteriyel kan basıncının düşüşü ise (Lee ve Silverberg, 1976) splanjik kan akımının ve portal venöz dönüşün azalmasına, bu değişimlerin ise portal venöz basıncın azalmasına neden olabileceği ileri sürülmüştür (Richardson ve Withrington, 1977).

İsoproterenol ve histamin ile elde edilen sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç azalmaları da birlikte incelendiğinde her iki agonist için basınç değişkenlerinin birbirine bağlı olarak düşüş gösterdiği saptanmıştır (Şekil 11). Normal ve sirotik sıçanlarda gözlenen bu lineer ilişki yüksek korelasyon ile gerçekleşmiş ve regresyon eğrileri her iki ilaç için de normal ve sirotik sıçanlarda farklı eğimler vermiştir.

Lineer regresyon eğrilerinin eğimlerinin sirotik sıçanlarda normal kontrollara oranla düşük olarak bulunması da sirotik sıçanlarda portal sistemle santral venöz kompartman arasındaki kısa devreye bağlı olabilir.

Serotonin, normal ve sirotik sıçanlara artan doz-
larda i.v. verildiğinde sistemik arteriyel kan basıncı ve
ve portal venöz basınçta önemli bir değişme yapmamıştır.
Portal venöz basınç normal ve sirotik sıçanlarda deney
öncesi değerlere göre farklılık göstermemiştir. Sistemik
arteriyel kan basıncında ise bazı dozlar, bazal sistemik
arteriyel kan basıncına oranla anlamlı düşmeye neden
olmuştur.

Serotoninin bu etkileri ve bazal değerler, metiserjid
varlığında değişmemiştir. Serotoninin bu zayıf ve değiş-
ken etkisi nedeniyle karaciğer hemodinamiğinde önemli bir
rolü olmadığı düşünülmektedir (Richardson ve Withrington, 1982).

Normal ve sirotik sıçanlarda serotoninin sistemik
arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç üzerine etki-
sinin korelasyon analizinde sirotik sıçanlarda 0.58, normal
sıçanlarda ise 0.56 gibi düşük korelasyon katsayıları
saptanmıştır. Ayrıca her iki lineer regresyon eğrisinin
eğiminin istatistiksel olarak farksız oluşu serotoninin
hepatik ve splanknik hemodinamik parametreler üzerine
önemli etkisinin olmadığını göstermektedir.

Dopamin ise normal ve sirotik sıçanlarda 3 µg/kg
dozundan başlayarak sistemik arteriyel kan basıncında anlamlı
yükselme yapmasına karşın portal basıncı deney öncesi bazal
değerlere göre değiştirmemektedir. İ.v. haloperidol verilme-
sinden sonra sirotik ve normal sıçanlarda dopaminin sistemik
arteriyel kan basıncı üzerindeki yükseltici etkisi antagonize
olmakta, 100 µg/kg dozunda ise muhtemelen dopaminin α- adre-
nerjik reseptörlere olan agonistik etkisinin ortaya çıkışıyla

portal basınç ve sistemik arteriyel kan basıncında anlamlı yükselme olmaktadır.

Dopaminin de karaciğer dolaşımında belirgin fizyolojik etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir (Richardson ve Withrington, 1978 ve 1982). Otoperfüzyon deneylerinde dopaminin zayıf hepatik arteriyel vazodilatasyona neden olduğu ama portal vasküler dirençte herhangi bir değişme yapmadığı gösterilmiştir (Richardson ve Withrington, 1978). Dopaminin i.v. infüzyonunun (2.5 µg/kg/dakika) ise aortik basınçta artışa neden olduğu, bunun yanısıra da mezenterik arteriyel akımı artırırken hepatik arteriyel kan akımını azalttığı gösterilmiştir (Hirsch ve diğ., 1976). Splanknik arteriyel kan akımının artarken hepatik arteriyel kan akımının azalması çalışmamızda dopaminin artan dozlarına rağmen portal basıncı değiştirmeyişini açıklayabilir.

