

Portal Hipertansiyon Fizyopatolojisi ve Güncel Yenilikler

Murat KORKMAZ¹, Hakan ÜNAL²

Başkent Üniversitesi İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Diyarbakır Askeri Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır

Portal hipertansiyon; portal basıncın 6-10 mmHg üzerine çıkması yada vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkması şeklinde tanımlanabilir. Gradient 10-12 mmHg üzerine çıkarsa özofageal varisler gibi klinik olarak aşikar bulgular ortaya çıkar.

Sirozda portal hipertansiyon i) portal akıma olan rezistans ve ii) portal venöz sisteme gelen kan akımı artışı sonucu gelişir. Artmış intrahepatik vasküler rezistans portal akıma olan rezistansın sebebidir. İntrahepatik vasküler rezistansı başlatan mekanizma ise sinüzoidal fibrozis ve rejeneratif nodüllerin basısı gibi sabit komponentler ve hemodinamik vazoaaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel komponentlerin bileşimiyle oluşmuş sinüzoidal hipertansiyondur.

ARTMIŞ İNTRAHEPATİK DAMAR REZİSTANSI

Disse aralığında kollajen birikimi sinüzoidal lümeni daraltır. Sinüzoidal lümen ile hepatositler arasındaki mesafeyi artırır. Kollajenin fibrotik dokuya dönüşümü ve hepatositlerin rejenerasyonu da vasküler sistemin yapısını bozar. Rejenerasyon nodülleri, granülomlar ve portal inflamasyon vasküler yatağa bası yaparak hepatik direncin artmasına neden olur (1).

Disse aralığında bulunan stellat (ito) hücreleri normalde otokrin ve parakrin görevleri ile hepatik mikrosirkülasyonda rol alırken karaciğer hasarı geliştiğinde yapısal değişikliğe uğrayarak myofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek kolajen

sentezleme ve kontraksiyon özelliklerine sahip olarak ekstraselüler matris ve kolajen depolanmasında rol oynar (2).

Vasküler faktörler artmış basıncın %25'inden sorumlu ve sıklıkla da reversibl nedenlerdir. Portal hipertansiyonda oluşan vasküler değişiklikler her ne kadar hepatik dolaşımında vazokonstriksiyon ve sistemik dolaşımında vazodilatasyon gibi reaktif değişikliklere bağlı olsa da daha yeni çalışmalarda vasküler remodeling ve anjiyogenesis gibi vasküler kompartmanda önemli yapısal değişikliklerin de oluştuğunu gösterilmiştir (3). Bu yapısal değişiklikler duvar gerilimi gibi kronik çevresel faktörlere cevaben gelişir (4).

Sinüzoidal rezistansın fonksiyonel komponenti, sinüzoidal endotelial hücrelerin çevresindeki hepatik stellat hücrelerin kontraksiyonuyla ve vazokonstriktör-vazodilatörler maddelelerin etkileşimi ve etkileri ile oluşur (5). Sirozda stellat hücre yoğunluğu artar, sinüzoidal lümeni daha fazla sarar. Bu özelliğini gerçekleştirebilmesi için migrasyon ve motiliteye ihtiyaç duyan stellat hücreler bunu da TGF-beta ve platelet derived growth factor (PDGF) arasındaki etkileşim ile gerçekleştirirler (6). Yakın zamanda akciğer dokusunda imatinib kullanılarak bu yolaklar inhibe edildiğinde vasküler remodeling olayının sınırlandırılabilirdiği gösterilmiştir (7). Benzer etkiler nedeniyle ileride karaciğer fibrosisini engellemede de kullanılabileceği umulmaktadır. Endotel hücrelerinin çevresini saran stellat hücreler kronik karaciğer hastalığında aktive ola-

rak kollajen sentezi ve kontraktiliteyi de içeren myofibroblastik özellik kazanır. Myofibroblast fenotipik özellikleri gösteren stellat hücreler sirotik karaciğerden izole edilebilirken, normal karaciğerden izole edilemezler. Bu hücreler fibrogeenez modelinde kullanılan kültürde aktive edilmiş stellat hücrelerden genomik ve fonksiyonel olarak da farklıdır. Stellat hücreler aynı zamanda NO aracılıklı relaksasyona da direnç gösterirler. Deneysel sıçan siroz modellerinde guanilat siklaz sinyal yolağındaki defektlere bağlı olarak stellat hücrelerde NO donörlerine cevaben NO'e karşı oluşacak vazorelaksasyon cevabında azalma olduğu gösterilmiştir (8, 9).

