

**MAVİ KARACİĞER SENDROMUNDA MORFOLOJİ  
VE  
FONKSİYON TESTLERİ DEĞİŞİKLİKLERİ**

FİZYOLOJİ PROGRAMI

Doktora Tezi

Dr. Ergun GÖNEY

ANKARA — 1975

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

MAVİ KARACİĞER SENDROMUNDA MORFOLOJİ  
ve  
FONKSİYON TESTLERİ DEĞİŞİKLİKLERİ

Fizyoloji Programı  
DOKTORA TEZİ

Dr. Ergun GÖNEY

Rehber Öğretim Üyesi Prof.Dr. Naci Bor

ANKARA - 1975

*İÇİNDEKİLER*

<i>Giriş</i> _____	1
<i>Genel Bilgiler</i> _____	2
<i>Materyal ve Metod</i> _____	9
<i>Bulgular</i> _____	12
<i>Tartışma</i> _____	33
<i>Özet</i> _____	43
<i>Kaynaklar</i> _____	45

## G İ R İ Ő

Köpekte yapmakta olduğumuz bir karaciğer transplantasyonu esnasında, vericinin karaciğeri alıcıya takılıp, bu organın normal perfüzyonu başlatıldıktan kısa bir süre sonra; karaciğerin şiştiğini, renginin koyu mavi - mor'a dönüşüp kapsülünden bir mayinin damladığını gördük. Andrew<sup>4,5</sup> tarafından "şişmiş mavi karaciğer" olarak tarif edilen bu sendrom; karaciğerin travması<sup>58</sup> veya geçici devaskularizasyonunda, anaflaksi<sup>20,35,52</sup> ve pepton şokunda<sup>52</sup>, histamin enjeksiyonunda<sup>9,26</sup>, bu organın izole perfüzyonunda<sup>18,36</sup>, endotoksin<sup>33</sup> ve hemorajik<sup>21,60</sup> şok gibi birçok patolojik şartlarda, "hepatik out flow block" veya "mavi karaciğer" sendromu olarak bilinir.

Literatürde bu sendrom ile ilgili çeşitli araştırmalar mevcut olmasına rağmen, mavi karaciğer sendromunda karaciğer morfolojisi ve fonksiyonlarındaki değişikliklerin yeterince incelenmediğini gördük. Aydınliğa kavuşmamış hususları incelemek amacı ile köpekler üzerinde bu deneysel çalışmayı yaptık.

## GENEL BİLGİLER

Deney hayvanı olarak köpekleri aşağıdaki iki sebepten tercih ettik :

1- Mavi karaciğer sendromunun bu türde daha çok görülmesi<sup>18</sup>,

2- Deney süresince, karaciğer biyopsilerinin ve fonksiyon testleri ile ilgili kan örneklerinin oldukça önemli hacımlere ulaşması köpek gibi nisbeten büyük bir hayvanı gerekli kıldı.

### KÖPEK KARACİĞERİNİN ANATOMİSİ<sup>39,51</sup> :

13.3 kg. ağırlığında 91 köpek üzerinde yapılan çalışmada ortalama karaciğer ağırlığı 450 gr. olarak tespit edildi. Buna dayanarak yetişkin köpeklerde karaciğer ağırlığı total vücut ağırlığının % 3.38 'ini teşkil etmektedir.

Köpek karaciğeri yapı bakımından insanlardakinden farklı olarak çok lobludur. Bütün lobların üzeri, hilus ve safra kesesinin yapışık bulunduğu kısımlar hariç tamamen periton ile örtülüdür.

Birbirinden ayrılmış başlıca 4 lob mevcuttur :

1° - Sol hepatik lob : Karaciğerin sol tarafında, karaciğer hacminin yarısına yakın bir kısmını kaplar ve iki sublobüle ayrılır.

a) Sol lateral hepatik lob; diyafragmanın sol krusunun altından

başlar, total karaciğer ağırlığının % 28.7 ± 3.3 'ünü kapsar.

b) Sol medial hepatik lob ; sol lateral lobun medialinde yer alır, total karaciğer ağırlığının % 13.7 ± 2.1 'ini teşkil eder.

2° - Quadrate lob : Safra kesesinin sol tarafında diğer loblara göre oldukça küçük, derinde kama şeklinde olup, median planda yer alır. Total karaciğer ağırlığının % 6.9 ± 1.6 'sını ihtiva eder.

3° - Sağ hepatik lob : Safra kesesine komşu olan ve onun hemen sağ tarafında bulunan loblardan meydana gelmiştir. Sol hepatik lobtan daha küçük olup onun gibi iki sublobüle ayrılır.

a) Sağ lateral hepatik lob ; lateralde basıya uğramış yarım daire şeklinde olup total karaciğer ağırlığının % 17.5 ± 2.8 'ini oluşturur.

b) Sağ medial hepatik lob ; safra kesesine komşu olup sağ lateral hepatik lobtan daha uzundur. Total karaciğer ağırlığının % 17.1 ± 2.5 'ini kapsar.

4° - Caudate lob : Cauda ve papiller procesten ve bunları birbirine bağlayan isthmustan ibaret olup total karaciğer ağırlığının % 6.1 ± 2.7 'sini ihtiva eder.

#### KARACİĞER KAN AKIMI<sup>43</sup>

Karaciğer parankimal hücreleri beslenmeleri için gerekli kanı esas olarak hem portal venden hem de hepatik arterden alırlar.

Hepatik Arter : Abdominal aortadan çıkan arteria hepatica communis'ten ayrılan, iki veya beş dal halinde arteria hepatica propria<sup>46</sup> şeklinde karaciğere girer. Karaciğere giren total kanın % 20-30 'unu, oksijenin ise % 50

ini taşır. Grindlay<sup>24</sup> köpekler için hepatik arter kan akımını 102 ml/dk. ölçtü.

Portal Ven : Mide, barsaklar, pankreas ve dalaktan fonksiyonel kanı karaciğere getirir. Karaciğere giren kanın takriben 4/5 'ü, oksijenin ise % 50 si portal venden geçer.

Grindlay, köpeklerde vena portadan geçen kan akımını 345 ml/dk. buldu<sup>27</sup>. Bu miktar karaciğerden birim zamanda geçen toplam kanın % 70-80 'idir.

Hepatik Ven : Karaciğer lobüllerinin ortalarında tipik olarak tek bir sentral ven vardır. Bu sentral venler karaciğerin efferent venöz sisteminin ana damlacığını teşkil ederler. Komşu sentral venler, interlobuler venleri teşkil etmek üzere birleşirler. İnterlobuler venlerde birbirleri ile birleşerek hepatik venleri yaparlar. Karaciğerin venöz kanını taşıyan hepatik venler, vena kava inferior'a dökülürler.

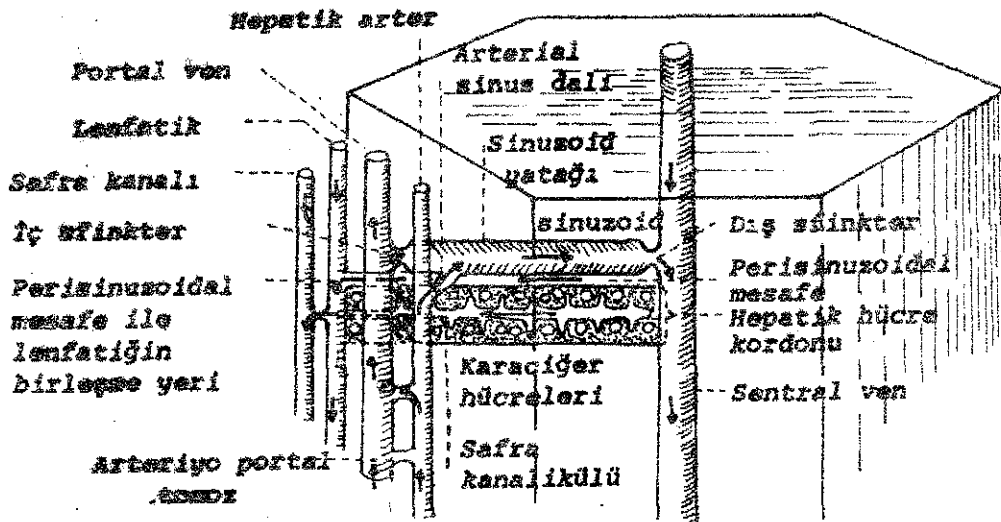
Grindlay<sup>27</sup> köpeklerde hepatik ven akımını 433 ml/dk. olarak ölçtü. Çeşitli türlerde hepatik venlerin, kasılarak, karaciğer kan akımında etkili olduğu gösterilmiştir.

#### KARACİĞERİN SFİNKTER MEKANİZMASI ve MAVİ KARACİĞER SENDROMU :

Deysach<sup>17</sup> oldukça çok sayıda hepatik sinuzoidlerin, küçük "sluice kanalları" denilen kasılabilir tek bir oluşum ile, central veya sublobuler venule kasıldığını gördü. İlk defa olarak, bu kanalların kedi ve tavşanlarda bulunduğunu müşahade etti. Bu araştırmacı, kedi, tavşan, amerikan ayısı, ile beyaz kuyruklu geyikte sublobuler venlerin çok kuvvetli olarak kasıldıklarını, farmakolojik ve histolojik incelemeler ile de gösterdi.

Knisely'e göre, Harding<sup>31</sup> Deysach'ın bu "küçük sluice kanalları"nı, kurbağa, fare, kobay, tavşan, kedi, hamster, sıçan, köpek ve Rhesus maymunları-  
nın canlı karaciğerleri üzerinde yaptığı çalışmalarıyla teyid etmiştir.

Knisely<sup>30</sup> kurbağaların karaciğer lobüllerini inceliyerek, sinuzoidlerin giriş ve çıkış kısımlarında birer sfinkter olduğunu gördü (Şekil 1). Normalde kurbağa hepatik sinuzoidlerinin pek çoğu, kan ve konsantre kan hücrelerini ihtiva ederler. Hafif anestetize edilen kurbağaların, vücutlarının herhangi bir yerinde kanama olunca, karaciğerdeki; iç sfinkterler ile portal venüllerin ve, hepatik arteriollerin terminallerinde bulunan, sfinkterler sıkı bir şekilde kapanır, dış sfinkterler açılır ve sinuzoidlerde kontraksiyon olur. Bu esnada sinuzoidler adeta lümensiz gibi görülürler. Bu peristaltik kontraksiyonların yönü, periferden lobülün merkezine doğru olduğundan, sinuzoid muhtevasını Sentral vene iletirler. Daha sonra dış sfinkterler kapanır sinuzoidlere geri akım önlenmiş olur. Sentral ve sublobuler venlerde aynı şekilde kasılarak biraz daha kanı sistemik dolaşıma verirler. Böylece karaciğerdeki iç ve dış sfinkterlerin yardımı ile bir nevi "auto transfüzyon" yapılmış olur. Rhesus maymunlarında da, giriş ve çıkış sfinkterlerinin bulunduğu, aynı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.



ŞEKİL 1 : Kurbağa karaciğeri lobülünün şematik görünümü (Knisely<sup>31</sup> 'den)



Benzer sfinkterleri, Irving ve Mc Donald<sup>29</sup> kobaylarda, Bloch<sup>10</sup> kurbağa, sıçan, fare, tavşan ve maymunlarda gösterdiler. Harding ise<sup>31</sup> muhtelif türlerde, kedi, köpek ve maymunda çıkış sfinkterlerinin bulunduğunu müşahade etti. Arey<sup>8</sup> köpeklerin, amerikan ayıların, ayı balığının, değişik çaplardaki hepatic venullerinde düz kasların bulunduğunu belirtti. Testut'a göre<sup>56</sup> hepatic venler, çevrelerinde tam bir zarf meydana getiren ve bütün damar boyunca uzanan, kas dokularının olması nedeni ile, portal venlerden farklıdır. Bu kas kılıfı, insanlarda çok incedir, fakat bazı hayvanlarda, özellikle öküzlerde ve atlarda 4 mm.lik bir kalınlığa erişir.

Köpek, maymun ve insan karaciğerini ışık mikroskobu ile inceleyen Neill<sup>44</sup>, hepatic venlerin vena kava inferior ile birleştiği yerlerde, uzunluğuna, parlak kas tomurcukları olduğunu gördü, ancak dairesel kas liflerinin varlığını gösteremedi. Köpeklerde uzunlamasına olan dokuların çok fazla olmasına rağmen maymun ve insanlarda, bu yapılar çok az olarak tesbit edilmiştir. Daha sonra aynı araştırmacı vena porta içerisine 10 cc. histamin fosfat vererek, köpek karaciğerlerinin mikroskopik kesitlerini incelediği zaman, Arey<sup>8</sup> ve Elias<sup>19</sup> tarafından da tarif edildiği gibi, sublobuler ve küçük hepatic venler etrafında, çok sayıda spiral şeklindeki, düzgün kas demetlerini gördüğünü bildirmiştir. Bu kas demetlerinin, fonksiyonel önemini incelemek amacı ile, Vinyl plastik injeksiyon modelleri ile çalışan Neill, histamin verilmesinden sonra maymun karaciğerinin mikroskopik kesitlerinde, pek az sayıda düz kas görebildi. Köpeklerde görülen spiral şeklindeki kas demetlerine tesadüf etmediğini belirtti. Tabiatıyla insanlara bu dozlarda histamin vermek mümkün değildir. Köpeklerdeki, hepatic venlerin, düz kas sfinkterlerinin, Gr (-) endotoksine hassas olması nedeni ile, Gr (-) septisemisinden ölen bir hastanın karaciğerini inceleyen Neill, insan hepatic venlerinde de maymunlarda olduğu gibi düz kas bulunmadığını müşahade etmiştir.

Karaciğerdeki anatomik ve fonksiyonel sfinkterleri gözönüne alan Penn<sup>47</sup>,

bunların yerlerini şu şekilde özetliyor :

1) Hepatik venin, vena kava inferior ile birleştiği yerde<sup>9,59</sup> veya şiddetli vazokonstriksiyon neticesi damarlara spiral şeklinde<sup>35</sup> bir görünüm verecek şekilde bütün hepatik venöz sistemde,

2) Sublobuler venlerde<sup>17,44</sup>,

3) Sentral veya sublobuler venule giren ve birkaç hepatik sinuzoidi boşaltan Deysach'ın küçük "sluice " kanallarında<sup>17</sup>,

4) Hepatik sinuzoidlerde<sup>31</sup>.

