

# Deneysel Hepatopulmoner Sendromda Östrojenin Rolü ve Anti-Östrojen Tedavinin Etkinliği

## THE ROLE OF ESTROGEN AND EFFECT OF ANTI-ESTROGEN THERAPY ON EXPERIMENTAL HEPATOPULMONARY SYNDROME

Dr. Şükrü TOPRAK, Dr. Serdar YOL, Dr. Adil KARTAL\*, Dr. Lema TAVLI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD ve \* Patoloji ABD, KONYA

### ÖZET

**Amaç:** Hepatopulmoner Sendrom oluşumunda, östrojen hormonunun ve antiöstrojen tedavinin etkisini incelemektir.

**Durum Değerlendirmesi:** Hepatopulmoner sendromdaki hipoksinin nedeni perialveoler kapiller damar çapı genişlemeleridir. Bu damar genişlemeleri ile östrojen ilişkisi araştırılmamıştır.

**Yöntem:** Deneysel çalışmamızda herbiri 10 fareden oluşan 6 grup oluşturuldu. 1: Sham-kontrol grubu, 2: Yalnız koledokğu bağlanan grup, 3: Koledokğu bağlanan ve ooferektomi yapılan grup, 4: Koledokğu bağlanan ve östrojen verilen grup, 5: Koledokğu bağlanan ve Tamoksifen verilen grup, 6: Yalnızca östrojen verilen grup. Hayvanlarda siroz koledok bağlandıktan 5 hafta sonra gelişmektedir. Farelerin akciğer ve karaciğer dokuları 5. haftanın sonunda histopatolojik olarak incelendi ve perialveoler damar çapları okülometre ile ölçüldü. Arteriyel kan gazı ve biyokimyasal parametreler değerlendirildi.

**Çıkarımlar:** Siroz oluşan 2. grupta kontrol grubuna göre, artan serum östrojen düzeyi ile beraber hipoksi ve perialveoler damar çaplarında artma, ilaveten östrojen verdiğimiz 4. grupta ise hipokside ve perialveoler damar çapında 2. gruba göre daha belirgin artış izlendi. Siroz oluşturulmuş ve ooferektomi ile östrojen düzeyi azaltılmış grupta ve tamoksifen verdiğimiz grupta ise hipokside ve perialveoler damar çapında istatistiksel olarak anlamlı düzelleme saptandı.

**Sonuçlar:** Östrojen hormonunun sirozda oluşan Hepatopulmoner sendrom' daki perialveoler kapiller damar genişlemelerinde ve hipokside rolü olduğunu ve anti-östrojen tedavinin sirozda ortaya çıkan hepatopulmoner sendrom gelişimine engel olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer sirozu, Tamoksifen, ooferektomi, intrapulmoner vasküler dilatasyon

### SUMMARY

**Background:** Hepatopulmonary syndrome consists of a triad of liver dysfunction, intrapulmonary vascular dilatation, and hypoxemia. The loss of vascular tone in patients with intrapulmonary vascular dilatation is unexplained. Many studies in liver cirrhosis and pregnancy revealed that the cause of cutaneous vascular dilatation (spider nevi) is estrogen.

**Aim:** We tried to explain the effects of estrogen in intrapulmonary vascular dilatation.

**Material-Methods:** We used an animal model for the study of hepatopulmonary syndrome by ligating the common bile duct in rats and inducing biliary cirrhosis over 5 week period. Six groups each consist ten rats ( 1:Sham-control, 2:Common bile duct ligation, 3:Common bile duct ligation and oophorectomy, 4:Common bile duct ligation and exogenous estrogen, 5:Common bile duct ligation and tamoxifen, 6:Exogenous estrogen groups) were studied. Arterial blood gases, hepatic biochemical and histological features, and oculometric measurements of intrapulmonary vascular dilatation were assessed.