Bu tez çalışmasında, normal ve sirotik sıçanlarda eş zamanlı olarak kaydedilen sistemik arteriyel kan basıncı ile portal venöz basınç üzerine ilk defa çeşitli vazoaaktif ajanların ve antagonistlerinin etkileri incelenmiştir.

Sonuçta, noradrenalin ve fenilefrinin sistemik arteriyel kan basıncı ve portal basıncı artırıcı yönde, isoproterenol ve histaminin ise azaltıcı yönde bu iki değişken üzerine etki yaptıkları ve bu etkinin yüksek bir korelasyonla ortaya çıktığı saptanmıştır. Dopamin ve serotoninin ise, karaciğer dolaşımı üzerinde bu ajanların etkilerini inceleyen diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiklerinde, karaciğer dolaşımı ve splanknik hemodinamik parametreler üzerinde anlamlı etkileri olmadığı gözlenmiştir.

V. 3. İzole portal ven şeritlerinden elde edilen bulguların tartışılması:

Portal ven, ritmik in vivo ve in vitro aktivitesi olan bir damar yatağıdır. Periferik dolaşım yataklarında, dolaşımı düzenleyici konumda olan periferik arter ve venlerin spontan aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir (Ljung, 1970). Portal venin de in vivo koşullarda ritmik aktivitesinin olması bu damar yatağının da dolaşımı düzenleyici bir fonksiyonu yüklenebileceğinin kanıtı olabilir.

Portal venin uzun süreli basınç yükü altında bırakılmasının in vitro koşullarda ritmik aktivitesinde ve eksojen olarak verilen vazoaaktif ajanlara verdiği cevaplarda azalmaya yol açtığı saptanmıştır.

Portal venin bağlanarak daraltılması sonucu ortaya çıkan portal hipertansiyon modelinde operasyondan bir hafta sonra çıkarılan portal venlerin hipertrofik olduğu ve izole portal ven şeritlerinin spontan aktivitesinde belirgin azalma olduğu ve eksojen verilen noradrenaline duyarlılığın azaldığı saptanmıştır (Johansson, 1976).

Yine portal ven stenozu ile oluşturulan deneysel portal hipertansiyon modelinde, barsak damarlarının portal hipertansiyondan sonra noradrenaline karşı duyarsızlaştığı saptanmıştır (Kiel ve diğ, 1985).

Bu deneysel çalışmalar göz önüne alındığında siroz sonucu gelişen portal hipertansiyon modelinde , uzun süreli basınç yükü altında kalan portal venlerden hazırlanan izole şeritlerin spontan aktivitesinin ve çeşitli vazoaaktif ajanlara verdiği

cevaplar. incelenmiştir. Intrahepatik tip, kronik portal hipertansif sıçanlardan elde edilen izole portal ven şeritlerinin spontan ritmik aktivitelerinin kontrollara oranla anlamlı şekilde azaldığı ve kullanılan tüm agonist maddelere, normal sıçanlardan elde edilen izole şeritlere oranla anlamlı şekilde düşük cevap verdiği saptanmıştır.

Bu çalışmada ayrıca sirotik ve normal hayvanlardan çıkarılan portal venler histopatolojik olarak incelenerek karşılaştırılmış, sirotik sıçanların portal venlerinde intima ve media hiperplazisi saptanmıştır. Bu bulgu portal venin daraltılması ile portal hipertansiyon oluşturulan çalışmadan (Johansson, 1976) bu yönü ile farklıdır.

Bizim sonuçlarımıza göre azalmış ritmik aktivite ve agonistlere duyarsızlaşma, hipertrofiye bağlı gözükmemektedir. Öte yandan çeşitli agonistlere karşı duyarsızlaşmanın en ilginç yönü, hem kasıcı hem de gevşetici yönde olmasıdır.

Spontan aktivitede ve agonistlere verilen cevaplarda ortaya çıkan azalmaların açıklanabilmesi için bazı özelliklerin gözden geçirilmesi gerekmektedir :

Parsiyel O_2 basıncının düşmesi, portal venin spontan aktivitesi üzerine kasılma amplitüdlerini azaltıcı yönde etki yapmaktadır (Sigurdsson ve Grampp, 1981).