İsole karaciğer perfüzyonu çalışmalarında, perfüzyonun yapılmasından hemen sonra başlayıp, 10-40 dakika süre ile devam eden, karaciğer akımının çıkış kısmında kısıtlanması nedeni ile, bu organda görülen değişiklikleri ilk defa Andrews<sup>6</sup> "şişmiş mavi karaciğer" olarak tarif etti. Bu durum karaciğerin sıhhatli vişne çürüğü rengini kaybedip, koyu mavi-siyah bir renk alması ve bir kaç dakika içerisinde kanla dolup şişmesi ile kendini gösterir. Kan akımı normalin % 15-25 'ine düşünce karaciğer kapsülü yüzeyinden birkaç damla lenf sıvısının damladığı görülebilir.

Köpekler üzerinde karaciğer transplantasyonu yapan Starzl<sup>55</sup>; mavi karaciğer sendromunun görülmesini takiben, karaciğer kapsülündeki yüzeysel lase-rasyonlardan ve daha önce kuru olan "porto-portal" veya "porto-kaval" anostomozlardan kontrol edilemeyecek kadar kanama olduğunu ve bunun sonucu olarak transplantasyon çalışmalarının genellikle başarısız olarak neticelendiğini gördü.

Greenway<sup>26</sup>, köpeklerde histamini portal ven ve hepatik arter yolu ile vererek bu maddenin karaciğer hacmi üzerindeki değişikliklerini inceledi. Histamin köpek ağırlığının kg.1 başına, dakikada 4 µg verildiğinde, portal ven

basıncının yükseldiğini, sistemik arterial basıncın düştüğünü, karaciğer hacminin, dokunun 100 gr.ına karşı 17 ml.lik bir artış gösterdiğini tesbit etti. Aynı deneyde hepatik ven basınçlarını da incelediler : Bir katateri, vena kava inferior ile, hepatik venin birleşme yerinden 0-1 cm. öteye karaciğer içerisine doğru yerleştirip histamin verdikten sonra, basınçta bir değişiklik tesbit edemediler. Katateri karaciğer içerisine doğru 4-8 cm. ilerletip, deneyi tekrarladıklarında, hepatik venöz basınçta önemli yükselmeler olduğunu gördüler.

Eiseman<sup>18</sup> çeşitli türlerde yaptığı isole organ perfüzyonu çalışmalarında mavi karaciğer sendromuna en hassas hayvanların köpekler olduğunu buna mukabil dana, koyun ve domuzlarda bu hassasiyetin daha az görüldüğünü; insan kadavraları ile yaptığı araştırmada ise, sendromu görmenin mümkün olmadığını belirtiyor. Bu araştırıcı, aynı preparasyonu kullanarak, asidozis, adrenalın, histamin, hipotermi ve perfüzyonun uzamasının vasküler direnci arttırdığını gösterdi. Ayrıca glukagon, alkaloz ve perfüzyon basıncının arttırılmasının bu sendromun etyolojisinde rol oynamadığını da belirtti.

Greenway<sup>25</sup>, kediler üzerinde yaptığı çalışmada, histaminin, köpeklerde görüldüğü gibi, hepatik kan hacminde bir değişiklik yapmadığını bildirdi.

Walker<sup>59</sup> köpeklerde hepatik ven yolu ile verdiği histaminin, bu venin karaciğer tarafına uzanan dallarında kasılmaya sebep olduğunu radyolojik olarak tesbit etti.

Biz de vena porta yolu ile 5-7 mg. histamin fosfat vererek yaptığımız mavi karaciğer sendromu ile ilgili bir çalışmamızda<sup>11</sup>, RI<sup>131</sup> HSA kullanarak karaciğerin damar permeabilitesindeki artışı göstermiştik.

Ayrıca, karaciğere yapılan direkt travmadan sonra<sup>59</sup>, anaflaksi<sup>20,35,52</sup> ve pepton şokunda<sup>52</sup>, karaciğerin geçici devaskularizasyonunda, endotoxin<sup>33</sup> ve hemorajik şok<sup>21,60</sup> gibi değişik patolojik şartlarda da mavi karaciğer sendromu tanımlandı.

## M A T E R Y A L   v e   M E T O D

Çalışma, ağırlıkları 9-21 kg. arasında değişen 16 köpek üzerinde yapıldı. Bunlardan 10 köpek deney grubu (A), 6 köpek ise kontrol grubu (B) olarak kullanıldı.

Köpekler intravenöz nembütal (30 mg/kg) ile anestetize edildikten sonra, trakeal entübasyon yapıldı. Deney süresince ve köpek ayılincaya kadar, gerekli sıvı intravenöz olarak verildi.

### A Grubu Köpeklere Aşağıdaki İşlemler Uygulandı :

Bu grupta olan 10 hayvana, ameliyat öncesi gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra, steril şartlarda femoral arter ve vene kateter konuldu.

Karın ksifoidden umbilikusa kadar uzanan orta hat insizyonu ile açıldı. Superior mezenterik venlerden biri vasıtası ile portal ven içine kateter yerleştirildi. Daha önce konulmuş olan femoral ven kateterinin ucu, hepatik venin, vena cava inferiora döküldüğü yere gelecek şekilde tesbit edildi. Böylece alınacak kan örneğinde karaciğere daha yakın örnekleme yapmak mümkün oldu. Deney öncesi; femoral arter ve portal ven basınçları kaydedildi. Femoral arter, inf. vena cava (V.C.I.) ve portal venden kan örnekleri, karaciğerden de kontrol biopsisi alındı. Biyopsiler % 10 luk Formalinde tesbit edildi. Kesitler hema-

toksilen eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda tetkik edildi.

Vena cava inferior (VCI) kanında hematokrit, alkalen fosfataz, bilirubin, total protein, albumin, globulin, SGOT, SGPT tayin edildi. Karaciğer fonksiyon testleri için uygulanan metodlar Tablo I de görülmüyor. Portal ven kanında ise, sadece hematokrit tayin edildi.

Bu hazırlıklar yapıldıktan sonra, mavi karaciğer sendromu yapmak için kullanılan maddelerden birisi olan, histamin fosfat (0.4 mg/kg), portal ven kateterinden verildi. 1-2 dakika içerisinde karaciğer şişti, kenarları keskinliğini kaybedip küntleşti. Koyu mavi-mor bir renk aldı, bir süre sonra kapsülü parlaklaştı. Adeta terlercesine, karaciğerden periton boşluğuna bir sıvı damlamaya başladı. Bu tablonun oluştuğu an O kabul edilip, karaciğerden biyopsi alındı. Bundan 5, 15, 30, 45, 60 dakika sonra deney öncesi kontrollerinde olduğu gibi, femoral arter, portal ven basınç ölçümleri yapıldı. Hematokrit ve karaciğer fonksiyon testleri için gerekli "vena cava inferior", "portal ven" kanı örneği alındı. Karaciğer biyopsileri her safhada ayrı ayrı tekrarlandı.

#### B Grubu Köpeklere Aşağıdaki İşlemler Uygulandı :

6 köpekte, deney grubundan farklı olarak, portal ven kateterinden, histamin fosfat yerine, % 0.9 NaCl (0.8 cc/kg) verildi. A grubunda deney öncesi ve sonrası uygulanan bütün işlemler kontrol gurubunda da aynen yapıldı.

Deney grubunda elde edilen kan basıncı ölçümleri, hematokrit, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojisindeki değişiklikler kontrol grubundaki bulgular ile mukayese edildi.

İstatistiki değerlendirme, her iki grup için eşlerarası ve gruplararası fark analizi ile yapıldı.

TABLO I : Karaciğer Fonksiyon Testleri.

T E S T	M E T O D	BİRİMLERİ
Alkalen Fosfataz	Bodansky Modifi <sup>38</sup>	K.A.Ü.
Bilurubin	Vanden Bergh Giordano-Prestrude Modifi <sup>39</sup>	% mg
Proteinler	Biuret Reaksiyonu <sup>40</sup>	% gr
SGOT, SGPT	Reitman-Frankel Modifi <sup>41</sup>	Ünite

B U L G U L A R

MORFOLOJİK BULGULAR

Makroskopik (a) ve mikroskopik (b) olarak ikiye ayrıldı :

a) Bütün köpeklerde, histamin fosfatın portal venden verilmesini takiben karaciğer, siyaha yakın koyu-mavi bir renk aldı, 2 dakika içerisinde şişip, kenarları keskinliğini kaybetti, lobları daha belirgin olarak görüldü (Resim 1). 5 ci dakikada karaciğer kapsülünden, adeta terlercesine bir mayinin sızdığını müşahade ettik. Yukarıdaki tablo, ortalama 20 dakika kadar devam etti, daha sonra gittikçe geriliyerek, 45 ci dakikada normale yaklaştı, 60 ci dakikada tamamen normale döndü.



(a)  
Deney öncesi



(b)  
"Mavi karaciğer sendromu" (0')

RESİM 1 : 10 No'lu deneye ait karaciğerin görünümü .

b) A grubunda; 10 deneyin tamamı gözönüne alındığında genel olarak görülen tablo şöyle idi.

Başlangıçta (0' da) ; karaciğer incelendiğinde, portal alanlarda ve bunları çevreleyen sinuzoidlerde genişleme, damarlarda konjesyon, az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu dikkati çekti.

5 dakikada; portal alanlar ve bunları çevreleyen sinuzoidlerdeki genişleme daha barizdi (Resim 2-3). Damarlardaki genişlemeler artmış konjesyon daha belirlenmişti. Hepatositlerde genel olarak vakuoler (Resim 4 a), fokal alanlarda da bunun ileri şekli olan balonik dejenerasyon mevcuttu. Parankim içinde, fokal minimal kanama alanları ve bu bölgedeki hepatositlerde dejenerasyon, portal mesafelerde çok az sayıda polimorf nuklear nötrofil lökositler görüldü. Karaciğer kapsülü altında ise, eozinofilik homojen madde birikimi ve az miktarda kanama dikkati çekti.

15 ci dakikada; 0' ve 5' daki bulgular bu safhada oldukça artmış olarak görüldü. Sinuzoidlerdeki genişleme ve balonik dejenerasyon çok barizdi (Resim 4 b). Sentral ven çevresinde de yer yer kanama odakları mevcuttu, hepatositlerdeki dejenerasyon bir öncekilere göre daha fazla olup, sub kapsüler genişleme artmıştı (Resim 5).

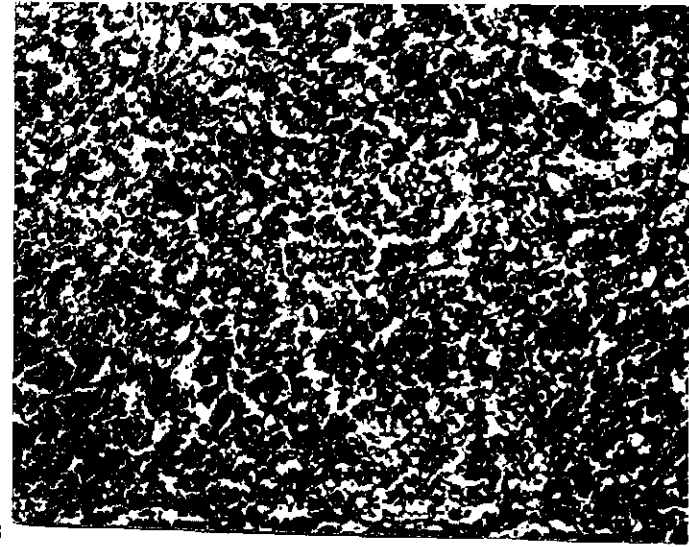
30 cu dakikada; başlangıçtan itibaren, 15' ya kadar gittikçe artan tablonun, gerilediği, portal mesafelerdeki ödemin hafiflediği, parankim hücrelerindeki hidropik dejenerasyonun azaldığı görüldü. Daha önce ortaya çıkan eritrositlerin teşkil ettiği kanama odaklarında bir değişiklik müşahade edilmedi. Subkapsüler eozinofilik maddede azalma mevcuttu.

45 ci dakikada; sinuzoidlerdeki genişlemenin ortadan kalktığı, sentral ven ve portal mesafelerdeki konjesyonun azaldığı görüldü. Konjesyone damarlardaki genişleme hafiflemiş, parankim hücrelerindeki hidropik dejenerasyon çok azalmıştı. Bunların yanında, fokal kanama ve hepatosit dejenerasyonu (Resim 6) devam

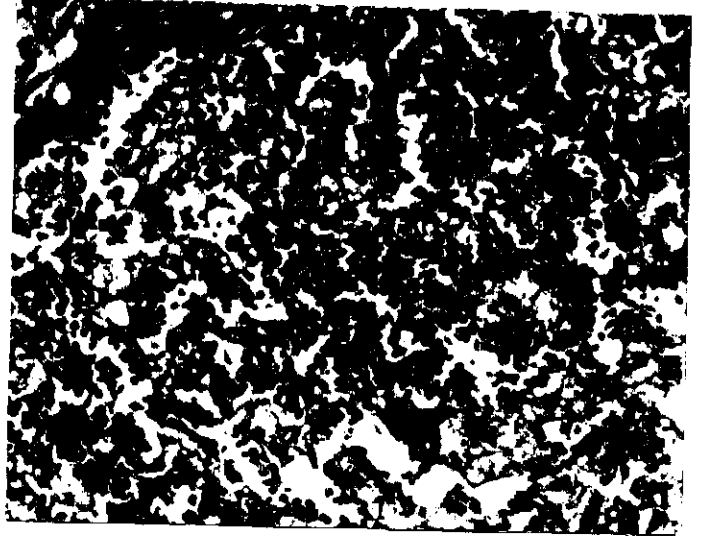




RESİM 2 : A grubu 9 no'lu deneyde portal alanlar ve lenf kanallarındaki genişlemeye ait görünüm (5') .  
(H - E X 120).