**Results:** In common bile duct ligated rats we obtained biliary cirrhosis, hypoxemia and intrapulmonary vascular dilatation. Compared with only common bile duct ligated group, degree of hypoxemia and

intrapulmonary vascular dilatation were more evident in cirrhosis plus exogenous estrogen administered group however those were less in cirrhosis plus tamoxifen and cirrhosis plus oophorectomy groups.

**Conclusion:** We consider that estrogen has a potential role in intrapulmonary vascular dilatation and hypoxemia in hepatopulmonary syndrome and anti-estrogen therapy may prevent the development of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhosis.

**Key words:** Liver Cirrhosis, Tamoxifen, oophorectomy, Intrapulmonary vascular dilatation

Siroz olgularında arteriyel oksijenasyon anormallikleri çok yaygın olup bu oran %56'lara kadar çıkmaktadır (1). Bu oksijenasyon bozukluklarının önemli bir kısmının nedeni, çeşitli kliniklere göre sıklığı %13-47 arasında değişmekte olan Hepatopulmoner Sendrom (HPS) dur (2,3).

Hepatopulmoner sendrom, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve pulmoner vasküler dilatasyonların birlikteliğiyle ortaya çıkan, arteriyel oksijenasyon bozukluğuyla karakterize bir sendromdur (4,5). Intrapulmoner damarlardaki genişlemeler sonucu oluşan alveoler-arteriyel oksijen farkının artması ile, oksijenlenme bozulmakta ve klinik belirtiler oluşmaktadır (6,7). HPS'de, hipokseminin sebebi, perialveoler kapiller damarlardaki dilatasyonlardır. Damardaki akımın ortasında bulunan eritrositler yeterince oksijenlenemezler ve bu da değişik derecelerde oksijenasyon yetmezliğine yol açar (8). İleri karaciğer hastalıklarının sistemik etkisi olan hiperdinamik dolaşım nedeniyle, oksijenin hızla akan kan içerisindeki hemoglobine ile birleşmesinin zorlaşması da oksijenlenmeyi iyice bozmaktadır (9,10,11). Yapılan birçok çalışmada, akciğerlerdeki bu bulguların deride örümcek benleri bulunan sirozlu hastalarda, bulunmayanlara göre, daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (12,13). Sirozlu hastalarda rastladığımız derideki örümcek benlerinin sebebinin östrojen kaynaklı olduğu bilinmektedir (14,15,16,17,18). Çalışmamızda, östrojenin HPS'deki pulmoner intravasküler dilatasyonların gelişmesindeki rolünü inceledik. Ayrıca antiöstrojen tedaviyle intrapulmoner vasküler dilatasyonlarda ve hipoksemideki değişiklikleri saptamaya çalıştık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ağırlıkları 230-290 gr arasında değişen 60 adet dişi Sprague-Dawley cinsi fare kullanıldı.

Denekler herbirinde 10'ar fare bulunan 6 gruba ayrıldı. 2., 3., 4. ve 5. gruplarda siroz oluşturuldu. Çalışma etik kurul onayı alınarak Selçuk Üniver-

sitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

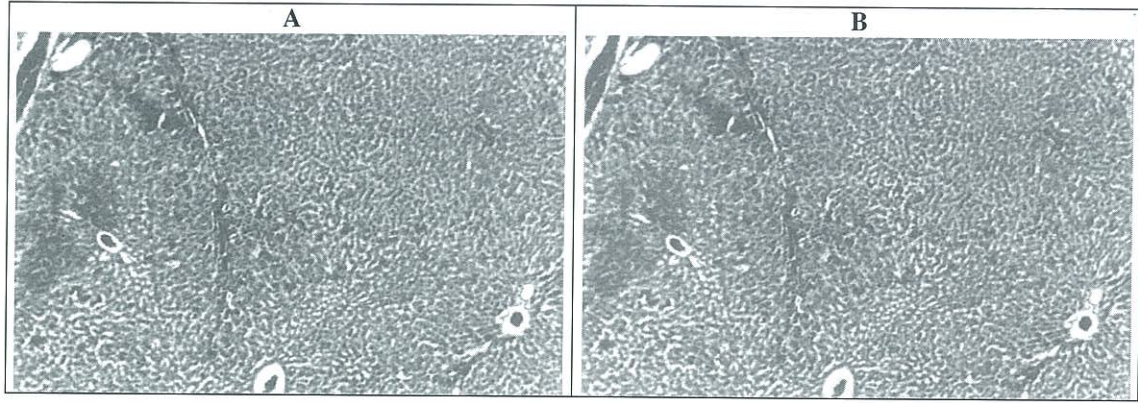
### Gruplar:

1. Sham-kontrol grubu (s = 10).
2. Yalnız koledoğu bağlanan grup. (s = 10).
3. Koledoğu bağlanan ve ooferektomi yapılan grup (s = 10).
4. Koledoğu bağlanan ve östrojen verilen grup (s = 10).
5. Koledoğu bağlanan ve Tamoksifen verilen grup (s = 10).
6. Yalnız östrojen verilen grup (s = 10).

Tüm farelere Ketamin Hidroklorür anestezisi altında (2 ml/kg, 10 mg/ml) orta hat laparotomisi yapıldı. 1. ve 6. gruptaki farelerin koledok kanalı diseke edildi ve bırakıldı. Diğer gruplardaki farelerin koledok kanalı diseke edilerek bağlandı. 3. Gruptaki farelere, ek cerrahi girişim olarak bilateral ooferektomi uygulandı.

Fareler aynı oda ve beslenme koşullarında siroz oluşumu için 5 hafta bekletildi. 4. ve 6. gruptaki farelere 5 günde 1 defa olmak üzere östrojen propionat (Akrofolline 50000 Ü Ampul / Tüfarm) 5000 Ü/kg dozda intramusküler olarak uygulandı. 5. gruptaki farelere orogastrik sonda ile her gün (0.8 mg/kg) Tamoksifen verildi. (Nolvadex 10 mg tablet toz haline getirilip su ile homojenize edilerek uygulandı).

Beşinci haftanın sonunda tüm gruplardaki ratlara Ketamin Hidroklorür anestezisi altında relaparotomi ve torakotomi yapıldı. Kan gazı ve biyokimyasal tetkikler için kan örnekleri alındı. Serum östrojen tayininden başka: total bilirubin, direkt bilirubin, alkalin fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri ölçüldü. Akciğer ve Karaciğer dokuları histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit ile tespit edildi. Hazırlanan kesitler hemotoksilen-eosin ile boyandı. Akciğer ve karaciğerdeki değişiklikler, gruplardan habersiz bir patalog tarafından değerlendirildi. Akciğer



**Resim 1:** A: Ratlarda normal karaciğer dokusu, B: Ratlarda koledok bağlama sonrasında beş hafta beklenerek gelişen sekonder biliyer siroz bulguları. Genişlemiş safra kanalikülleri, periportal mesafede ve vena sentralis çevresinde köprüleşme nekrozu, fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmektedir. (H&E X100)

damar çapları herbir hayvan için 6 ayrı kesitten 6'şar damar çapının ortalaması alınarak okülometre ile kantitatif olarak mikron seviyesinde ölçüldü. İstatistik değerlendirme, one-way ANOVA ve tukey HSD testleri ile yapıldı.

## SONUÇLAR

Koledok bağlaması yapılan gruplarda (2., 3., 4. ve 5. gruplar) tüm farelerde sekonder biliyer siroz bulguları gözlemlendi. (Resim 1). Çalışmamızda kaybedilen fare olmadı. Siroz makroskopik nodüler yapı dışında, mikroskopik olarak da doğrulandı.