Portal venin daraltılması ile oluşan portal hipertansiyona bağlı yaygın splanknik hiperemide barsak damarlarının noradrenaline duyarsızlaştığı gösterilmiş, bu etkinin barsak vazodilatasyonuna neden olan maddelere, özellikle glukagona bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Kiel ve diğ., 1985).

Ekstraselüler Ca^{++} konsantrasyonunun 0.4 mM'ın altına düşmesi izole portal venin spontan aktivitesini ve eksojen maddelere cevap verirliliğini ortadan kaldırır (Axelsson ve diğ., 1967).

Dolaşımdaki östrojen ve progesteron seviyesinin yükseldiği koşullarda -örneğin gebelikte- izole vena porta şeritlerinin spontan aktivitesinin ve $BaCl_2$ 'e duyarlılığının azaldığı saptanmıştır (Hart, 1984). Ayrıca östrojen ve progesteronun in vitro koşullarda izole vena porta şeritlerinde spontan ritmik aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (McCalden, 1975). Sirozda da bu hormonların karaciğerdeki parçalanmalarının azalması nedeniyle plazma konsantrasyonu yükselmesi portal venlerin bu tür bir cevap vermesinin nedeni olabilir.

Sonuçta, bu dört olasılıktan biri veya birkaçı portal venin portal hipertansiyondan sonra in vitro koşullarda ortaya çıkan agonistlere duyarsızlığının ve ritmik aktivitesinin azalmasının nedeni olabilir. Ama, in vivo koşullarda da ritmik aktivitesi olan portal venin portal hipertansiyonda, gelişen porto-sistemik şantlar nedeniyle fizyolojik görevinin azalması da bu duyarsızlaşmanın nedeni olabilir.

VI. ÖZET:

Karaciğer ve splanknik dolaşım, portal hipertansiyonda önemli değişikliklere uğramaktadır. Sirozda zamanla gelişen portal hipertansiyon bir yandan spontan porto-sistemik şantların oluşması diğer yandan da ileriye akım teorisine göre splanknik alana gelen arteriyel kan akımının artması ile sonuçlanır. Portal hipertansiyonun ortaya çıkan şantlara rağmen varlığını sürdürmesi de splanknik alana gelen kan akımının artması ile açıklanmaktadır.

Çalışmamızda, deneysel kronik siroz oluşturulmuş sıçanlarda sistemik arteriyel kan basıncı ve portal venöz basınç eş zamanlı olarak kaydedilerek, çeşitli vazoaaktif ajanlar aracılığı ile bu iki basınç değişkeninin etkileri normal kontrollerle karşılaştırılarak incelenmiştir. Sonuçta sistemik arteriyel kan basıncı ile portal venöz basınç arasında doğrusal bir ilişki saptanmış, sirozda ortaya çıkan porto-sistemik şantlar nedeniyle de bu doğrusal ilişki normal ve sirotik sıçanlarda birbirinden farklı bulunmuştur.

Ayrıca normal ve sirotik sıçanlardan çıkarılan izole portal ven şeritleri in vitro koşullarda incelenmiş ve sirotik sıçanlardan çıkarılmış portal ven şeritlerinin hem spontan aktivite hem de vazoaaktif ajanlara duyarlılığı açısından normal kontrollardan anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur.

VII. K A Y N A K L A R :

- Aviado, D.M.: Cardiovascular effects of some commonly-used pressor amines. *Anesthesiology* 20: 71, 1959.
- Axelsson, J., B. Wahlström, B. Johansson, O. Jonsson : Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of rat portal vein. *Circ. Res.* 21: 609, 1967.
- Barrowman, J.A., D.N. Granger : Effects of experimental cirrhosis on splanchnic microvascular fluid and solute exchange in the rat. *Gastroenterology* 87: 165, 1984.
- Benoit, J.N., J.A. Barrowman, S.L. Harper, P.R. Kvietz, D.N. Granger: Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am.J.Physiol* 247: G486, 1984.
- Biber, B., O. Lundgren, J. Svanvik: Intramural blood flow and blood volume in the small intestine of the cat as analysed by an indicator dilution technique. *Acta. Physiol. Scand.* 87: 391, 1973.
- Bohr, D.F., : Reactivity of vascular smooth muscle from normal and hypertensive rats: Effects of several cations. *Fed. Proc* 33: 127, 1974.
- Bono, R.F., A.H. Moreno, L.M. Rousselot, W.F. Panke: Studies on portal hypertension. V. A comparison between the experimentally induced state of portal hypertension and that observed in human beings. *Surgery* 48: 119, 1960.