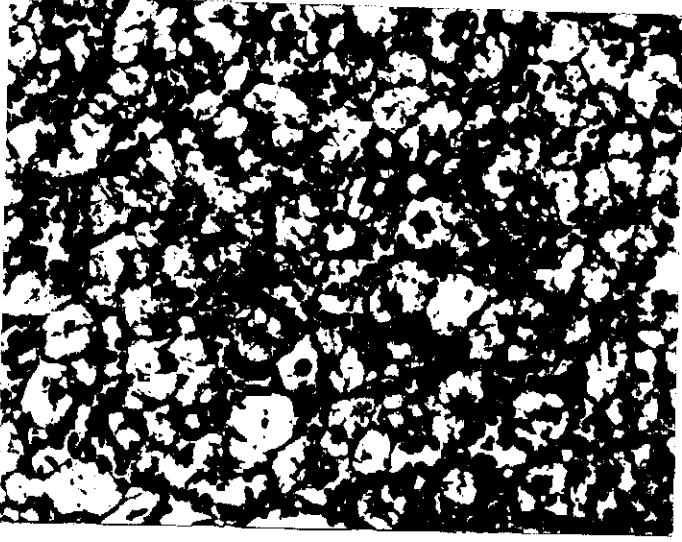


a. (H - E X 120)

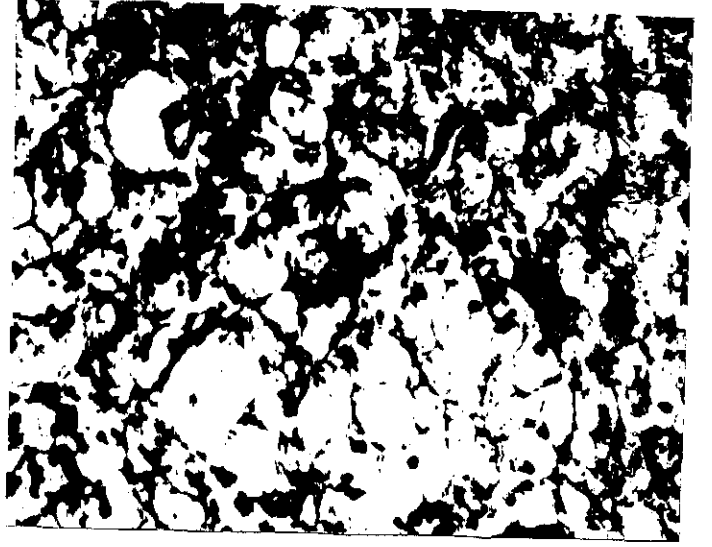


b. (H - E X 300)

RESİM 3 : A grubu 4 no'lu deneyde sinuzoidlerdeki genişleme ve konjesyone ait görünüm (5').



a) Vakuoler dejenerasyon (5')  
(H - E X 300)



b) Balonik dejenerasyon (15')  
(H - E X 300)

RESİM 4 : A grubu 7 no'lu deneydeki hepatik  
dejenerasyonun görünümü.



RESİM 5 : A grubu 3 no'lu deneyde kara-  
ciğer kapsülü altında lenf sı-  
vısı toplanması ve subkapsüler  
hemoraji (15') (H - E X 120) .

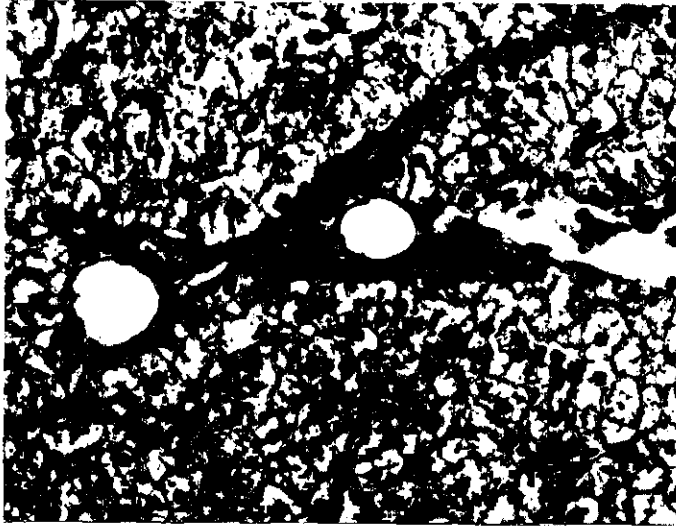


a. (H - E X 120)



b. (H - E X 300)

RESİM 6 : A grubu 7 no'lu deneyde fokal kanama ve hepatositlerdeki dejenerasyonun görünümü (45').



RESİM 7 : B grubu 4 no'lu deneyde portal alan ve karaciğer hücrelerinin görünümü (5')

etmekte idi. Subkapsüler eozinofilik madde hemen hemen kaybolmuştu.

60 cı dakikada; portal alanlardaki ve sinuzoidlerdeki genişleme kayboldu, damarlardaki konjesyon 0, 5, 15, 30, 45 dakikalara göre, belirgin derecede azaldı, hücrelerde hidropik ve balonik dejenerasyon ile kapsül altında ödem tespit edilemedi. Parankimde daha öncede görülen, kanama ve hepatosit dejenerasyonu devam etmekte idi. Karaciğer kapsülü ise tamamen normaldi.

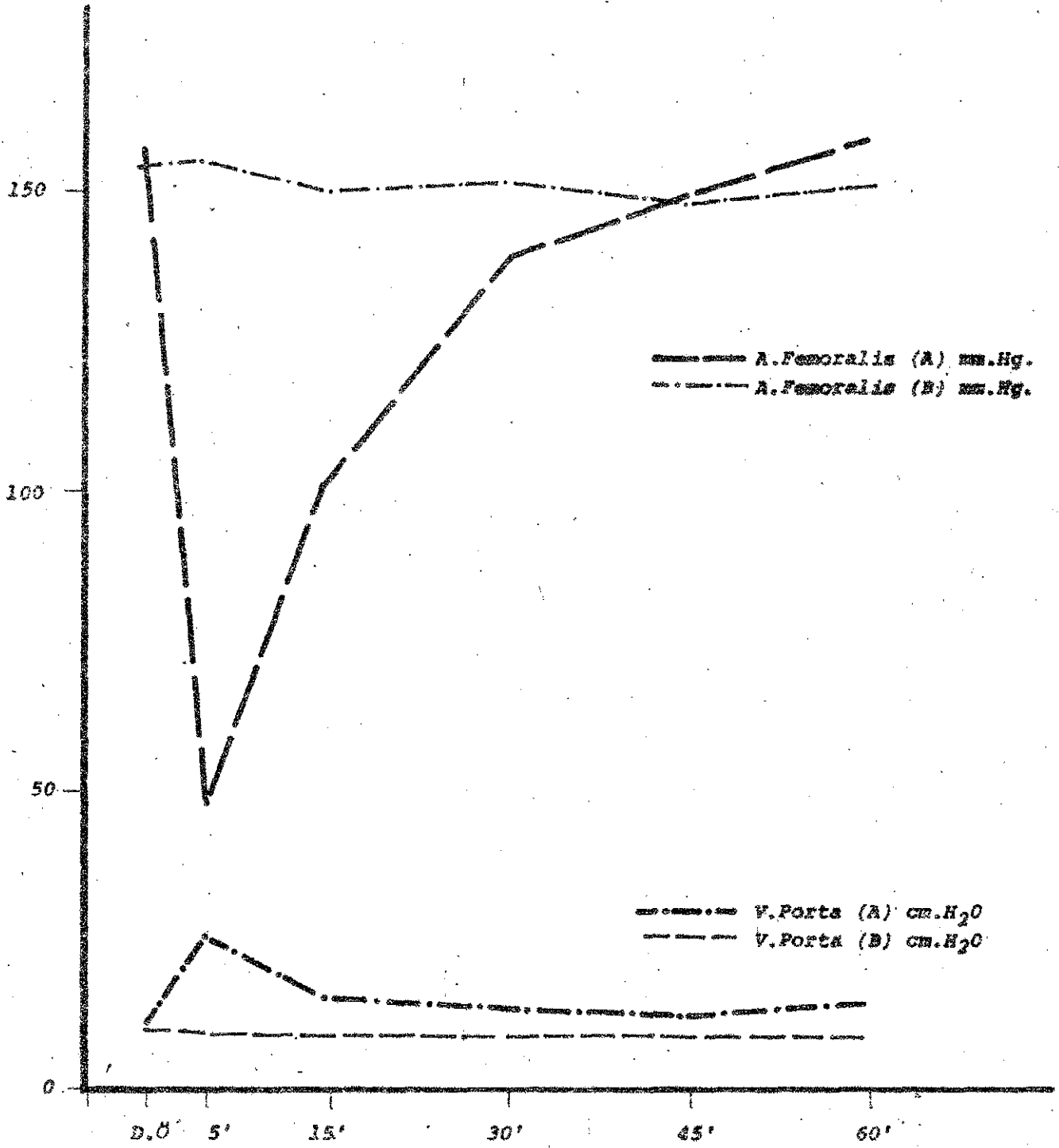
B grubunda (kontrol) ise; bütün safhalarda karaciğerin histolojisi (R 7) normal görünümde idi. Sadece bu gruptaki 2 köpekte damarlarda minimal konjesyon saptandı.

#### FEMORAL ARTER BASINCI BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi  $158 \pm 4.95 / 120.55 \pm 2.27$  mm Hg olan arteriel kan basıncı, histamin fosfatın portal ven içinden verilip, mavi karaciğer sendromunun görülmesinden 5' sonra,  $46.50 \pm 2.58 / 29.44 \pm 3.05$  mm Hg 'ya düştü. Daha sonra 15' da  $100.60 \pm 1.60 / 68.33 \pm 3.00$  mm Hg, 30' da  $138.00 \pm 6.54 / 95.55 \pm 7.23$  mm Hg. ya yükseldi (TABLO II). Bu değişiklikler deney öncesine kıyasla çok önemli bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). 45' ve 60' da gittikçe artarak normal değerlere çıktı.

B grubu : Başlangıç değerleri ortalaması  $153.85 \pm 3.94 / 120.83 \pm 1.53$  mm Hg. ya olan arteriel kan basıncı en fazla 45'  $147.85 \pm 2.14 / 119.16 \pm 3.00$  mm Hg. ya düştü (TABLO III). Bu değişiklikler anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ).

A ve B gruplarındaki değişiklikler Grafik 1 de görülmekte olup, iki grup arasında, 5' ve 15' lardaki farklılık istatistiki olarak çok manalı bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



GRAFİK 1 : A, B grupları kan basıncı değişiklikleri.

PORTAL VEN BASINCI BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi  $10.53 \pm 0.40$  cm  $H_2O$  iken mavi karaciğer sendromunda, en fazla 5' da  $24.92 \pm 1.59$  cm  $H_2O$  ya kadar çıktı. Daha sonra gittikçe düşerek 15' da  $14.95 \pm 0.80$  cm  $H_2O$ , 30' da  $13.21 \pm 0.59$  cm  $H_2O$ , 45' da  $11.85 \pm 0.44$  cm  $H_2O$  basıncına düştü (TABLO IV). Bu değişiklikler istatistiki olarak çok anlamlı idi (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

B grubu : Başlangıçta portal ven basıncı,  $9.50 \pm 0.34$  cm  $H_2O$  olup en fazla 30' da  $8.40 \pm 0.13$  cm  $H_2O$  ya düştü, 15' da  $8.55 \pm 0.20$  cm  $H_2O$ , 45' da  $8.50 \pm 0.27$  cm  $H_2O$  bulundu (TABLO V). Bu değişiklikler manalı bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ).

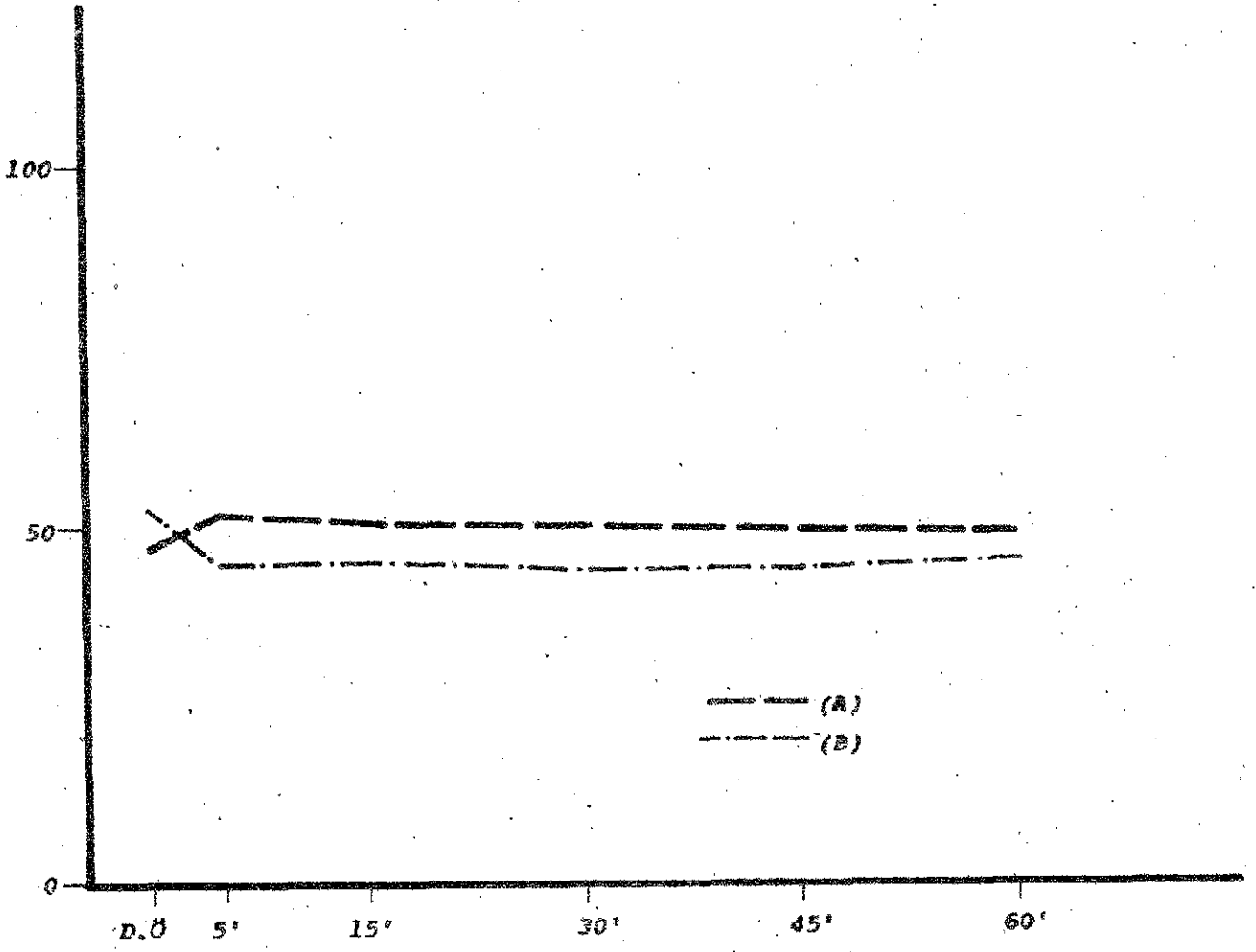
A ve B grupları arasındaki değişiklikler grafik 1 de görüldüğü gibi, iki grup arasında 5', 15', 30', 45', 60' lardaki fark istatistiki olarak oldukça önemli bulundu ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ).