Koledok bağlanması ile siroz oluşturulan gruplardaki total bilirübin, direkt bilirübin, AST, ALP değerleri kontrol gruplarına göre (1.ve 6. grup), beklendiği gibi anlamlı derecede yüksek

bulundu (Tablo 1). 4. ve 5. gruplardaki total ve direkt bilirübin seviyeleri 2. ve 3. gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p < 0.05$ ). Sirozlu gruplar arasında ALP seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. Koledok bağlanan ve östrojen verilen 4. gruptaki AST seviyesi, diğer bütün gruplardan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

Sirotik fareler, sham grubuyla karşılaştırıldığında,  $PO_2$  değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ), (Tablo 1). Siroz oluşturulan gruplar içindeki karşılaştırmada koledok bağlanması ve tamoksifen ile koledok bağlanması ve ooforektomi uygulanan gruptaki  $PO_2$  değerleri, yalnız koledok bağlanması ile koledok bağlanması ve östrojen verilen gruptaki değerlerden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Koledok bağlanan, koledok bağlanan ve ooforektomi yapılan

**TABLO 1: GRUPLARDAKİ KAN GAZI, KAN BİYOKİMYASI VE AKCİĞER DAMAR ÇAPLARI (ORT. ± SS)**

Gruplar	T.Bil. Mg/dl	D.Bil. Mg/dl	ALP Ü/l	AST Ü/l	Serum Östrojen µg/l	$PO_2$ mmHg	$O_2$ % Satürasyon	Damar Çapı (µm)
1.	0.58±0.10	0.32±0.02	371.9±15.6	184.1±18.4	37.2±5.8	78.8±3.9	96.4±0.8	20.1±1.8
2.	7.57±0.67	5.97±0.44	571±27.4	483.0±25.1	169.9±14.8	67.6±2.2	88.3±1.6	240.6±4.5
3.	7.06±0.49	5.86±0.20	506.8±34.1	483.0±25.1	14.5±3.4	71.9±2.4	93.2±2.0	160.1±3.8
4.	8.50±1.11	6.48±0.50	535.4±23.7	829.0±69.6	> 2000	60.4±2.8	86.0±1.9	292.7±8.7
5.	8.40±0.62	6.40±0.41	585.9±30.5	551.3±49.8	181.9±20.3	71.2±2.0	91.5±0.1	165.6±10.4
6.	0.50±0.10	0.25±0.02	341±18.6	159.5±15.1	1976.2±60.0	74.0±2.7	95.1±1.0	26.5±2.0

ve yalnız östrojen verilen grupta  $PO_2$  değerleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

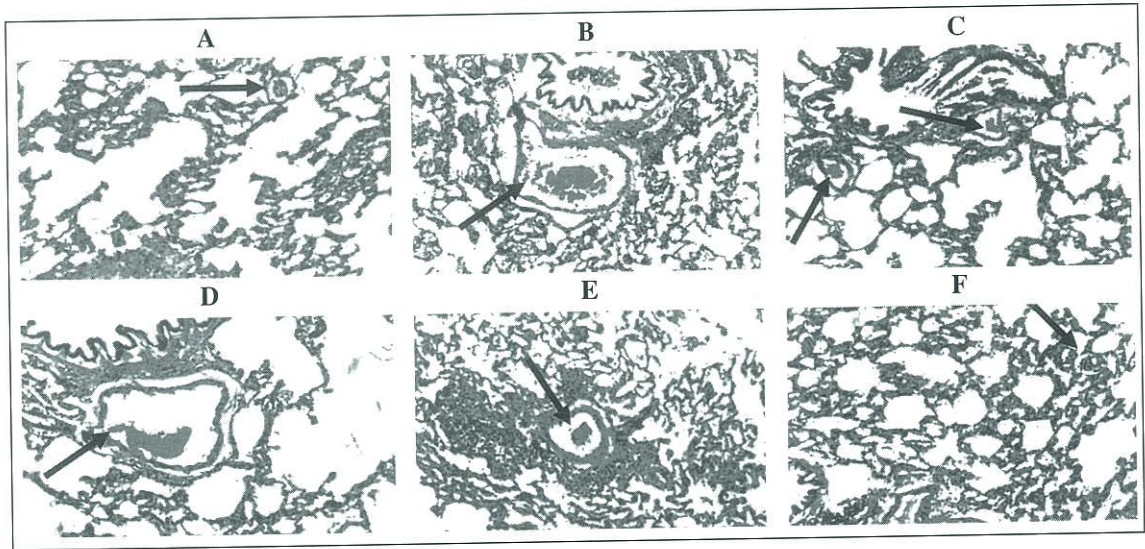
Siroz oluşturulan gruplarda ölçülen  $O_2$  satürasyon değerleri kontrol grubu ve yalnız östrojen verilen gruptaki  $O_2$  satürasyon değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ), (Tablo 1). Siroz oluşturulan gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, koledok bağlanan ve ooferektomi uygulanan (3. grup) ve koledok bağlama ve tamoksifen verilen (5. grup) grupta, yalnız koledok bağlanan (2. grup) ve koledok bağlama ve östrojen verilen (4. grup) gruptaki  $O_2$  satürasyon değerlerine göre anlamlı yükseklik bulundu ( $p < 0.05$ ). Dışarıdan östrojen verilen sirozlu farelerdeki (4. grup)  $O_2$  satürasyonu, sirozlu ratlara (2. grup) göre anlamlı derecede düşük bulundu. ( $p < 0.05$ )