Sirotik karaciğerde endotelal NO sentaz kaynaklı NO üretiminde bozukluk sonucu sinüzoidal relaksasyon bozulur ve intrahepatik resistans artar (10-12)

ARTMIŞ PORTAL VENÖZ KAN AKIMI

Portal venöz kan akımının artması; splanknik alandaki kan volümünün artması ve gelişen vazodilatasyonun bir sonucudur. Birçok farklı vazodilatör-vazokonstriktör moleküllerin etkilerinin net sonucu olarak da splanknik alanda vasküler direncin azalması sonucu hiperdinamik dolaşım gelişir. Bu duruma neden olan faktörler aşağıda sırası ile ele alınmıştır:

1. Hiperdinamik dolaşım sendromu: Splanknik akımın artışı splenik ve mezenterik arteriyel direncin azalmasının bir sonucudur. Bu durum kardiyak indeksin artıp sistemik vasküler direncin azaldığı hiperdinamik dolaşım sendromu oluşumuna katkıda bulunan bir faktördür. Portokollateral dolaşım; hem periferik direnci azaltır, hem de intestinal vazoaaktif maddelerin karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçmesini sağlar. Dolaşımdaki artmış volüm de sendromun oluşmasına katkıda bulunur. Portal hipertansiyon geliştikten sonra splanknik vazodilatasyon, ona cevaben de gelişen renal sodyum tutulumu artmış volüm miktarının nedenidir.

2. Splanknik vazodilatasyon: Periferik vasküler dirençteki azalma her vasküler sistemde görülmez. Splanknik arterlerde vazodilatasyon sonucu kan akımı artarken, böbrek kas ve beyinde ise kan akımı azalır. Siroz ilerledikçe bu dengesizlik daha da ilerleyerek bozulur. Bu mekanizma dekompanse sirozda renal perfüzyon bozukluğunun neden renal vazodilatörlerle değil de splanknik alanda vazokonstriksiyon yapan terlipresin veya octreotide gibi ajanlarla düzeldiğini de açıklar (13).

Splenik dolaşımdaki artış

Dalak boyutu portal ven çapı, portal akım ve splenik kan akımı ile doğru orantılıdır. Normalde portal akımın %40 kadarı splenik kan akımından sağlanırken sirozda bu oran %50'yi geçebilir.

Endojen vazodilatör ajanlarda artış

Son yıllarda fizyopatolojiyi anlamak için gösterilen çabaların büyük kısmı arteriyel vazodilatasyona yol açan nedenleri anlamaya adanmıştır. Portal hipertansiyonda vasküler tonus ve sodyum-su tutulumunu sağlayan NO, glukagon, prostoglandinler, histamin, vazoaaktif intestinal peptit, substance P, kole-sistokinin, östrojen, endotoksinler, adenozin, safra asitleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), alfa-kalsitonin gen ilişkili peptit, adrenomedülin gibi nörohumoral faktörler vardır.

Hepatik ven ve portal ven duvarında bulunan düz kas hücreleri ile myofibroblastlar norepinephrine, substance P, trombin, anjiyotensin II, endotelin ve prostanoidler gibi birçok farklı nöromediatörlere cevaben vazokonstriksiyon-vazodilatasyona neden olurlar (14-16).

Çoğu yazar endotel kökenli faktörlerin asıl rolü oynadığını düşünür. Sirotik sıçanlarda endotelin tamamen çıkarıldığı durumlarda mezenterik vasküler yatağın vazokonstriktör maddelere olan cevap azlığının tamamen düzeldiğinin gösterilmesi bunun bir kanıtı olabilir (17). Farmakolojik ajanlarla myofibroblastların tonusunu ayarlayarak intrahepatik resistans azaltılabilir. İntrahepatik resistansı artıran en önemli fizyopatolojik mekanizma endotel disfonksiyonudur.

Kuvvetli bir vazokonstriktör olan endotelin 1 (ET-1) endotel hücrelerince salgılanıp hepatic stellat hücrelerindeki ET-A reseptörlerine bağlanıp vazokonstriksiyona neden olurken aynı zamanda endotelde bulunan ET-B reseptörlerine de bağlanabilir ve paradoks olarak eNOSu aktive ederek vazodilatasyona yol açabilir. ET-1 deneysel siroz modellerinde stellat ve sinüzoidal hücre endotelinden fazla miktarda salgılandığı gösterilmiştir (18). Yine sirotik karaciğerde ET-1, ET-A ve ET-B reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir (19). Her ne kadar endotelinin portal hipertansiyon patogenezinde rolü olabileceği düşünülse de Poo ve grubunun yaptığı bir çalışmada deneysel siroz oluşturulmuş sıçanlarda kronik ET-1 reseptör blokajının portal hipertansiyon ve hiperdinamik dolaşımı düzeltmediğini göstermesi de akla bazı soru işaretleri

getirmektedir (20). Hatta ET reseptör antagonistlerinin sirozda kolajen üretimini artırdığı da gösterildiğinden bu ilaçların sirozda kullanımı önerilmez (21).