PORTAL VEN HEMATOKRİT BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi ortalaması  $26.70 \pm 1.54$  olup, 5' da  $51.40 \pm 1.66$  ya yükseldi ve 60' da  $49.10 \pm 1.60$  'a indi (TABLO VI). 5, 15, 30, 45, 60' daki artışlar istatistiki olarak anlamlı bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ).

B grubu : Başlangıç değerleri ortalaması  $40.33 \pm 2.87$  olup en fazla 15' da  $41.33 \pm 1.90$  'a yükseldi. Daha sonra gittikçe düşerek 60' da başlangıç değerinin altına  $38.83 \pm 2.32$  ye indi, istatistiki değerlendirmede önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ) (TABLO VII).

A ve B grupları arasındaki bu değişiklikler Grafik 2 de görülmekte olup, 5', 15', 30', 45', 60' lardaki fark çok manalı bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ).



GRAFİK 2 : A, B GRUPLARI PORTAL VEN HEMATOKRİT DEĞİŞİKLİKLERİ.

ALKALEN FOSFATAZ BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi ortalama  $6.08 \pm 0.29$  K.A.Ü. olan alkalen fosfataz değeri, mavi karaciğer sendromunun başlangıcında, artış gösterdi. En fazla 15' da  $6.28 \pm 0.21$  K.A.Ü. ne yükseldi (TABLO VIII). Bu yükseliş istatistiki olarak önemsiz idi ( $p > 0.05$ ).

B grubu : Başlangıçta ortalama,  $4.28 \pm 0.5$  K.A.Ü. olan alkalen fosfataz değeri, 15' da  $4.08 \pm 0.57$  K.A.Ü. sine inip, 60' da  $4.55 \pm 0.52$  K.A.Ü. ye yükseldi (TABLO IX). Bu değişiklikler istatistiki olarak anlamsız idi ( $p > 0.05$ ).

A ve B grupları arasındaki farklar Grafik 3 de görülmekte olup, iki grup arasında 5, 15, 30, 45, 60' daki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulundu (sırası ile  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ).

BİLURUBİN BULGULARI :

A grubunda : Deney öncesi  $0.22 \pm 0.01$  mg olan bilirubin değeri, en fazla 5' da  $0.24 \pm 0.02$  mg. 'a yükseldi, 60' da  $0.23 \pm 0.01$  mg. 'a indi (TABLO X). Bu değişiklikler istatistiki olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

B grubunda : Başlangıç ortalama değeri  $0.25 \pm 0.22$  mg olan, bilirubin, 30' da  $0.21 \pm 0.01$  mg. 'a indi, 60' ya kadar bu değeri muhafaza etti (TABLO XI). Bu değişimler istatistiki olarak anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ).

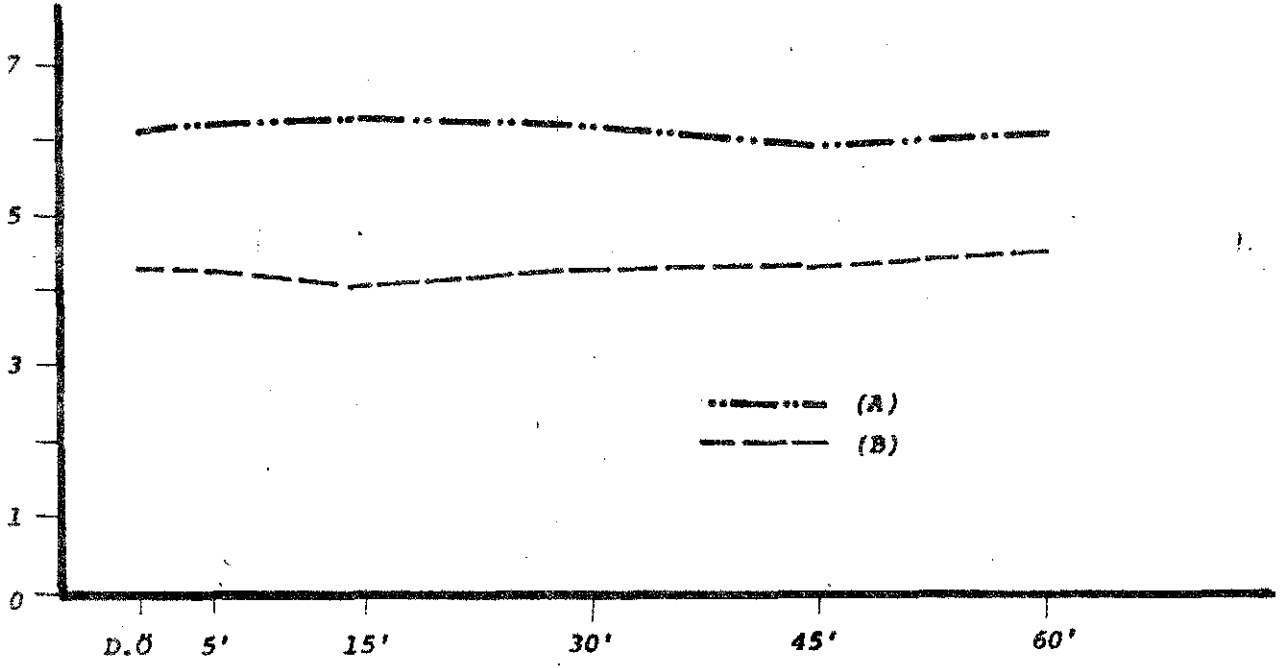
A ve B grupları bilirubin değerleri ortalamaları arasındaki fark anlamsız idi (Grafik 4), ( $p > 0.05$ ).

TOTAL PROTEİN BULGULARI :

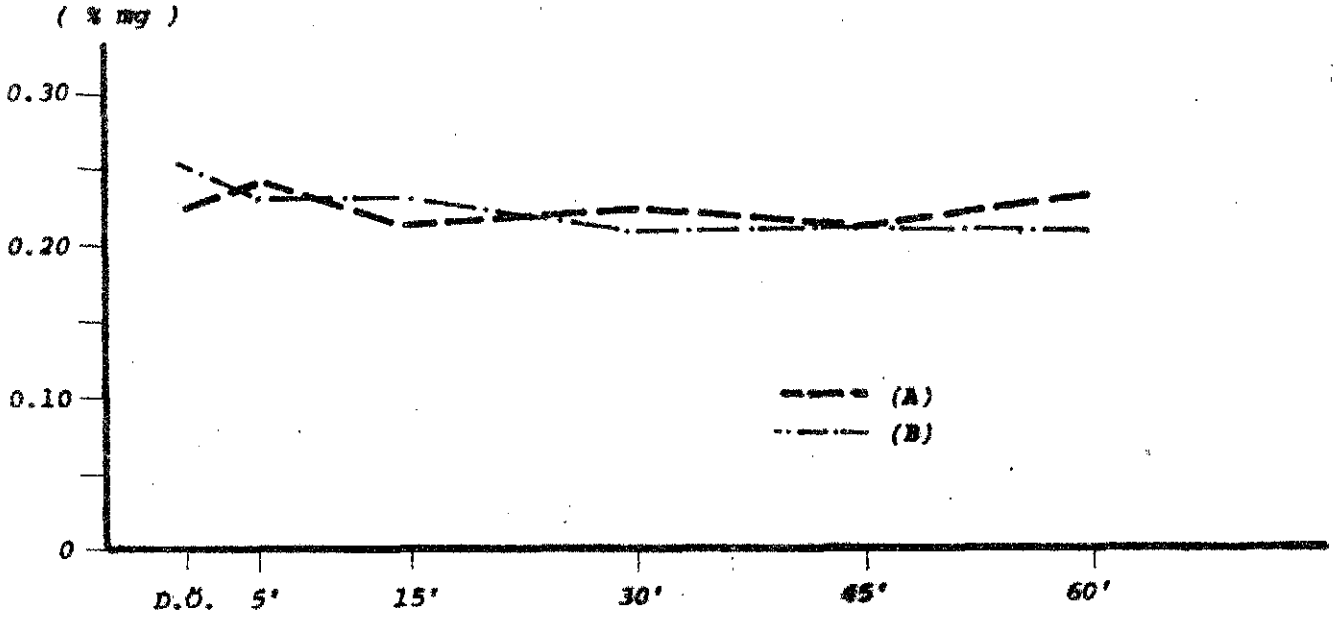
A grubu : Deney öncesi ortalama değeri %  $5.95 \pm 0.25$  gr iken, 5' da %  $5.75 \pm 0.27$  gr. 'a indi, 15' da %  $5.82 \pm 0.28$  gr. 'a yükseldi (TABLO XII). Bu



(K.A.Ü.)



GRAFİK 3 : A, B GRUPLARI ALKALEN FOSFATAZ DEĞİŞİKLİKLERİ.



GRAFİK 4 : A, B GRUPLARI BİLURUBİN DEĞİŞİKLİKLERİ.

değişiklikler istatistiki olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

B grubu : Başlangıç ortalaması değeri % 5.93  $\pm$  0.29 gr olan serum proteini, en fazla 30' da % 6.00  $\pm$  0.29 gr.'a kadar yükselip 45' da % 5.80  $\pm$  0.31 gr.'a indi, 60' da % 5.94  $\pm$  0.32 gr.'a erişti (TABLO XIII). Bu değişimler istatistiki değerlendirmede anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ).

A ve B grupları ortalama değerleri arasındaki değişiklikler istatistiki olarak manasız idi ( $p > 0.05$ ).

#### ALBUMİN BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi ortalama değeri % 2.56  $\pm$  0.13 gr. olan serum albumini, en fazla % 2.42  $\pm$  0.14 gr.'a kadar düştü, 60' da % 2.43  $\pm$  0.13 gr olarak bulundu (TABLO XIV). 5' ve 60' daki bu değişiklikler istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

B grubu : Başlangıç ortalaması değeri % 2.48  $\pm$  0.16 gr olan serum albumin değeri, 5' ve 15' da düşme gösterdi. En fazla düşme 5' da % 2.26  $\pm$  0.12 gr olup, 30' da % 2.57  $\pm$  0.17 gr.'a yükseldi (TABLO XV). 5' daki düşme istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

A ve B grupları ortalama değerleri arasındaki fark istatistiki olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

#### GLOBULİN BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi ortalaması % 3.43  $\pm$  0.14 gr olan globulin değerleri, en fazla, 5' da % 3.55  $\pm$  0.17 gr.'a yükselip, 30' da % 3.30  $\pm$  0.20 gr.'a düştü (TABLO XVI). Bu değişimler istatistiki değerlendirmede manasız bulundu ( $p > 0.05$ ).

B grubu : Başlangıç ortalama değeri % 2.48  $\pm$  0.16 gr olan serum globu-  
lini gittikçe azalarak en fazla 15' da 2.26  $\pm$  0.12 gr.'a düştü, daha sonra ar-  
tarak 45' da % 2.49  $\pm$  0.17 gr.'a çıktı (TABLO XVII). 15' daki düşme istatisti-  
ki olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

A ve B grupları ortalama değerleri arasındaki fark istatistiki olarak  
önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