- Bozler, E. : Conduction, automaticity and tonus of visceral muscle. *Experientia* 4: 213, 1948.
- Brooksby, G.A., D.E. Donald: Release of blood from the splanchnic circulation in dogs. *Circ. Res.* 31: 105, 1972.
- Chatamra ,K., E. Proctor: Phenobarbitone-induced enlargement of the liver in the rat: It's relationship to carbontetrachloride-induced cirrhosis. *Br. J. Exp. Path.* 62: 283, 1981.
- Chatamra , K., E. Proctor: Controlled induction of cirrhosis in the rat. *Br. J. Exp. Path.* 64: 320, 1983.
- Chojkier, M., R.J. Groszmann : Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using γ -labeled microspheres. *Am. J. Physiol* 240: G371, 1981.
- Cook , D.A., K.M. Macleod : Responses of rabbit portal vein to histamine. *Br. J. Pharmac.* 62: 165, 1978.
- Digges, K.G., R.J. Summers : Characterization of postsynaptic α -adrenoceptors in rat aortic strips and portal veins. *Br. J. Pharmac.* 79: 655, 1983.
- Flynn, S.B., D.A.A. Owen: Histamine receptors in peripheral vascular beds in cat. *Br. J. Pharmac* 55: 181, 1975.
- Funaki, S., D.F. Bohr : Electrical and mechanical activity of isolated smooth muscle from the portal vein of the rat. *Nature (Lond)* 203: 192, 1964.
- Furnesss, J.B., J.M. Marshall: Direct observations of the effects of nerve stimulation and of exogenous catecholamines on the rat mesenteric vasculature. *Br.J. Pharmac.* 45: 193,1972.

- Goldberg, L.I. : Cardiovascular and renal actions of dopamine : potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* 24 : 1 , 1972.
- Goldstein, A. : *Biostatistics : An Introductory Text.* Macmillan, New York, 1971.
- Granger, D.N., P.D.I. Richardson, P.R. Kvietys , N.A. Mortillaro. Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 78: 837, 1980.
- Green, J.F. : Mechanism of action of isoproterenol on venous return. *Am. J. Physiol.* 232 (2) : H152, 1977.
- Greenway, C.V. , A.E. Lawson. : The effects of adrenaline and noradrenaline on venous return and regional blood flows in the anaesthetized cat with special reference to intestinal blood flow. *J. Physiol.* 186 : 579, 1966.
- Greenway , C.V., A.E. Lawson, S. Mellander : The effects of stimulation of the hepatic nerves, infusions of noradrenaline and occlusion of the carotid arteries on liver blood flow in the anaesthetized cat. *J. Physiol.* 192 : 21, 1967.
- Greenway, C.V., G. Oshiro : Intrahepatic distribution of portal and hepatic arterial blood flows in anaesthetized cats and dogs and the effects of portal occlusion, raised venous pressure and histamine. *J. Physiol.* 227 : 473, 1972.
- Groszmann, R.J. , J. Vorobioff, E. Riley : Splanchnic hemodynamics in portal-hypertensive rats : measurement with γ -labeled microspheres. *Am. J. Physiol.* 242 : G156, 1982.
- Hanson, K.M., P.C. Johnson : Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog . *Am. J. Physiol.* 211 : 712, 1966.