Splanknik ve sistemik dolaşımda arteriyel vazodilatasyondan sorumlu olan en önemli molekülün NO olduğu düşünülmektedir. Yarı ömrü 20-30 saniye olan nitrik oksit (NO) hücre membranlarından kolayca diffüze olabilir ve damar düz kas hücrelerinde soluble guanilat siklaz aracılığıyla cGMP oluşumuna yol açarak vazodilatasyona neden olur. NO üretiminde üç ayrı NO sentaz (NOS) izoformu rol oynar; endotelyal NOS (eNOS), indüklenebilen NOS (iNOS) ve nöronal NOS (nNOS). Bunların arasında en önemlisi eNOS'dur. Son yıllarda deneysel siroz modellerinde nNOS'un da hiperdinamik dolaşım oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (22) iNOS normalde makrofaj ve vasküler düz kas hücrelerinde endotoksin lipopolisakaritler ve bazı inflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu sonrası eksprese olurken sirozlu sıçanlarda endotoksemi varlığında bile splanknik sistemde tesbit edilememiştir (23). eNOS aktivitesindeki azalmanın; eNOS fosforilasyonunda azalma, caveolin ekspresyonunda artma, kofaktör tetrahidrobiopterin miktarın azalması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (24, 25.) Deneysel sirotik hayvanlarda bakteriyel translokasyonun eNOS'u (iNOS değil) aktive ettiği ve bunun norfloksasinle durdurulabildiği gösterilmiş olmasına rağmen; açıkça gösterilmemiş olsa da bakteriyel translokasyon ve proinflamatuvar sitokinler sirozda sistemik NO aşırı üretiminde rol oynar. Mezenterik lenf nodlarına bakteriyel translokasyon da erken dönemde TNF-alfa sentezini, tetrahidrobiopterin düzeylerini artırarak NO sentezini artırır (23).

Sirotik hayvanların periferik kanında ve mezenterik lenf nodlarında Th1 ve monosit sayısı artışı bakteriyel translokasyona eşlik eder. Bağırsak dekontaminasyonu ile bakteriyel translokasyonunun eliminasyonu, aktive Th hücrelerinin ve monositlerin sayısını ve onların ürünü olan γ IFN ve TNF α ' yı azaltır. Enterik bakteriler mezenterik lenf nodlarında immun cevabı başlatır, daha sonra aktive efektör immun hücrelerin lenf nodlarından kana girişi ile sistemik inflamasyon, NO üretimi artırır ve vazodilatasyon gelişir.

eNOS aktivitesi için fosforile olması gereklidir. Kofaktör olarak da tetrahidrobiopterin (BH4) kullanır. Sirotik sıçanlarda artmış endotoksinler BH4'ü artırarak eNOS aktivitesini artırır (26). Akt-protein kinaz B eNOSu direct olarak fosforile

ederek NO oluşumunu artırır. VEGF, inflamatuvar sitokinler, artmış damar duvar gerilimi bu yolla NO düzeylerini artırır (27). Portal basıncın artması da doğrudan eNOS aktivitesini artırır.

Normalde plazma membranı ve golgi cisimciğinde perinükleer alanda bulunan eNOS'un sirotik sıçanlarda hücre içine ve plazma membranına doğru yerleşmesinin de aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (28).

Vasküler endotel hücrelerinden salgılanan endojen bir vazodilatör olan prostosiklin üretimi hiperdinamik dolaşımı düzelterek portal basıncı azaltır (29). Erken dönem portal basıncındaki hafif yükselmeler bile intestinal mikrosirkülasyonda eNOS üretimini artırırken bunu sağlayan faktörlerden bir tanesi de VEGF upregülasyonudur (30).