Gruplardaki perialveoler damar çapı ölçümleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Kontrol grubu ( $20.1 \pm 1.8 \mu m$ ) ve östrojen alan grup ( $26.5 \pm 2.0 \mu m$ ) arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Siroz oluşturulan gruplardaki ortalama damar çapları 2. grupta  $240.6 \pm 4.5$  mikron, 3. grupta  $160.1 \pm 3.8$  mikron, 4. grupta  $292.7 \pm 8.7$  mikron, 5. grupta  $165.6 \pm 10.4$  mikron idi. Bu gruplar 1. ve 6. grupla karşılaştırıldığında anlamlı damar genişlemesi saptandı ( $p < 0.01$ ). Siroz oluşturulan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, koledok bağlama ve ooferektomi uygulanan ve koledok bağlama ve tamoksifen verilen gruptaki

perialveoler damar çaplarında, yalnız koledok bağlanan ve koledok bağlanan ve östrojen verilen gruba göre anlamlı düzelme saptandı ( $p < 0.01$ ), (Resim 2). Perialveoler damar çapı açısından 3. ve 5. gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Sirozla birlikte östrojen verilmesi, siroz grubuna göre perialveoler damar çapında anlamlı artmaya sebep oldu ( $p < 0.01$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, HPS’deki intrapulmoner vasküler dilatasyonların ve hipokseminin ortaya çıkmasında östrojenin rolünü araştırdık. Ratlarda koledok kanalı ligasyonu ile siroz oluşturulması ve HPS geliştirilmesi modeli, insanlarda gelişen HPS ile uygunluk sağlayan modeldir (19,20). Bu modelde Fallon ve ark.’ları (19) koledok bağlama ile siroz oluşturdukları grupla, portal ven bağlama ile portal hipertansiyon oluşturdukları grubu, karaciğer hasarı ve HPS açısından karşılaştırdılar. Siroz oluşan grupta 5. haftanın sonunda intrapulmoner vasküler dilatasyonlar ve hipoksemi gözlenirken, portal hipertansiyon oluşan grupta bu bulgulara rastlanmamıştır. HPS olgularının bir çoğunda portal hipertansiyon bulunmakla beraber, portal hipertansiyon gelişmeden de HPS oluşabilmektedir (4,21,22). Sadece portal hipertansiyon oluşturulan farelerde, HPS gelişmemesi, akciğer-



**Resim 2:** Ratlarda perialveoler damar çapları (H&E X100). A = Sham-Kontrol grubu (1. grup), B = Koledok bağlamayla siroz oluşturulan grup (2. grup), C = Koledok bağlama ve ooferektomi grubu (3. grup), D = Koledok bağlama ve östrojen verilen grup (4. grup), E = Koledok bağlama ve tamoksifen verilen grup (5. grup), F = Yalnızca östrojen verilen grup (6. grup).