- Hart, J.L. : Effects of pregnancy on spontaneous contraction and barium responsiveness of the rat portal vein. *Biol. Res. Pregnancy* 5(2) : 78, 1984.
- Hayes, P., I.A.D. Bouchier : Drug therapy of portal hypertension and oesophageal varices. *Brit. J. Hosp. Med.* 34 : 39, 1984.
- Hellstrand, P., B. Johansson, A. Ringberg. : Influence of extracellular calcium on isometric force and velocity of shortening in depolarized venous smooth muscle. *Acta physiol. scand.* 84 : 528, 1972.
- Hirsch, L.J., T. Ayabe, G. Glick : Direct effects of various catecholamines on liver circulation in dogs. *Am. J. Physiol.* 230 : 1394 , 1976.
- Holman, M.E., C.B. Kasby, M.B. Suthers, J.A.F. Suthers : Some properties of the smooth muscle of the rabbit portal vein. *J. Physiol.* 196 : 111, 1968.
- Hughes J., J.R. Vane : An analysis of the responses of the isolated portal vein of the rabbit to electrical stimulation and to drugs. *Br.J. Pharmac. Chemother.* 30: 46, 1967.
- Johansson B., B. Ljung : Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studied by a nerve-muscle preparation of portal vein. *Acta physiol. scand.* 70: 299, 1967.
- Johansson B., B. Ljung, T. Malmfors, L. Olson : Prejunctional supersensitivity in the rat portal vein as related to its pattern of innervation. *Acta physiol. scand. Suppl* 349 : 5, 1970.
- Johansson B. : Determinants of vascular reactivity. *Fed. Proc.* 33 : 121, 1974 .
- Johansson B. : Structural and functional changes in rat portal veins after experimental portal hypertension. *Acta physiol. scand.* 98 : 381, 1976 .

- Kiel J.W., V. Pitts, J.N. Benoit, D.N. Granger, A.P. Shepherd:
Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal-
hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 248: G 192, 1985.
- Kim D., K. Kinme, J.G. Fortner : Occlusion of the hepatic artery
in man. *Surg. Gynecol. Obst.* 136 : 966, 1973.
- Koo A., I.Y.S. Liang : Blood flow in hepatic sinusoids in exp-
erimental hemorrhagic shock in the rat. *Microvasc. Res* 13:
315, 1977. (Koo ve Liang : *J. Physiol* 295: 191, 1979 'da
zikredilmiştir.)
- Koo A., I.Y.S. Liang, K.K. Cheng : Adrenergic mechanisms in the
hepatic circulation in the rat. *Q. Jl. Exp. Physiol.* 62:
199, 1977.
- Koo A., I.Y. S. Liang : Microvascular filling pattern in rat
liver sinusoids during vagal stimulation. *J. Physiol* 295:
191, 1979.
- Krørup N. : Effects of histamine, vasopressin and angiotensin
II on hepatosplanchnic hemodynamics, liver function
and hepatic metabolism in cats. *Acta physiol. scand.* 95:
311 , 1975.
- Kroeger R.J., R.J. Groszmann : Effect of selective blockade of
 α - adrenergic receptors on portal and systemic hemo-
dynamics in a portal hypertensive rat model. *Gastroenter-
ology* 88: 896, 1985.
- Lebrec D., O. Nouel, J. Bernuau, M. Bouygues, B. Rueff,
J.P. Benhamou : Propranolol in prevention of recurrent gastro-
intestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1: 920,
1981.

- Lebrec D. T. Poynard, P. Hillon, J.P. Benhamou : Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. A controlled study. N. Engl. J. Med. 305, 1371, 1981.
- Lebrec D., L. Blanchet : Effect of two models of portal hypertension on splanchnic organ blood flow in the rat. Clin. Sci. 68: 23, 1985.
- Lee J.S., J. W. Silverberg : Effect of histamine on intestinal fluid secretion in the dog. Am. J. Physiol. 231 : 793, 1976.
- Ljung B.: Nervous and myogenic mechanisms in the control of a vascular neuroeffector system. Acta Physiol. scand. Supp. 349 : 35, 1970.
- McCalden T.A. : The inhibitory action of oestradiol 17- β and progesterone on venous smooth muscle. Br.J. Pharmac. 53: 183, 1975
- McLean E.K., A.E. McLean, M.P. Sutton : An improved method for producing cirrhosis of the liver in rats by simultaneous administration of CCl₄ and phenobarbitone. Br.J. Exp. Path. 50: 502, 1969.
- Mellander S., B. Johansson: Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. Pharmacol. Rev. 20 : 117, 1968.
- Mills P.R., A.P. Rae, D.A. Farah, R.I. Russel, A.R. Lorimer, D.C. Carter : Comparison of three adrenoceptor blocking agents in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gut 25 : 73, 1984.
- Moreno A.H., A.R. Burchell, L.M. Rosselot, W. F. Panke, S.F.