Dekompanse sirozda iNOS aracılığı ile de mezenterik yataktan NO üretimi artar. NO aynı zamanda anjiogenik bir moleküldür ve portal hipertansif sıçanlarda splenik anjiogenezde rolü olabileceğine ait çalışmalar vardır (31). Dekompanse sirotik sıçanlarda kronik NOS inhibitörü verildiğinde hiperdinamik dolaşım parametreleri tamamen düzelse bile mezenterik vazodilatasyonda sadece kısmi düzelleme görülmesi mezenterik sistemdeki direncin azalmasında çoklu faktörlerin rolü olduğunu desteklemektedir. Süperior mezenterik artere NOS/COX inhibitörü verilen sirotik sıçanlarda, endotel derived hyperpolarizing factor (EDHF) denilen, NOS/COX ürünleriyle yer değiştirerek endotel bağımlı vazodilatasyon yapan bir molekül gösterilmiştir (32). Bu yolakta görevi olabileceği düşünülen araşidonik asit metabolitleri, katyon K^+ , hidrojen peroksit üzerinde çalışmalar devam etmektedir. CO düzeylerinin artması sirotik sıçanların mezenterik sisteminde vazodilatasyona yol açar. CO vasküler düz kas hücrelerinde etkisini gösterebilmesi için gerekli olan BKCa'nın dekompanse sirotik sıçanların mezenterik arterlerinde aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (33).

Nadolol tedavisine cevapsız sirotiklerde kronik isosorbid-5-mononitrat kullanımının portal direnci azaltarak portal hipertansiyonu azalttığı gösterilmiştir (34).

Simvastatin sirozda Akt-bağımlı eNOS fosforilasyonunu ve cGMPyi artırarak sirotik karaciğerde NO miktarını artırır ve hepatik direnci azaltır (35).

Askorbik asit süperoksit anyonlarını nötralize ederek nitrik oksitin süperoksitle birleşip atılmasını önler, böylelikle NO

düzeylerinin artmasına neden olur. Hernandez ve ark. sirotik hastalarda postprandial portal basıncın artışı asorbik asit verilmesi sonucu azaldığını göstermişlerdir (36).

Endokanabioitlerin mezenterik sistemde CB1 reseptörleri aracılığı ile ve NO'den bağımsız olarak da splenik vazodilatasyona yol açtığına dair bulgular vardır (37).

Vasodilatör ajanlara ilaveten sirozda olduğu düşünülen reseptör afinite bozukluğu, reseptörlerde downregülasyon gibi bazı otonom sistem defektlerinin de vazopressin, Anj II, ET-1 gibi vazokonstriktör ajanlara olan cevabı azaltarak periferik vazodilatasyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Kan viskozitesi ve portal basınç ilişkisi

Normal şartlarda splanknik alanda kan viskozitesinin azalmasının portal basıncı düşüreceği beklenir fakat azalmış viskozite hiperdinamik dolaşımı artırarak, damar çaplarında oluşan

reaksiyonel değişimler sonucu vasküler direnci artırarak portal basıncı artırabilir (38). Yapılan insan çalışmalarında kan viskozitesinin azaltılarak (39) yada artırılarak (40) portal basıncın azaltılabileceği yönünde birbirleriyle çelişkili veriler mevcuttur. Yine pentoksifilin viskoziteyi azaltarak ve eritrosit deformabilitesini artırarak portal hipertansif hastalarda varis içi basıncı azalttığı gösterilmiştir (41).

SONUÇ

Portal hipertansiyonda hepatic vasküler sistemdeki otokrin ve parakrin endotel kökenli faktörlerin rolü hakkındaki bilgiler son yıllarda artarak çoğalmaktadır. Vazoaktif faktörlerin sinusoidal direnc ve periferik-mezenterik sistemdeki karmaşık etkilerinin hiperdinamik dolaşım sendromuna yol açtığı düşünülmektedir. Fizyopatolojinin iyi bilinmesi de hepatic ensefalopati, asit, özofageal varisi gibi komplikasyonların önlenmesi ve etkin tedavisi hakkında bize olumlu katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nagula S, Jain D, Groszmann, RJ et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatology* 2006;44:111-7.
2. Rockey D. The cellular pathogenesis of portal hypertension: stellate cell contractility, endothelin, and nitric oxide. *Hepatology* 1997;25:2-5.
3. Lee JS, Semela D, Iredale J, et al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? *Hepatology* 2007;45:817-25.
4. Fernandez-Varo G, Ros J, Morales-Ruiz M, et al. Nitric oxide synthetase 3-dependent vascular remodeling and circulatory dysfunction in cirrhosis. *Am J Pathol* 2003;162:1985-93.
5. Rockey D, Shah V. Nitric oxide and the liver. *Hepatology* 2004;39:250-7.
6. Lee J, Decker N, Chatterjee S, et al. Mechanisms of nitric oxide interplay with Rho GTPase family members in modulation of actin membrane dynamics in pericytes and fibroblasts. *Am J Pathol* 2005;166:1861-70.
7. Daniels C, Wilkes M, Edens M, et al. Imatinib mesylate inhibits the profibrogenic activity of TGF-beta and prevents bleomycin-mediated lung fibrosis. *J Clin Invest* 2004;114:1308-16.
8. Dudenhofer A, Loureiro-Silva M, Cadelina G, et al. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2002;36:381-5.
9. Perri RE, Langer DA, Chatterjee S, et al. Defects in cGMP-PKG pathway contribute to impaired NO dependent responses in hepatic stellate cells upon activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:535-42.
10. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1999;117:1222-8.
11. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998;114:344-51.
12. Gupta T, Toruner M, Chung M, et al. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998;28:926-31.
13. Salerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-18.
14. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of Losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:334-9.
15. Jimenez W, Rodes J. Impaired responsiveness to endogenous vasoconstrictors and endothelium derived vasoactive factors in cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:1201-3.
16. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, et al. Cyclooxygenase derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2003;37:172-181.
17. Atucha NM, Shah V, Garcia-Cardena G, et al. Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:1627-32.
18. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rats: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27:472-80.
19. Leivas A, Jimenez W, Bruix J, et al. Gene expression of endothelin-1 and ETA and ETB receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics. *J Vasc Res* 1998;35:186-93.
20. Poo JL, Jimenez W, Munoz RM, et al. Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats: hepatic and hemodynamic effects. *Gastroenterology* 1999;116:161-7.