lerdeki damar genişlemelerinin direkt basınç etkileşimi ile değil, sirozun direk ve/veya indirek etkileri ile oluştuğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmada koledokları bağlı farelerde 2. haftadan itibaren karaciğer hasarı ve yetmezliği bulguları başlamış ve 5. haftanın sonunda siroz ve HPS gelişmiştir (19). Çalışmamızda da koledok ligasyonundan sonra 5 hafta beklenmiş ve sonuçta karaciğerde mikroskopik olarak sekonder biliyer siroz bulguları ve akciğerlerde perialveoler kapiler dilatasyonlar saptanmıştır.

HPS'de, hipokseminin asıl sebebi genişleyen perialveoler kapiller damarlardaki dilatasyonlardır. Genişlemiş damardaki akımın ortasında bulunan eritrositler, endotelden uzaklaşır ve oksijenlenemezler ve bu da değişik derecelerde oksijenasyon yetmezliğine yol açar (8). Son dönem karaciğer hastalıklarının sistemik etkisi ile hiperdinamik dolaşım meydana gelmekte ve bu oksijenin hızla akan kan içerisinde hemoglobin ile birleşmesini zorlaştırmakta, bu da oksijenlenmeyi iyice bozmaktadır (9,10,11).

Çalışmamızda siroz gelişen farelerde perialveoler damar çapında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir genişleme saptanmıştır. Bu damar genişlemelerinin artmış östrojen seviyeleriyle birlikteliği gözlenmiştir. Siroz oluşturduğumuz farelerde, östrojen düzeyleri ve perialveoler damar çapı ile hipoksemi ilişkisini araştırdık. Rodriguez-Roisin ve ark.'ları (12) deride örümcek benleri olan HPS'li hastalarda, karaciğer hücre yetmezlik bulguları, ve hipoksinin daha belirgin, sistemik ve pulmoner vasküler direncin daha düşük, hipoksiye pulmoner vazokonstriktif cevabın daha az ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliklerinin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak deride örümcek benleri olmayan HPS'li olgularda bu bulguların daha hafif olduğunu bildirdiler. Yapılan birçok araştırmada artmış östrojen seviyelerinin deride örümcek benleri oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14, 15, 18). Hamilelikte, artan östrojenin, deride örümcek benlerin sebebi olduğu bilinmektedir (14,15,16,17). Ayrıca karaciğer sirozunda, artan östrojen düzeylerinin kapiler damarlarda genişlemeler yaptığı bildirilmektedir (18). HPS'deki intrapulmoner damar değişiklikleri de örümcek benleri olarak isimlendirilmekte ve çeşitli yöntemlerle akciğer ve plevrada gösterilebilmektedir (23,24). Çalışmamızda siroz oluşturduğumuz tüm gruplarda, serum östrojen düzeyleri kontrol grubuna göre artmış ve buna paralel olarak, perialveoler damar çapında ve hipoksemide artma saptanmıştır. Siroz oluşturup

eksojen östrojen verdiğimiz grupta, yalnızca siroz grubuna göre artmış östrojen seviyeleriyle beraber akciğerlerde perialveoler kapiller genişleme ve hipoksemide anlamlı artış saptanmıştır. Siroz oluşturduğumuz ve beraberinde ooforektomi ile östrojen seviyelerini normal sınırların altına düşürdüğümüz veya antiöstrojen tedavi uyguladığımız siroz grubunda ise, perialveoler damar genişlemesinde ve hipoksemide anlamlı düzeltilmeler gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, HPS'de akciğerlerdeki damar genişlemelerinin sebebi olarak, hastaların veya deneklerin serum örnekleri ve akciğer dolaşımında vazodilatör ve vazokonstriktif ajanların seviyeleri araştırılmıştır. Miktarı artmış vazodilatörlerin bunlardan da özellikle Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) (20) ve Endotelin-1 (25,26) üzerinde durulmaktadır.