#### SGOT BULGULARI :

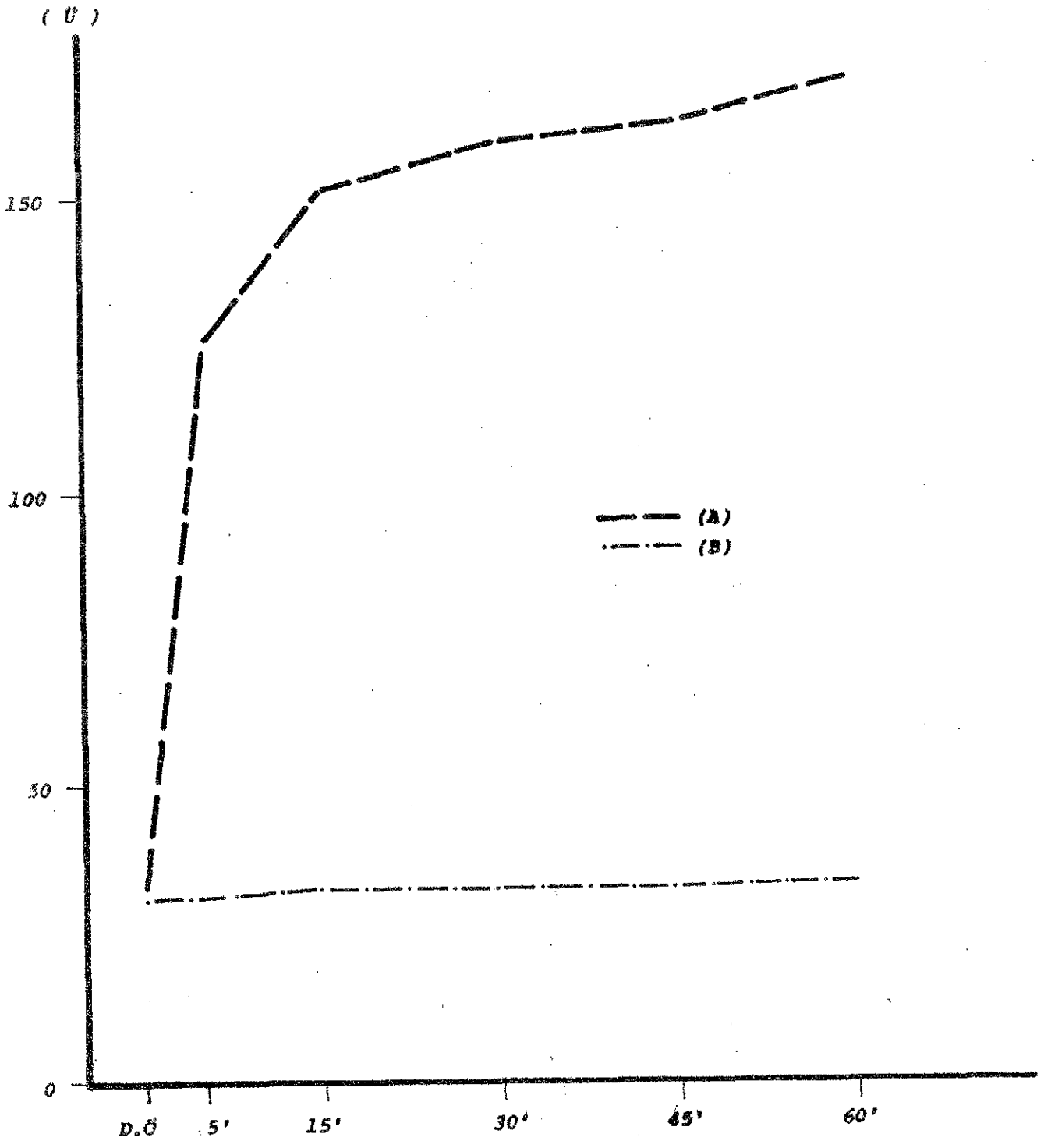
A grubu : Deney öncesi ortalama değeri 32.80  $\pm$  5.35 Ü iken, mavi kara-  
ciğer sendromunun 5' da 125.40  $\pm$  23.80 Ü ye, 60' da 169.80  $\pm$  24.58 Ü ye yüksel-  
di (TABLO XVIII). 5, 15, 30, 45, 60' daki SGOT değerleri, istatistiki olarak  
deney öncesi ortalamalara göre çok manalı bulundu (sırası ile  $p < 0.01$ ,  
 $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

B grubu : Başlangıç ortalama değeri 31.0  $\pm$  4.42 Ü olan SGOT, en fazla  
60' da, 33.50  $\pm$  3.87 Ü ye yükseldi (TABLO XIX). Bu artış istatistiki olarak an-  
lamsız bulundu ( $p > 0.05$ ).

A ve B grupları SGOT ortalama değerleri arasındaki değişiklikler Gra-  
fik 5'de görülmektedir. İki grup arasında 5, 15, 30, 45, 60' daki değişiklikler  
istatistiki olarak çok önemli bulundu (sırası ile  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  
 $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

#### SGPT BULGULARI :

A grubu : Deney öncesi ortalama değeri 69  $\pm$  3.90 Ü olan SGPT, en fazla  
60' da 191.30  $\pm$  21.13 Ü ye yükseldi, daha sonra 15' da 163.80  $\pm$  24.67 Ü ye  
indi (TABLO XX). 5, 15, 30, 45, 60' lardaki değişimler istatistiki olarak deney  
öncesi ortalamasına göre çok manalı bulundu (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,

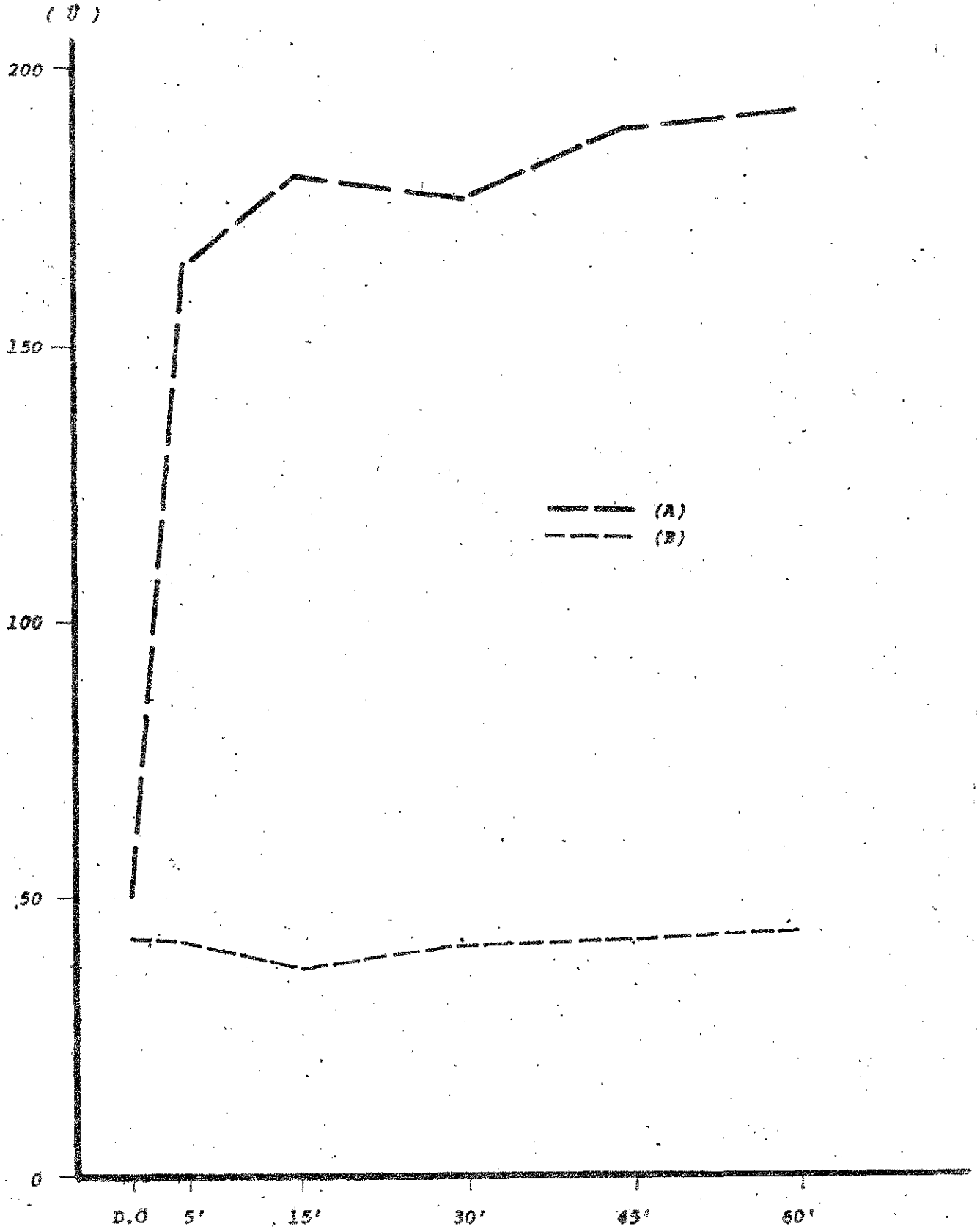


GRAFİK 5 : A, B GRUPLARI SOT DEĞİŞİKLİKLERİ.

$p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

B grubu : Başlangış ortalama değeri  $63 \pm 5.71$  Ü olan SGPT gittikçe dñ-  
şerek en fazla 30' da  $51 \pm 3.94$  Ü ye indi, daha sonra 60' da  $57 \pm 4.81$  Ü ye  
çıktı (TABLO XXI). Bu değişimler istatistiki olarak anlamsız idi ( $p > 0.05$ ).

A ve B grupları ortalama değerleri arasındaki farklılık Grafik 6 de gö-  
r÷lmektedir. Bu iki grupta 5, 15, 30, 45, 60' daki değişiklikler istatistiki  
olarak çok önemli bulundu ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



GRAFİK 6.: A, B GRUPLARI SGPT DEĞİŞİMLERİ.

TABLO II : A Grubu Femoral Arter Basıncı Değerleri ( mm.Hg.)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	135/110	40/35	100/65	120/80	120/100	130/110
2	140/120	40/25	105/65	130/80	135/100	140/110
3	160/120	50/40	95/70	150/110	165/110	165/125
4	190/135	45/25	105/70	180/125	185/140	195/140
5	160/120	40/20	100/60	120/70	160/115	170/120
6	160/115	50/40	106/80	160/125	165/120	160/130
7	170/120	40/20	105/60	145/80	160/100	180/105
8	160/125	60/40	100/85	115/110	145/125	155/130
9	145/120	40/20	90/60	125/80	135/115	150/125
10	160/120	60/40	100/60	135/80	120/115	140/125
Ortalama	158/120.55	46.50/ 29.44	100.60/ 68.33	138/ 95.55	149/ 113.88	158.50/ 121.66
St.Hata $\bar{f}$	4.95/2.27	2.58/3.05	1.60/3.00	6.54/7.23	6.78/4.47	6.28/3.81

TABLO III : B Grubu Femoral Arter Basıncı Değerleri (mm.Hg.)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	150/120	150/125	140/115	145/120	140/120	160/120
2	165/125	165/120	160/120	165/120	155/110	160/120
3	140/120	145/120	135/115	145/125	145/125	140/125
4	150/125	155/120	145/110	150/120	145/125	155/120
5	155/120	155/120	150/120	145/115	145/125	140/120
6	147/115	145/115	155/110	150/110	150/110	150/110
Ortalama	153.85/120.83	155/120	150/115	151.42/ 118.33	147.85/ 119.16	150.71/ 119.16
St.Hata $\bar{f}$	3.93/1.53	3.61/1.29	4.08/1.82	3.03/2.10	2.14/3.00	3.16/2.00

TABLO IV : A Grubu Portal Ven Basıncı Değerleri (cm H<sub>2</sub>O)

Deneş No.	Deneş Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	11.6	26.0	12.6	13.4	13.2	13.4
2	8.2	16.3	10.4	9.6	9.1	8.5
3	10.1	25.7	17.2	14.0	11.1	10.5
4	12.2	26.0	13.6	13.0	12.2	12.1
5	11.2	25.8	13.4	12.4	12.0	11.4
6	11.0	33.0	15.6	14.4	12.8	13.2
7	11.6	30.0	16.2	15.2	11.1	12.4
8	10.4	24.6	18.1	14.8	12.6	11.3
9	10.2	17.2	14.3	10.5	9.8	9.1
10	8.8	24.6	18.1	14.8	12.6	12.0
Ortalama	10.53	24.92	14.95	13.21	11.85	11.39
St.Hata $\bar{x}$	0.40	1.59	0.80	0.59	0.44	0.51

TABLO V : B Grubu Portal Ven Basıncı Değerleri (cm H<sub>2</sub>O)

Deneş No.	Deneş Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	8.8	8.8	9.2	8.2	7.6	6.9
2	9.6	9.7	8.8	8.6	8.4	9.3
3	11.1	10.9	8.0	8.8	9.6	10.0
4	8.8	8.6	8.0	7.9	8.2	7.8
5	9.5	9.4	8.4	8.3	8.4	8.2
6	9.2	9.4	8.9	8.6	8.8	8.9
Ortalama	9.50	9.45	8.55	8.40	8.50	8.51
St.Hata $\bar{x}$	0.34	0.31	0.20	0.13	0.27	0.45



TABLO VI : A Grubu Portal Ven Hematokrit Değerleri

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	42	49	48	44	44	45
2	46	52	50	51	50	53
3	51	53	53	52	51	48
4	42	53	52	41	52	44
5	46	52	50	53	49	51
6	44	45	48	51	44	43
7	44	48	48	47	48	51
8	43	49	44	47	45	44
9	54	56	53	54	53	54
10	55	57	59	58	57	58
Ortalama	46.70	51.40	50.50	49.80	49.30	49.10
St.Hata $\bar{f}$	1.54	1.16	1.28	1.59	1.33	1.60

TABLO VII : B Grubu Portal Ven Hematokrit Değerleri.