- Slafsky, J.H. Burke : Portal blood flow in cirrhosis of the liver. *Journal of Clinical Investigation* 46: 435, 1967.
- Moritz E., W. Kreuzer, W.G. Schenk : Studies in experimental canine cirrhosis: hemodynamic alterations with emphasis on degree of spontaneous porto-systemic shunting. *Ann. Surg.* 177: 503, 1973.
- Murray J.F., A.M. Dawson, S. Sherlock : Circulatory changes in chronic liver disease. *Am. J. Med.* 2: 358, 1958.
- Nies A.S., G.R. Wilkinson, B. Rush, J.T. Strother, D.G. McDevitt : Effects of alteration of hepatic microsomal activity on liver blood flow in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 25 : 1991, 1976.
- Norris C.P., G.E. Barnes, E. Smith, H.J. Granger : Auto-regulation of superior mesenteric blood flow in fasted and fed dogs. *Am. J. Physiol.* 237 : H174, 1979.
- Richardson, P.D.I., P.G. Withrington : The vasodilator actions of isoprenaline, histamine, prostaglandin E₂, glucagon and secretin on the hepatic arterial vascular bed of the dog. *Br. J. Pharmac.* 57 : 581, 1976.
- Richardson, P.D.I., P.G. Withrington : A comparison of the effects of bradykinin, 5-hydroxytryptamine and histamine on the hepatic arterial and portal venous vascular beds of the dog : histamine H₁ and H₂-receptor populations. *Br. J. Pharmac.* 60 : 123, 1977.
- Richardson, P.D.I. , P.G. Withrington : Pressure-flow relationships and effects of noradrenaline and isoprenaline on the hepatic arterial and portal venous vascular beds

- of the dog. *J. Physiol.* 282 : 451 , 1978.
- Richardson, P.D.I., P.G. Withrington : Physiological regulation of the hepatic circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 44 : 57, 1982.
- Sigurdsson, S.B., B. Uvelius : The effects of variations in extracellular magnesium concentration on electrical and mechanical activity in rat portal vein. *Acta physiol. scand.* 99 : 368, 1977.
- Sigurdsson, S.B., W. Grampp : The effect of hypoxia on mechanical and electrical properties of smooth muscle from the rat portal vein. *Pflügers Arch.* 391 : 44 , 1981.
- Smythe, C.M., H.F. Fitzpatrick, A.H. Blakemore : Studies on portal venous oxygen content in unanesthetized man. *J. Clin. Invest.* 30 : 674, 1951.
- Sutter, M.C. : The pharmacology of isolated veins. *Brit. J. Pharmacol.* 24 : 742, 1965.
- Sutter, M.C. : Quantitative effects of external calcium concentration on contraction of rat portal vein compared to thoracic aorta. *Acta physiol scand.* 98 : 266, 1976.
- Sutter, M.C. , B. Ljung : Contractility, muscle mass and agonist sensitivity of isolated portal veins from normo- and hypertensive rats. *Acta physiol.scand.* 99 : 484 , 1977.
- Vorobioff, J., J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann : Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model : a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am. J. Physiol.* 244 : 652, 1983.

Vorobioff, J. , J.E. Bredfeldt, R.J. Groszmann : Increased
blood flow through the portal system in cirrhotic rats.
Gastroenterology 87 : 1120, 1984.

Westfall, T.C., M.J. Meldrum, L. Badino, J.T. Earnhardt :
Noradrenergic transmission in the isolated portal vein
of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 6 :
267, 1984.