Koledok bağlama ile siroz oluşturulan farelerdeki intrapulmoner vasküler dilatasyonların, bu ratların akciğer homojenatlarında saptanan yüksek eNOS miktarlarıyla birlikteliği daha önce bildirilmiştir (20). Aynı şekilde ana safra kanalı bağlanmasıyla siroz oluşturulan deneklerde, safra kanalı epitelinde salgılanan ve dolaşımdaki Endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin artmış olduğu gözlenmiştir (25,26). Bu artışla doğru orantılı olarak, pulmoner endotelial NO düzeyleri ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlarda artma saptanmıştır (25,27). İnsanlarda ortaya çıkan sirozlarda biliyer epitel hücrelerinden endotelin-1 sekresyonu (28) ve buna bağlı olarak serum ET-1 düzeylerinde artma saptanmıştır (29). HPS'de normalde vazokonstriktif ajan olarak bilinen ET-1'in, damar lümenine salgılanmasıyla, endotelial nitrik oksit sentetaz aktive olmakta ve NO miktarları artmaktadır. Bu etki endoteldeki ET-B reseptör etkileşimiyle olmaktadır. Bu olaya endokrin vazodilatasyon denmekte ve Endotelin-1'in sistemik etkisiyle sadece HPS'de görülmektedir (30).

Östrojen hormon düzeyinde artış olduğunda kan eNOS seviyesinde artış meydana gelmektedir (31-33). Östrojenin, bayanlarda kalbi koruyucu özelliği olduğu bilinmektedir. Bu sayede kalp krizine karşı erkeklere oranla koruma altındadırlar. Bu etkinin nasıl olduğu konusunda yapılan çalışmalarda östrojenin, endotelial nitrik oksit sentaz miktarını artırdığı gösterilmiştir (31). Farelere 17-Beta östradiol verildiğinde, eNOS düzeylerinde artışla birlikte kuyruk damarlarında dilatasyon saptanmıştır (32). Yine farelere östrojen verildiğinde beyin damarlarında genişleme ile inmeye karşı dayanıklılığın arttığı, artmış östrojen