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	38	41	42	43	44	43
2	52	45	45	43	42	40
3	31	32	33	32	31	29
4	41	43	45	43	41	40
5	37	38	39	39	38	36
6	43	45	44	44	43	45
Ortalama	40.33	40.66	41.33	40.66	39.83	38.83
St.Hata $\bar{f}$	2.87	2.04	1.90	1.87	1.95	2.32

TABLO VIII : A Grubu Alkalen Fosfataz Değerleri (K.A.Ü.)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	6.5	6.2	6.6	6.1	6.1	6.3
2	6.4	6.6	6.8	5.8	6.4	6.8
3	4.6	5.5	5.4	5.3	5.2	5.4
4	6.7	6.7	6.5	6.4	6.3	6.5
5	5.9	6.1	6.2	5.9	5.8	6.1
6	5.2	5.8	6.1	5.7	5.5	5.9
7	7.5	8.1	7.7	8.3	7.0	7.4
8	7.2	5.2	5.4	5.9	6.1	5.1
9	5.3	6.1	6.2	6.7	5.7	5.9
10	5.5	5.8	5.9	5.6	4.8	5.3
Ortalama	6.08	6.21	6.28	6.17	5.89	6.07
St.Hata $\bar{f}$	0.29	0.25	0.21	0.26	0.20	0.22

TABLO IX : B Grubu Alkalen Fosfataz Değerleri (K.A.Ü.)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	5.7	5.4	5.6	5.6	6.1	5.8
2	2.2	2.5	1.9	2.1	2.4	2.6
3	3.1	3.2	3.0	3.2	3.4	3.6
4	5.1	5.2	4.3	5.2	4.4	5.4
5	4.1	4.1	4.3	4.2	4.3	4.3
6	5.5	5.3	5.4	5.4	5.6	5.6
Ortalama	4.28	4.28	4.08	4.28	4.36	4.55
St.Hata $\bar{f}$	0.57	0.50	0.57	0.57	0.55	0.52

TABLO X : A Grubu Bilurubin Değerleri (% mg)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.4
3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
4	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2
5	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3
6	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2
7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
8	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
9	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
10	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Ortalama	0.22	0.24	0.21	0.22	0.21	0.23
St.Hata $\bar{\sigma}$	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01

TABLO XI : B Grubu Bilurubin Değerleri (% mg)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
5	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
6	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
Ortalama	0.25	0.23	0.23	0.21	0.21	0.21
St.Hata $\bar{\sigma}$	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01

TABLO XII : A Grubu Total Protein Değerleri (% gr)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	5.95	6.10	5.90	6.05	6.05	6.10
2	6.00	6.15	6.05	6.15	5.90	5.90
3	7.40	7.30	7.30	7.10	7.15	7.05
4	5.10	4.70	4.60	5.15	5.10	5.00
5	5.15	4.95	5.04	4.20	4.15	4.25
6	5.05	5.25	5.05	4.70	4.65	4.60
7	5.95	5.50	5.25	5.50	5.60	5.90
8	5.60	6.15	5.15	5.95	6.00	5.70
9	6.25	6.55	6.25	6.30	6.25	6.10
10	7.10	7.10	6.95	7.10	7.15	7.10
Ortalama	5.95	5.97	5.75	5.82	5.80	5.76
St.Hata $\bar{f}$	0.25	0.27	0.28	0.30	0.30	0.29

TABLO XIII : B Grubu Total Protein Değerleri (% gr)

Deneý No.	Deneý Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	7.20	7.05	7.30	6.60	6.90	7.15
2	5.10	5.15	5.10	5.20	4.85	5.00
3	5.70	5.80	5.70	6.70	6.15	5.95
4	6.00	6.00	6.04	5.90	6.05	6.25
5	5.45	5.25	4.95	5.10	4.95	5.10
6	6.15	6.10	6.50	6.50	5.95	6.20
Ortalama	5.93	5.89	5.93	6.00	5.80	5.94
St.Hata $\bar{f}$	0.29	0.28	0.36	0.29	0.31	0.32

TABLO XIV : A Grubu Albumin Değerleri (% mg)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	2.45	2.20	2.30	2.50	2.45	2.60
2	2.10	1.90	2.20	2.25	2.15	2.05
3	3.20	3.10	3.15	3.25	3.15	3.05
4	2.25	1.95	2.20	2.15	2.10	2.00
5	2.50	2.25	2.30	2.15	2.05	2.05
6	2.00	2.05	2.15	2.25	2.05	2.10
7	2.45	2.20	2.15	2.55	2.50	2.30
8	2.55	2.70	2.60	2.45	2.30	2.40
9	2.75	2.85	2.50	2.60	2.45	2.50
10	3.35	3.05	3.00	3.20	3.40	3.25
Ortalama	2.56	2.42	2.45	2.53	2.46	2.43
St.Hata $\bar{x}$	0.13	0.14	0.11	0.12	0.14	0.13

TABLO XV : B Grubu Albumin Değerleri (% mg)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	2.90	2.95	2.70	3.05	2.90	2.85
2	2.15	2.05	2.10	2.25	2.05	2.05
3	2.55	2.25	2.20	2.40	2.65	2.30
4	2.05	1.85	1.95	2.15	2.10	2.20
5	2.25	2.35	2.05	2.45	2.20	2.15
6	3.00	2.80	2.60	3.15	3.05	3.10
Ortalama	2.48	2.37	2.26	2.57	2.49	2.47
St.Hata $\bar{x}$	0.16	0.17	0.12	0.17	0.17	0.17

TABLO XVI : A Grubu Globulin Değerleri (% gr)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	3.50	3.90	3.60	3.55	3.60	3.50
2	3.90	4.25	3.95	3.90	3.75	3.85
3	4.20	4.20	4.05	3.95	4.00	4.00
4	2.95	2.75	4.40	3.00	3.00	3.00
5	2.65	2.70	2.74	2.05	2.10	2.20
6	3.05	3.20	2.90	2.45	2.60	2.50
7	3.50	3.30	3.10	3.05	3.10	3.60
8	3.05	3.45	2.55	3.50	3.70	3.30
9	3.50	3.70	3.75	3.70	3.80	3.60
10	3.75	4.05	3.95	3.90	3.75	3.85
Ortalama	3.43	3.55	3.49	3.30	3.34	3.34
St.Hata $\bar{F}$	0.14	0.17	0.19	0.20	0.19	0.18

TABLO XVII : B Grubu Globulin Değerleri (% gr)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	4.30	4.10	4.60	3.65	4.00	4.30
2	2.95	3.10	3.00	2.95	2.80	2.95
3	3.15	3.55	3.50	4.30	3.50	3.65
4	3.95	4.15	4.09	3.75	3.95	3.90
5	3.20	2.90	2.90	2.65	2.75	2.95
6	3.15	3.30	3.90	3.35	2.90	3.10
Ortalama	3.45	3.51	3.66	3.44	3.31	3.47
St.Hata $\bar{F}$	0.22	0.21	0.26	0.24	0.23	0.22

TABLO XVIII : A Grubu SGOT Değerleri (Ü)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	57	58	58	55	66	70
2	31	186	148	220	230	238
3	17	180	192	222	194	200
4	24	142	148	170	156	168
5	28	34	190	146	148	148
6	23	250	245	280	275	281
7	28	36	49	60	55	70
8	70	150	159	170	227	275
9	22	52	130	98	102	104
10	28	166	194	172	172	144
Ortalama	32.80	125.40	151.30	159.30	162.50	169.80
St.Hata $\bar{f}$	5.35	23.80	19.28	22.91	22.90	24.58

TABLO XIX : B Grubu SGOT Değerleri (Ü)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	18	18	21	20	27	21
2	45	43	47	51	43	46
3	42	41	40	40	43	43
4	30	29	32	32	34	31
5	30	29	31	31	31	33
6	21	26	24	20	25	27
Ortalama	31.00	31.00	32.50	32.33	33.83	33.50
St.Hata $\bar{f}$	4.42	3.85	3.97	4.87	3.16	3.87

TABLO XX : A Grubu SGPT Değerleri (Ü)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	Mavi Karaciğer Sendromu				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	42	58	52	52	62	56
2	43	220	225	242	220	237
3	40	240	200	116	235	220
4	62	154	174	156	188	190
5	55	156	240	168	184	179
6	40	300	270	292	286	290
7	68	164	244	244	238	235
8	42	176	100	204	206	230
9	69	126	140	138	136	135
10	38	44	154	147	130	141
Ortalama	49.90	163.80	179.90	135.90	188.50	191.30
St.Hata ₺	3.90	24.67	21.93	22.34	20.44	21.13

TABLO XXI : B Grubu SGPT Değerleri (Ü)

Deney No.	Deney Öncesi (Kontrol)	% 0.9 NaCl verildikten sonra				
		5'	15'	30'	45'	60'
1	63	59	47	49	51	57
2	21	18	20	24	23	23
3	50	50	54	51	56	52
4	40	42	42	44	40	44
5	37	36	38	40	39	39
6	40	43	37	39	41	44
Ortalama	41.83	41.33	39.66	41.16	41.66	43.16
St.Hata ₺	5.71	5.66	4.69	3.94	4.65	4.81



## T A R T I Ş M A

Mavi karaciğer sendromunda, karaciğerdeki makroskopik değişiklikler, ilk 20 dakika içerisinde görülüp kaybolduğu halde, mikroskopik incelemede, hadisenin en şiddetli anının 15' da ve 30' dan itibaren gittikçe gerilediğini tesbit ettik. Portal ven basıncı, hematokrit, SGOT ve SGPT bulguları da bu durumu desteklemektedir.

Mavi karaciğer sendromunda; karaciğerde, portal alanlarda ve bunları çevreleyen sinuzoidlerde genişleme, damarlarda konjesyon, eritrosit ekstravazasyonu, parankim hücrelerinde vakuoller, bunun daha da ileri hali, balonik dejenerasyon, subkapsüler eozinofilik madde birikimi mevcuttu.

Yukarıdaki tablonun izahını, ilk anda, portal venden vermiş olduğumuz, farmakolojik aktif amin olan, histamin ile izah etmek mümkündür. Bilindiği gibi histamin<sup>22</sup> kapiller ve küçük venüllerde dilatasyon yapar<sup>4</sup> ve permeabiliteyi arttırır<sup>11,28</sup>.

Ancak hadisenin tamamını, histamine karşı lokal doku cevabı ile izah etmek uygun olmaz. Histamine cevap olarak, köpeklerde gördüğümüz, mavi karaciğer sendromunu, Greenway<sup>24</sup> kedilerde histamin vererek yaptığı çalışmada gösteremedi. Neill<sup>44</sup>, maymunlarda, histaminin portal venden verilmesinden sonra, karaciğerin normal şeklini ve rengini muhafaza ettiğini, kapsülünde bir

gerginleşme olmadığını gördü. Karaciğerin mikroskopik tetkikinde, köpeklerde görülen sinüzoidal konjesyonu tesbit edemedi.

Yapılan çalışmalarda, köpeklerin karaciğerlerinde sfinktere benzer düz adale liflerinin bulunduğu; kedi, maymun ve insanda ise bulunmadığı gösterilmiştir. Bu düz kasların, histamine karşı kasılma ile cevap verdiği fizyolojik ve anatomik incelemelerden bilinmektedir. Post sinüzoidal veya sublobuler venlerdeki sfinkterlerin kasılması ile, karaciğerden kanın çıkışına mani olunarak, intra vasküler hidrostatik basınç arttırılır. Bu artış karaciğerde pasif konjesyona sebep olur. Nitekim, Greenway<sup>24</sup> kedilerde yaptığı deneysel çalışmada, hepatik ven akımına kısmen mani olarak, hepatik ven basıncını yükseltti. Bu durumun, sistemik arteriel kan basıncında bir değişiklik olmaksızın portal ven basıncını yükselttiğini ve karaciğer hacmini arttırdığını gösterdi. Damarlardaki ve sinüzoidlerdeki konjesyonu yukarıdaki çalışmalar ile de izah etmek mümkündür.

Lenfatiklerin ileri derecede dolgun olması, subkapsüler bölgedeki eozinofilik maddenin lenf sıvısına çok benzemesi nedeni ile, biz bu görünümü, subkapsüler lenf sıvısı birikiminde artma olarak değerlendirdik. Intravasküler hidrostatik basınçta yükselme ve histaminin permeabiliteyi arttırıcı etkisi nedeni ile, plasma interstisyel boşluğa geçer. Böylece, lenf miktarında artışa sebep olur. Nitekim biz, daha önceki bir çalışmamızda<sup>11</sup>, RI<sup>131</sup>HSA kullanarak mavi karaciğer sendromunda, kapiller permeabilite ve lenf akımındaki artışı göstermiştik.

Wanwyk<sup>57</sup> ise, domuzlar üzerinde yaptığı izole karaciğer perfüzyonunda, hepatik venden kan akımına kısmen mani olunup, bu vende basınç arttırıldığında, karaciğerde asit yapımının çoğaldığını gösterdi. Bu çalışma bize histaminin permeabiliteyi arttırıcı etkisi olmaksızın sadece hepatik ven basıncının arttırılmasının asit yapımını, dolayısıyla lenf akımını fazlalaştırdığını gösteriyor.

Deneşlerimizde, 0, 5, 15. dakikalarda görölen hidropik dejenerasyon reversibl bir hadise olup 30 cu dakikada azaldı ve 1 ci saatte kayboldu. Bu dejenerasyon reversibl olmak ile beraber, parankim hücrelerinin ciddi bir şekilde zedelendiğini gösteriyor. Toksinler, karbontetraklorür veya chloroform gibi maddelerin karaciğer hücresinde böyle bir dejenerasyonu yapabileceği de bilinmektedir<sup>48</sup>. Histaminin portal ven yolu ile verilışinden kısa bir süre sonra, hidropik dejenerasyonu görülüp 1 ci saatte kaybolması, bunun ilâca bağılı bir reaksiyon olduğunu düşündürüyor. Ayrıca hepatik sfinkterlerin kasılması, hipotansiyon ve azalmış doku perfüzyonu neticesi anoksida hücrenel değişikliklere etken olabilir. Kanama sahalarındaki, parankim hücrelerinde görölen dejenerasyon, biraz önce bahsettiklerimizden daha ileri bir halidir.

Yukarıda belirttiğimiz dejenerasyona ait görünümü, serumdaki SGOT ve SGPT bulguları da desteklemektedir.

Starzl<sup>55</sup> köpekler üzerinde yaptığı, karaciğer transplantasyon çalışmalarında, mavi karaciğer sendromunun ortaya çıktığı durumlarda, akut konjesyon ve sinuzoidlerin çok dilate olduğunu belirtiyor. Bizim bulgularımız, bu gözlemlere benzerlik göstermektedir. Aynı araştırmacı, erken ölümlle neticelenen deneylerde karaciğer yapısının oldukça bozulduğunu ifade ediyor.

Hepatik sfinkterler ile ilgili çalışması esnasında Neill<sup>44</sup>, histamin verilmesinden sonra hepatik sinuzoidlerde konjesyon olduğunu tarif etti. Ancak bu çalışma esas olarak hepatik sfinkterlere yönelik olduğundan, bizim çalışmamızdaki gibi detaylı malumat mevcut değil.

Abouna<sup>1</sup> 8 saat süre ile perfüze ettiği izole karaciğerde, 1 ci saatten itibaren, portal venöz basınçta yükselme, 7 ci saatte total kan akımında azalma, organda % 12-20 ağırlık artışı tesbit etti. Histolojik tetkiklerde karaciğerin hepsinde, portal mesafede, hepatik arteriol ve venüllerde genişleme gördü.

Bu tablo, mavi karaciğer sendromunun 5' ve 15 ci dakikalarında bizim tarif ettiğimiz bulgulara benzemektedir.