21. Mallat A, Fouassier L, Preaux AM, et al. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathways. *J Clin Invest* 1995;96:42-9.
22. Xu L, Carter EP, Ohara M, et al. Neuronal nitric oxide synthase and systemic vasodilation in rats with cirrhosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F1110-5.
23. Wiest R, Das S, Cadelina G, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest* 1999;104:1223-33.
24. Garcia-Cardena G, Fan R, Stern DF et al. Endothelial nitric oxide synthase is regulated by tyrosine phosphorylation and interacts with caveolin-1. *J Biol Chem*1996;271:27237-40.
25. Matei V, Rofriguez-Vilarrupla A, Deulofeu R, et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in livers of rats with CCl4 cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:44-52.
26. Wiest R, Cadelina G, Milstien S, et al. Bacterial translocation up-regulates GTP-cyclohydrolase-I in mesenteric vasculature of cirrhotic rats. *Hepatology* 2003;38:1508-15.
27. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
28. Fulton D, Babbitt R, Zoellner S, et al. Targeting of endothelial nitric oxide synthase to the cytoplasmic face of the Golgi complex or plasma membrane regulates Akt- versus calcium-dependent mechanisms for nitric oxide release. *J Biol Chem* 2004;279:30349-57.
29. Hou MC, Cahill PA, Zhang S, et al. Enhanced cyclooxygenase-1 expression within the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats: role in the hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1998;27:20-7.
30. Abrales JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:980-7.
31. Sumanoski LT, Battagay E, Stumm M, et al. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* 1999;29:1044-9.
32. Barriere E, Tazi KA, Pessione F, et al. Evidence of an endothelium-derived hyperpolarizing factor in the superior mesenteric artery from rats with cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:935-41.
33. Bolognesi M, Sacerdoti D, Piva A, et al. Carbon monoxide-activation of large-conductance calcium activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilation in cirrhotic rats. *J Pharm Exp Ther* 2007;321:187-94.
34. Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology* 1997;26:34-9.
35. Abrales JG, Rodriguez-Vilarrupla A, Graupera M, et al. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCL4 cirrhotic rats. *J Hepatol* 2007;46:1040-6.
36. Hernandez-Guerra M, Gracia-Pagan JC, Turnes J, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2006;43:485-91.
37. Moezi L, Gaskari SA, Liu H, et al. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB1 and VR1 receptors. *Br J Pharmacol* 2006;149:898-908.
38. Cirera I, Elizalde JI, Pique JM, et al. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1997;42:1697-702.
39. LeVeen HH, Ip M, Ahmed N, et al. Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance. *Surg Gynecol Obstet* 1980;150:139-49.
40. Dan ZL, Li SB. Studies on hemorrheology in dogs with chronic portal hypertension. *Tongji Med Univ* 1990;10:146-9.



ONYEDİNCİ YÜZYIL

Onyedinci yüzyılda kokacarı ilaçlarının seyyar satıcılığı sık rastlanan bir görüntüydü. Adriaen van Ostade'a ait 'Sokak İyileştiricisi' adlı bu oymada görüldüğü gibi. Bibliothèque Nationale, Paris