düzeyleri ile beraber eNOS miktarlarında artma olduğu saptanmıştır (33). Östrojenin bu etkiyi eNOS baskılayıcı olarak bilinen Caveolin-1 düzeylerinde azalma sağlayarak gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (33). Bu farklı çalışmalarda östrojen hormonunun, endotelial nitrik oksit sentetaz miktarlarını artırdığı görülmektedir. Artmış NO düzeyleri de vazodilatasyona yol açmaktadır. Bu vazodilatasyon kalp ve beyinde iskemik reperfüzyonun sağlanmasında faydalıdır. Akciğerler normalde hipoksiye vazokonstriksiyon ile yanıt vermektedirler (13,20,34) ancak artan östrojen düzeylerinde eNOS ve NO düzeyleri de artmakta ve akciğerlerde istenmeyen vazodilatasyonlara yol açmaktadır. HPS oluşturulan ratlarda eNOS miktarlarında artış saptanmıştır (25). Çalışmamızda eNOS ve NO düzeylerini ölçemedik ancak artmış östrojen seviyeleriyle beraber intrapulmoner vasküler dilatasyonların geliştiğini saptadık. Bu vasküler dilatasyonlar oofektomi yapılarak kan östrojen seviyeleri azaltılmış ratlarda gerilemiş ve hipoksemide, kontrol grubuna göre anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Aynı şekilde antiöstrojen (Tamoksifen) tedavisiyle HPS ile birlikte görülen intrapulmoner vasküler dilatasyonların ve hipokseminin düzeldiği gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliğinde, diğer steroid hormonlar gibi östrojen de yıkılamamakta ve serum düzeyi artmaktadır. Bu çalışmada, siroz oluşturulan ratlarda östrojen düzeylerindeki artışla birlikte HPS' a neden olan intrapulmoner vasküler dilatasyonların arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla HPS' de gözlediğimiz intravasküler dilatasyonların ve hipokseminin, östrojen hormonunun artmış serum düzeyleriyle ilişkili olduğunu ve antiöstrojen tedavilerinin HPS oluşumunu önlemede katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Castro M, Krowka MJ, Beck KC: Survival in liver transplant patients with pulmonary hypertension -correlation with pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A734.
2. Hopkins WE, Waggoner AD, Brazilai B: Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:516-9.
3. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP: Pulmonary dysfunction advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90:693-703.
4. Krowka MJ, Cortese DA: hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. (Editorial). *Hepatology* 1990; 11:138-42.
5. Castro M, Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome: A pulmonary vascular complications of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17:35-48.
6. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB: Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patient with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1283-8.
7. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV: use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterology* 1998; 114:305-10.
8. Krowka MJ, Cortese DA: Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 164-73.
9. Groszmann RJ: Hyperdynamic state in chronic liver disease. *J Hepatol* 1993;17: S38-S40.
10. Kowalski HJ, Abelman WH: The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32:1025-33.
11. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S: Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24:358-67.
12. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti A: Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev respir Dis* 1987; 135: 1085-92.
13. Daoud FS, reeves JT, Schaefer JW: Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1972; 51: 1076-80.
14. Samantha V. Jones 'Pregnancy Dermatoses' *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(2):223-41.
15. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. *Semin Dermatol* 1989; 8: 7-11.
16. Eudy SF, Baker GF, Dermatopathology for the Obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 728-37.
17. Parmley T, O'Brien TS. Skin changes during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 713-717.
18. Pirovino M, Linder R, Boss C, Kochli HP. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: Capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr* April 1 1988; 66 (7): 298-302.
19. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, Hou Z, Luo B. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and the hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1997; 272:G779-84.
20. Chang SW, Ohara N: Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 798-805.
21. Williams A, Trewby P, Williams R: Structural

- alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34: 4476-83.
22. Sherlock S, Dooley J: *Disorders of the Liver and Biliary System*, 10<sup>th</sup> ed.. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1993; pp:75-6.
  23. Rydell R, Hoffbauer FW: Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956; 21: 450-60.
  24. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S: Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1996; 274: 291-8.
  25. Luo B, Abrams G, Fallon M. Endothelin -1 in the bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: Correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol*, 1998; 28:571-8.
  26. Rockey D, Fouassier L, Chung J, et al. Cellular localization of endothelin -1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrin and paracrin effects on stellate cells. *Hepatology* 1998; 27:472-80.
  27. Filep JG. Endothelin peptides: biological actions and pathophysiological significance in the lung. *Life Sci* 1992; 52:119-33.
  28. Zhang M, Luo B, Chen S, Abrams G, Fallon M. Endothelin -1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277 (Gastrointest Liver Physiol 40): C944-52.
  29. Pinzani M, Milani S, DeFranco R, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110:534-48.
  30. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993; 104:1485-91.
  31. Mc Neill, AM, Kim N, Duckles, SP, and Krause, DN: Chronic estrogen treatment increase levels of eNOS protein in rat cerebral microvessels. *Stroke* 1999; 30(10):2186-90.
  32. Mc Neill, AM Krause, DN, Duckles, SP: Relaxent effects of 17-Beta estradiol in the rat tail artery are greater in females than males. *Eur J Pharmacol* 1996; 308: 305-9.
  33. Dale A, Pelligrino and Elena Galea. Estrogen and cerebrovasculer physiology and pathophysiolgy. *Jpn. J. Pharmacol* 2001; 86 (2), 137-58.
  34. Keys A, Snell AM: Respiratory properties of the arterial blood in normal man and in patients with disease of the liver: Position of the oxygen dissociation curve. *J Clin Invest* 1938; 17: 59.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr.Serdar YOL

Necip Fazıl Mh.Evliya Çelebi Cad. Karakoç  
Apt. No.31/5, Meram 42090 KONYA