Hemorajik şokta<sup>50</sup>, karaciğerin makroskopik görünümü, mavi karaciğer sendromundakine, benzerlik gösterir. Mikroskopik kesitlerde, sinuzoidlerde hiperemi, dilatasyon eritrositlerle konjesyon, hepatik hücrelerde hidropik vakuolizasyon olduğu tesbit edilmiştir. Bu değişiklikler, daha çok sentral ven çevresinde olup, portal alanlar, normal veya ödemden dolayı çok az genişlemiş olarak görüldü. Ayrıca şokun ileri devresinde sentral ven çevresindeki hepatik hücrelerde nekroz görülmesi nedeni ile, yukarıda tarif edilen tablo, bizim histamin ile yaptığımız mavi karaciğer sendromundan farklılık gösterir. Mavi karaciğer sendromunun, 5' ve 15 ci dakikalarında, arteriel kan basıncında düşme tesbit ettik. Bu hipotansiyonun sebebi düz kas ihtiva eden hepatik sfinkterlerin histamin etkisi ile kasılması neticesi karaciğerden geçen kan akımının azalması ile izah edilebilir.

Knisely<sup>31</sup>, portal yatak ve karaciğerde kanın göllenmesinin sirkulatuvar şok'a sebep olabileceğini belirtiyor. Kanın splanknik sahada göllenmesi neticesi, kalbe dönen kan miktarında azalma, dolayısıyla kalp debisinde düşme görülür. Nitekim karaciğer transplantasyonu çalışmalarında<sup>55</sup> mavi karaciğer sendromunun görüldüğü durumlarda hipotansiyon olduğu belirtilmektedir.

Hipotansiyonun diğer bir nedeni de, histaminin<sup>22</sup>, kapiller permeabiliteyi ve pulmoner kan hacmini arttırıcı etkisi ile, kalp debisindeki azalma gösterilebilir.

Hipotansiyonun 5', 15' da görülüp, 30' da ortadan kalkması bunun histaminin etkisine bağlı bir değişiklik olduğunu düşündürüyor.

Sleeman<sup>53</sup> köpeklerde histamin ve endotoksinin intra venöz olarak verilmesinin, hipotansiyona sebep olduğunu gösterdi. Deneylerimizde tesbit ettiğimiz

hipotansiyonun şekli, bu araştıracının gözlemlerine benzerlik gösteriyor.

Mavi karaciğer sendromunda portal ven hematokritinde önemli artışlar tesbit ettik (Grafik 2). Hematokritin yükselmesi; hepatik ven ve portal ven basıncının artması neticesi; 1) Kapiller hidrostatik basınçtaki yükselme, 2) Kapiller permeabiledaki artış sebebi ile olabilir.

Bilindiği gibi her iki faktördeki ayrı ayrı veya birlikteki değişiklikler, kapiller yataktan sıvı ve plasma proteinlerinin interstisyel mesafeye çıkmasına sebep olur. Neticede dokuda ödem görülür. Histolojik bulgularımızda, 5', 15' larda daha fazla olmak üzere, hepatik arteriol ve venüllerin eritrositlerle dolu oluşu lenf sıvısında, karaciğer kapsülü altında birikmeye sebep olacak derecede artış görmemiz, kan hematokritindeki değişiklikleri izah etmektedir. Bu çalışmamızda, sadece vena porta hematokritini tayin ettik. Mavi karaciğer sendromunda kapiller permeabilite ve lenf akımındaki artışı gösterdiğimiz diğer bir araştırmamızda<sup>11</sup>, sistemik arteriel ve venöz hematokrit değişikliklerini de incelemiştik. Bu çalışmada periferel damarlardaki hematokrit ile portal ven hematokriti arasında, önemli bir değişiklik olmadığını gördük. Hematokrit bulgularımız, daha önce histamin ve endotoxin ile yapılan çalışmalarda tesbit edilen, hematokrit değişikliklerine benzerlik göstermektedir. Deneylerimizdeki hematokrit değişiklikleri ile portal ven basıncı yükselmelerinin, paralellik göstermesi, dikkatimizi çeken bulgularımız arasındadır.

Mitzner<sup>40</sup> köpeklerde, portal vene dışardan baskı yaparak kısmen kapattı ve kan akımındaki değişiklikleri inceledi. Portal ven basıncında ve splanknik rezistansta artma, portal ven akımında azalma, sistemik arteriel kan basıncında da hafif bir düşme tesbit etti.

Child<sup>15</sup>; insan, maymun ve köpeklerde portal ven basıncını ölçtükten sonra, superior mezenterik ven içinden epinefrin verdiğinde, insan ve maymun-

larda minimal basınç değışiklikleri tesbit etti. Köpeklerde ise, portal venedeki basınç artışının, normalin 3 katına kadar çıktığını ve daha uzun süreli olduğunu gördü.

İsole karaciğer çalışmaları yapan Abouna<sup>1</sup>, portal ven basıncının artması ile, karaciğerden geçen kan akımının azaldığını, karaciğer içinde kanın toplanmasına bağlı olarak, bu organın ağırlığında artış olduğunu tesbit etti.

Chein<sup>14</sup> endotoxin şokunda, portal basınçta yükselme ile beraber, sentral venöz ve geniş hepatik ven basınçlarında düşme, "wedge" hepatik venöz basınçta ise, artma gördüğünü belirtiyor. Bu esnada hepatik kan akımındaki azalmayı, endotoxinden sonra, küçük hepatik ven veya venüllerin kasılması ile izah ediyor. Buna benzer çalışmaları ile, Alican<sup>2</sup> ve Mac Lean<sup>34</sup>, endotoxin şokundan sonra portal ven basıncındaki artışı gösterdiler.

Köpeklerde, hemorajik şokun, portal ve hepatik venöz sisteme etkilerini inceleyen Penn<sup>47</sup>, bu esnada her iki sistemde de basıncın düştüğünü gördü. Aynı hayvanlara kan verilip, şoktan çıkarıldığında portal ve hepatik ven basınçlarının normalin üzerinde bulunduğunu gösterdi.

Hemorajik şok ile ilgili araştırmalarında Andaç<sup>3</sup>, bu esnada portal ven basıncında yükselme tesbit etti.

Greenway<sup>26</sup> köpeklerde, hepatik arter ve portal venden histamin vererek yaptığı çalışmada, portal ven ile hepatik ven basınçlarının arttığını tesbit etti. Aynı araştırmada, karaciğerdeki hacim artışının, verilen histamin dozu ile doğru orantılı olduğu belirtiliyor.

Biz deney öncesi  $10.53 \pm 0.40$  cm H<sub>2</sub>O olan portal ven basıncını, mavi karaciğer sendromunun 5 ci dakikasında,  $24.92 \pm 1.59$  cm H<sub>2</sub>O olarak tesbit ettik. Daha sonra basınç gittikçe azalarak 45 ci dakikada  $11.85 \pm 0.44$  cm H<sub>2</sub>O ya indi. Bu değışiklikler oldukça önemli idi.

Portal ven basıncındaki artışı şu şekilde izah edebiliriz :

Poiseuill'le kanununa göre akım ;

$$Q : \frac{\pi}{8} \times \frac{1}{\eta} \times \frac{r^4}{L} \times (P_1 - P_2)$$

Ohm kanununa göre ise direnç ;

$$R : \frac{P_1 - P_2}{Q}$$

veya

$$R : \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \text{ dir.}$$

Hepatik sfinkterlerin, histamin tesiri ile, kasılması neticesi, bu kısımdaki basınç ( $P_2$ ) artar. Ayrıca, kapiller permeabilite artışı nedeni ile, hematokritin yükselmiş olması, viskositeyi ( $\eta$ ) arttırır. Bu hususlar gözönüne alınınca; portal venöz dirençte artış dolayısıyla, portal basınçta yükselme görülür.

Karaciğere oldukça yakın bir yerden, kan numunelerini almamıza rağmen, serum total proteini, albumin ve globulinindeki değişiklikleri istatistiki olarak önemli bulmadık.

<sup>28</sup>  
Haddy, köpeğin ön bacağında, "brakial arter", "cephalik ven" ve bunların yakınındaki bir lenf kanalını kanule etti. Brakial arterden histamin infüzyonu yaparak, lenf akımında ve protein konsantrasyonundaki değişiklikleri inceledi. Histamin (40  $\mu\text{g}/\text{dk}$ ) verilince, akımdaki artış ile beraber, lenf total proteini, albumini ve globulininde önemli yükselmeler gördü. Venöz kanda, hematokriti artmış bulmalarına rağmen, total protein konsantrasyonunda, önemli bir düşme tesbit edemedi. Protein hareketlerini araştırma yönünden, lenfin in-

celenmesinin, kandan daha önemli olduğunu belirtti. Nitekim biz, daha önce mavi karaciğer sendromunda, lenf akımında ve albumin konsantrasyonundaki artışı göstermiştik<sup>11</sup>.

Chien<sup>14</sup> endotoxinin kapiller permeabiliteye etkisini, duktus torasikusu kanule ederek inceledi. Endotoksin verilmesinden sonra, lenf/serum protein nisbetinde artış olduğunu tesbit etti. Karaciğer fonksiyonlarındaki akut bir değişikliği, serum proteinlerini inceliyerek değerlendirmek mümkün olamıyor. Albumin yapımı, tamamen durdurulduktan sonra, serum seviyesinde, ancak 8 ci günde % 25 lik bir düşme olduğu gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Bilirubin değerlerinde, A grubunda bir miktar yükselme görüldü ise de, bu yükselme kontrol değerlerine göre önemli bulunmadı.

Alkalen fosfataz değerlerinde, A ve B grupları arasındaki farklılık, istatistiki olarak önemli bulundu. Alkalen fosfataz, karaciğere ait patolojik şartlarda, ancak, safra yollarında bir tıkanıklık olduğu zaman yükselir. Spelberg<sup>54</sup> köpekte, bir hepatik kanalın tıkanmasının, serum bilirubin seviyesinde artma olmadan, alkalen fosfataz değerini yükselttiğini gösterdi. Burke<sup>13</sup> serum alkalen fosfataz aktivitesindeki artışın, karaciğer hücre rejenerasyonunu, gösterdiğini belirtmektedir. Çeşitli deney hayvanlarında kısmi hepatektomi sonrası alkalen fosfataz aktivitesinde artışlar tesbit edilmiştir<sup>45,49</sup>. Safra kanalı hücreleri, alkalen fosfataz aktivitesinde büyük ehemmiyete sahiptir<sup>62</sup>. Bu sebepten, çoğalan safra kanalı hücreleri, alkalen fosfataz aktivitesinin kaynağını teşkil ederler.

Biz histolojik incelemelerimizde, safra yollarında bir tıkanıklık veya safra kanalı hücrelerinde rejenerasyona uyan bir görünüm tesbit edemedik. A ve B grupları, kontrol alkalen fosfataz ortalama değerleri arasında yapılan, istatistiki incelemede, bu iki gruptaki farkı önemli bulduk ( $p < 0.01$ ). Bu nokta



dikkate alınır, mavi karaciğer sendromu yapılmadan da, köpeklerin alkalen fosfataz değerleri arasında bir fark olduğu anlaşılır. Bu ayrılık muhtemelen, deney hayvanlarının aynı yaş grubundan olmayışından ileri gelebilir. Bilindiği gibi, gelişmekte olanlarda alkalen fosfataz aktivitesi, yaşlılara göre daha fazladır.

Serum glutamik oxaloasetik transaminazın (SGOT) kalp, karaciğer, iskelet adalesi, böbrek ve pankreas dokusunda bulunduğu gösterilmiştir<sup>63</sup>. SGOT, bu organlarda, yukardaki sırada olduğu gibi en fazla kalpte, en az pankreas dokusunda tesbit edilmiştir.

West<sup>60</sup>, kronik kalp yetmezliğine bağlı hepatik konjesyonda, sentral lobuler nekrozis neticesi, SGOT nin normalin 2-5 katına kadar yükselebileceğini gösterdi. Hepatik arter akımının, karaciğer rejenerasyonuna etkisini inceleyen, Mizumoto<sup>41</sup>, hepatik arter bağlanması SGOT yi 125 Ü ye kadar yükselttiğini belirtti.

Toksinlerin, karaciğer hücrelerinde yaptığı harabiyete bağlı olarak, SGOT yi yükselttiği gösterilmiştir. Mollander<sup>42</sup> ratlara ağızdan C Cl<sub>4</sub> verdi ve SGOT nin 370-4750 Ü ye çıktığını tesbit etti. Bu artış, karaciğerin mikroskopik tetkikinde görülen "sentrilobuler nekrozis" ile birlikte idi. Bu sebeple Mollander, akut karaciğer zedelenmelerinde, SGOT nin değerlendirilmesinin, en iyi bir metod olduğunu ileri sürüyor. Biz mavi karaciğer sendromunda, 5' da SGOT yi 125.40 ± 23.80 Ü, 60 cı dakikada ise 169.80 ± 24.58 Ü olarak tesbit ettik. SGOT deki bu artışlar istatistiki çalışmada oldukça önemli bulundu (p < 0.001). Karaciğerin histolojik tetkikinde, 5 dakikadan itibaren, parankim içine fokal minimal kanama ile birlikte, hepatositlere ait dejenerasyon alanlarının görülmesi, SGOT bulgularımızı desteklemektedir.

Serum glutamik pyruvik transaminaz (SGPT), karaciğerde, myokard adalesine göre daha çok bulunur<sup>63</sup>.

Braun<sup>12</sup> köpeklerde, akut safra tıkanıklığı neticesi, safra kanalı basıncı artmasının, SGPT yükselmesine sebep olacağını ileri sürdü. İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise hepatektomi sonrası SGPT nin arttığı gösterilmiştir<sup>58</sup>.

DeRitis<sup>16</sup> karaciğer hastalıklarında veya akut hepatitte, SGPT nin SGOT den daha çok yükseldiğini gösterdi. Aynı araştırmacı, myokard infarktüsü olan hastalarda SGPT seviyelerinin ekseri normal veya hafif yükselmiş bulunmasına rağmen, konjestif kalp yetmezliği ve şokta daha yüksek değerlere ulaştığını belirtiyor.

Yaptığımız çalışmada, B grubundaki SGPT seviyelerinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, mavi karaciğer sendromunda SGPT nin, SGOT den daha fazla yükseldiği görüldü. SGPT, 5 ci dakikada  $163.80 \pm 24.67$  Ü olup, gittikçe arttı, 60 cı dakikada  $191.30 \pm 21.13$  Ü ye yükseldi. Bu bulgularda, histolojik değişiklikler ile uygunluk göstermektedir.

Femoral ven kataterinin distal ucunu, hepatic venin, vena cava inferiora ağızlaştığı yere koyduğumuzu, daha önce belirtmiştik. Başlangıçta, karaciğer morfolojisinde, az bir dejenerasyon ile birlikte, transaminazları böyle yüksek bulmamız, incelediğimiz kanın karaciğere oldukça yakın bir sahadan alınmasından olabilir. Transaminazların artışında diğer bir sebepte, geçici hipotansiyon ve artmış damar direnci nedeni ile, karaciğer perfüzyonundaki azalma gösterilebilir.

Araştırmamızda karaciğer morfolojisi SGOT ve SGPT de gördüğümüz değişiklikler, bunun klinikte uygulanılma imkanını düşündürüyor. İnsanlarda mavi karaciğer sendromunun gösterilememesine rağmen, anafilaktik reaksiyonlardan sonra, karaciğerin morfolojisi ve fonksiyon testlerinin incelenmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

## Ö Z E T

Portal ven yolu ile histamin fosfat (0.40 mg/kg) verilerek, mavi karaciğer sendromu meydana getirilen 10 köpek ile, kontrol grubundaki 6 köpeğin, karaciğerleri morfolojik ve fonksiyonel olarak incelendi.

Histamin fosfatın verilmesini takiben, karaciğer siyaha yakın koyu-mavi renge dönüştü, 2 dakika içerisinde, iyice şişip, kenarları keskinliğini kaybetti, lobları daha belirgin bir hal aldı, 5 ci dakikadan itibaren karaciğer kapsülünden bir sıvının sızdığı görüldü. Ortalama 20 dakika devam eden bu tablo, makroskopik olarak 60 ncı dakikada tamamen normale döndü.

Bu gözlemler ile birlikte; karaciğerde mikroskopik olarak başlangıçta, portal alanlarda ve bunları çevreleyen sinuzoidlerde genişleme, damarlarda konjesyon, eritrosit ekstravazasyonu, hepatositlerde vakuoler ve balonik dejenerasyon, kapsül altında lenf sıvısı birikimi görüldü. Reversibl olduğu tesbit edilen, bu değişikliklerin 60 cı dakikada tamamen kaybolmasına rağmen, parankim içinde daha önce görülen, kanama ve hepatosit dejenerasyonunun devam ettiği anlaşıldı.

Mavi karaciğer sendromunda, en fazla 5 ci dakikada olmak üzere, femoral arter basıncında düşme, portal ven basıncında ve hematokritte yükselme tesbit edildi ( $p < 0.001$ ).

Her iki grupta total protein, albumin, globulin, bilirubin, değerle-  
rindeki değişiklikler, istatistiki olarak anlamsız bulundu.

Deney grubu alkalin fosfataz seviyelerinde, kontrol grubuna göre önem-  
li yükselmeler görüldü ( $p < 0.001$ ).

Mavi karaciğer sendromunda, kontrol grubuna göre, SGOT ve SGPT seviye-  
lerindeki artışlar çok önemli idi ( $p < 0.001$ ). SGPT deki yükselme, SGOT ye gö-  
re daha fazla bulundu.

Ayrıca mavi karaciğer sendromunda, kan basınçları ve karaciğer fonksiyon-  
larındaki değişiklikler ile, morfolojik bulgular arasındaki ilişkiler tartı-  
şıldı.

### K A Y N A K L A R

1. Abouna, G.M., Ashcroft, T., and Young, J.R. : Trans-hepatic vaskular resistance during prolonged isolated liver perfusions. Brit. J. Surg. 56: 921, 1969.
2. Alican, F., Hardy, J.D. : Mechanism of shock as reflected in studies of lymph of abdominal organs. Surgery. Gynec. Obstet. 113: 743, 1961.
3. Andaç, O. : Hemorajik şokta portal ven basıncında yükselme ve mekanizması. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 2: 205, 1969.
4. Anderson, W.A.D. : Pathology. The C.V. Mosby Company. I: 25, 1971.
5. Andrews, W.H.H. : A technique for perfusion of the canine liver. Ann.Trop. Med. 47: 146, 1953.
6. Andrews, W.H.H., Hecker, R., Macgrath, G.B. and Ritchie, H.O. : The action of adrenaline, L-noradrenaline, acetylcholine, and other substances of the perfused canine liver. J. Physiol. 128: 413, 1955.
7. Annino, J.S. : Clinical chemistry, Principles and procedures Little Brown and Company, s. 248, Boston, 1964
8. Arey, L.B., Sohlberg, R., Rutherford, R.B. : Throttling veins in livers of certain mammals. Anat. Record. 81: 21, 1941.

9. Bauer, W., Dale, H.H., Paulsson, L.T., and Richards, D.W. : The control of circulation through the liver. *J. Physiol., Lond.*, 74: 343, 1932.
10. Bloch, E.H. : In vivo microscopic vascular anatomy and physiology of liver as determined with quartz rod method of transamination. *Angiology*, 6: 340, 1955.
11. Bor, N.M., Savaş, B., Göney, E., Haberal, M., Öner, G., Işıksalan, A., Edgüder, E., Kış, M. : Hepatic vascular permeability in blue liver syndrome. *Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery*, 7: 240, 1970.
12. Braun, P., Papp, M., and Horvath, I. : Determination of transaminase activity in dogs and lymph after hepatic damage due to acute biliary obstruction. *Nature*, 183: 48, 1959.
13. Burke, J. : Serum alkaline phosphatase in liver disease : A concept of its significance. *Gastroenterology*, 16: 660, 1950.
14. Chien, S., Sinclair, D.G., Dellenback, R.J., Chang, C., Penc, B., Usami, S., and Gregersen, M.I. : Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules. *Amer. J. Physiol.*, 207: 518, 1964.
15. Child, C.G. : *The hepatic circulation and portal hypertension*. 3rd ed. Philadelphia and London : W.B. Saunders Co., 1954.
16. DeRitis, F., Coltori, M., and Cinsti, G. : An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis : The transaminase serum activities. *Clin. Chim. Acta.* 2: 70, 1957.
17. Deysach, L.J. : Nature and location of "sphincter mechanism" in liver as determined by drug actions and vascular injections. *Amer. J. Physiol.*, 132: 713, 1941.

18. Eiseman, B., Kimpe, P., Koh, Y., Normell, L., Spencer, F.C. : Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver. *Ann.Surg.* 157: 532, 1963.
19. Elias, H., and Popper, H. : Venous distribution in livers ; comparison in man and experimental animals and application to the morphogenesis of cirrhosis. *Arch. Path. Chic.* 59: 332, 1955.
20. Essex, H.E., Thomas, W.D. : The response of the hepatic venous circulation to certain substances given intravenously. *Proceedings of the staff meetings of the mayo clinic.* 25: 34, Jan. 1950.
21. Frank, H.A., Glotzen, P., Jacob, S.W., and Fine, J. : Traumatic shock- XIX, hemorrhagic shock in Eck fistula dogs. *Am. J. Physiol.*, 167: 508, 1951.
22. Goodman, L.S., Gilman, A. : *The pharmacological basis of therapeutics.* The Macmillan Company, London, 1970.
23. Gornal, A.G., Bardawil, C.J., and David, M.M. : Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J. Biol. Chem.*, 177: 751, 1949.
24. Greenway, C.V., Lutt, W. : Effects of hepatic venous pressure on trans-sinusoidal fluid transfer in the liver of the anesthetized cat. *Circulation Research XXVI*: 697, 1970.
25. Greenway, C.V., Lutt, W.W. : Effects of infusions of catecholamines, angiotensin, vazopressin and histamine on hepatic blood volume in the anaesthetized cat. *Br. J. Pharmac.*, 44: 177, 1972.
26. Greenway, C.V., and Oshiro, G. : Effects of histamine on hepatic volume (out flow block) in anaesthetized dogs. *Br. J. Pharmac.* 47: 282, 1973.

27. Grindlay, J.H., Henrick, J.F., and Mann, F.C. : Measurements of the blood flow of the liver. *Am. J. Physiol.*, 132: 489, 1941.
28. Haddy, F.J., Scott, J.B., and Grega, G.J. : Effects of histamine on lymph protein concentration and flow in the dog fore limb. *American J. Physiol.* 223: 1172, 1972.
29. Irwin, J.W. and Mac Donald, J. : III, Microscopic observations of intra hepatic circulation of living guinea pigs. *Anat. Record.*, 117: 1, 1953.
30. Knisely, M.H., Block, E.H., L. Wamer, K. *Danske Viden scap. Selskop Biol.* 4: 7, 1948.
31. Knisely, M.H., Harding, F., and Debacher, H. : Hepatic sphincters : Brief Summary of Present Day Knowledge. *Science*, 125: 1023, 1957.
32. Levinson, S.A., McFate, R.P. : Clinical laboratory diagnosis. Lee and Febiger, Philadelphia, p. 293, 1956.
33. MacLean, L.D., and Well, M.H. : Hypotension (shock) in dogs produced by *Escherichia coli* endotoxin. *Circ. Res.*, 4: 456, 1956.
34. MacLean, L.D., Well, M.H., Spink, W.W., and Visscher, M.B. : Canine intestinal and liver weight changes induced by *E. coli* endotoxin. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 92: 602, 1956.
35. Maegraith, B.G., Andrews, W.H.H. and Wenyon, C.E.M. : Active constriction of hepatic venous tree in anaphylactic shock. *Lancet*, 2: 56, 1949.
36. Mabravart, M., and Cupod, J. : The action in the perfused liver of acetylcholine, sympathicomimetic substances and local anesthetics. *J. Physiol., Lond.*, 97: 316, 1940.
37. *Manual of Clinical Chemistry procedurs*, Dode reagent Inc., Miami, Florida, 1965.



38. Martin, N.H., and Neuberger, A. : Protein metabolism and the liver. *Br.Med. Bull.*, 13: 113, 1957.
39. Miller, M.E., Christensen, G.C., Evans, H.E. : Anatomy of the dog. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1968.
40. Mitzner, W. : Effect of portal venous pressure on portal venous in flow and splanchnic resistance. *Journal of Applied Physiology*, 37: 706, 1974.
41. Mizumoto, R., Wexler, M., Slapak, M., Kojma, Y., and McDermott, W.V. : The effect of hepatic artery in flow on regeneration, hypertrophy and portal pressure of the liver following 50 percent hepatectomy in the dog. *Brith. J. Surg.*, 57: 513, 1970.
42. Mollander, D.W., Wroblewski, F., and Ladue, J. : Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of hepatocellular integrity. *J. Lab. Clin. Med.*, 46: 831, 1955.
43. Mountcastle, V.B. : *Medical physiol.* v: 1, S. 240, The C.V. Mosby Company Saint Louis, 1968.
44. Neill, S.A., Gaisford, D.W., Zuidema, G.D. : A comparative anatomic study of the hepatic veins in the dog, monkey and human. *Surg. Gynec. Obstet.*, 116: 451, 1963.
45. Oppenheimer, M.J., and Flock, E.V. : Alkaline phosphatase levels in plasma and liver following partial hepatectomy. *Amer. J. Physiol.*, 149: 418, 1947.
46. Payer, V.J., Riedel, J., Minar, J., and Movavec, R. : Der extra hepatale abschnitt der Leberarterie des Hundes vom Gesichtspunkt der chirurgischen Anatomie. *Anat. Anz.*, 103: 246, 1956.

47. Penn, I., Tonun, R., Siegel, A., Siemeone, F.A. : *The portal and hepatic venous system in shock : An angiographic and manometric study in the dog.* *Annals of Surgery*, 158: 672, 1963.
48. Robbins, S.L., *Pathology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, sh. 10, 1967.
49. Rosenthal, O., Fahl, J.C., and Vars, H.M. : *Qualitative and quantitative changes in alkaline phosphatase activity of regenerating rat liver.* *Amer. J. Physiol.*, 171: 604, 1952.
50. Shomaker, W.C., Szanto, P.B., Fitch, L.B., Bill, N.R. : *Hepatic physiologic and morphologic alterations in hemorrhagic shock.* *Surgery, Gynecol. Obstet.*, 118: 828, 1964.
51. Siegel, B. : *Portal hepatectomy in the dog.* *Arch. Surg.*, 87: 788, 1963.
52. Simonds, J.P. : *Fundamental physiologic reactions in anaphylactic and peptone shock.* *J. Am. M. Ass.*, 73: 1437, 1919.
53. Sleeman, H.K., Lamborn, P.B., Diggs, J.W., and Emery, C.E. : *Effects of endotoxin and histamin on serum enzyme activity.* *Soc. Exper. Biol. and Med.*, 138: 536, 1971.
54. Spelberg, M.A. : *Hepatic enzymes in the study of hepatic function.* *Am. J. Gastroent.*, 37: 616, 1962.
55. Starzl, T.E., Kaupp, H.A., Brock, D.R., Lazarus, R.E., Johnson, R.V. : *Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow.* *Surg. Gynec. Obstet.*, : 733, 1960.
56. Testut, L., and Latarjet, A.A. : *Traite d'anatomie humaine.* 4: 638, 1949.

57. Vanwyk, J., Tait, I., Lexington, B. : Effect of hepatic venous pressure on liver function and ascites formation. *Arch. Surg.*, 92: 87, 1966.
58. Vajrabukka, T., Bloom, A.L., Sussman, M., Wood, C.B., and Blumgart, L.H.: Postoperative problems and management after hepatic resection for blunt injury to the liver. *Brit. J. Surg.*, 62: 189, 1975.
59. Walker, W.F., MacDonald, J.S., and Pickard, C. : Hepatic vein sphincter mechanism in the dog. *Brit. J. Surg.*, 48: 218, 1960.
60. West, M., Zimmerman, H.J. : Serum enzymes in hepatic disease. *Med. Clin. N. Amer.*, 43: 371, 1959.
61. Wiggers, C.T., Opdyke, D.F., and Johnson, J.R. : Portal pressure gradients under experimental conditions including hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 146: 192, 1947.
62. Wilson, J.W., and Leduc, E.H. : Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary injury. *J. Path. Bact.*, 76: 441, 1958.
63. Wroblewski, F. : Clinical significance of alterations in transaminase activities of serum and other body fluids. *Advances. Clin. Chem.*, I: 813, 1959.