

Portal Hipertansiyon ve Güncel Tedavisi

*Mehmet ALTIN**
*İsmet YILMAZER**

Portal hipertansiyon, portal sistemin değişik seviyede engellenmesi ile ortaya çıkan, özofag/3 varisi ve bunun kanamasıyla hastaların ölümüne yol açan klinik tablodur. 1950'li yıllardaki tedavi yöntemlerinin sonuçlarının tatmin edici olmaması, 1970 li yıllarda uzmanları yeni arayışlara sevk etmiştir. Çalışmalar rijit ve fleksibl endoskoplar aracılığıyla varislerin skleroze edilmesine yönelmiştir. 1980'li yılların başlarında bu yöntemin etkinliği tüm dünyada kabul edilmiştir. Bunun yanında, tedavide kullanılan yeni ilaçlar ileri sürülmüştür. Burada, bu temel konu üzerinde bilgilerimiz tazelenirken, bu alandaki yenilikler gözden geçirilmiştir.

ANATOMİ

Portal sistem, sindirim sisteminin karın içinde yerleşen organlarının, dalağın, pankreas ve safra kesesinin venöz kanını toplar. Portal ven, portal hepatiste iki dala ayrılarak karaciğer sağ ve sol loplara dağılır ve bu sistem içinde valvül yoktur.

Superior mezenterik ven ve splenik ven seviyesinde splenik ven ile birleşir ve portal veni oluşturur. Karaciğer hilusuna kadar ortalama uzunluğu 6-8 cm., genişliği ise 1-2 cm.dir. Splenik vene sol gastrik ven, kısa gastrik ven vena mezenterika superiorla birleşmeden önce katılırlar. Vena mezenterika superior ince barsak ve sağ kolonun, vena mezenterika inferior ise sol kolon sigmoid ve rektumun kanını toplar (Şekil-1).

Portal ven, hepatik kan akımının 2/3'ünü, karaciğerin ihtiyacının yarısını sağlar. Ayrıca, içinde hepatotrofik faktör, insülin ve glukagonu taşır. Portal kan akımı sistem içinde değişiklik gösterir. Bazen sağ loba, bazen sol loba akım olabilir.

Portal basınç normalde, yöntemlere bağlı olarak 5-10 mm./Hg. arasında değişir.

Kolleteral Dolaşım: Portal sistemin herhangi bir yerinde tıkanma olursa, kolleteral dolaşım gelişir ve portal sistemden kanı, sistemik dolaşıma taşır. Sirozda, portal kanın sadece %13'ü karaciğer içinden geçebilir; kalan kısım kolleterallerle taşınmaya çalışılır (Şekil-2).

Kolleteralleri 4 ana grupta toplayabiliriz:

1. Örtücü epitelle, emici epitelin birleşme noktalarında:

a) Kardiyada sol gastrik ven, kısa gastrik ven (portal sistem) interkostal ven, diyafragma-özofajiyal ven ve azigos ven (kaval sistem) le anastomoz yapar. Özellikle özofagus alt ucunda damarlarda genişleme olur ve kan kaval sisteme kanalize olur.

b) Anüste superiyor hemoroidal ven (portal sistem) arasında anastomoz gelişir. Portal kanı kaval sisteme kanalize ederken hemoroidlerin gelişmesine sebep olur.

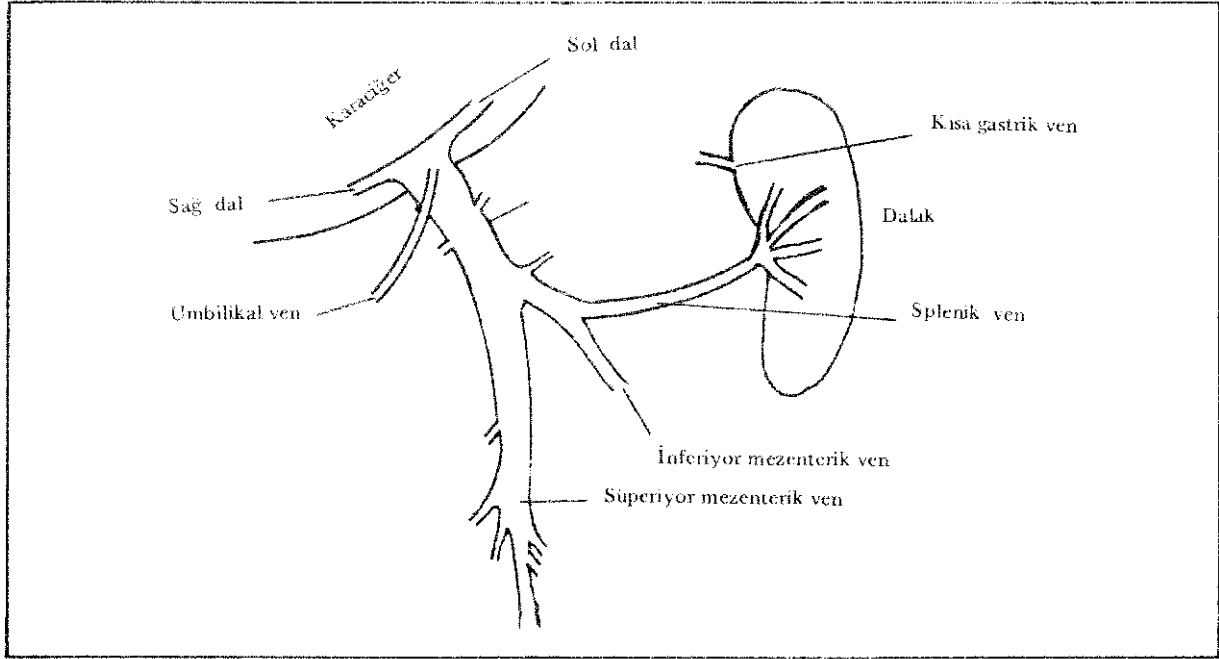
2. Doğumdan sonra fonksiyon dışı kalan umbilikal ven yeniden işlev kazanır ve paraumbilikal venlerde genişlemelere neden olur ve bu yolla kanı sistemik dolaşıma taşır.

3. Karın içi organların, retroperitoneal organlarla veya karın duvarı ile temas ettiği bölgelerde anastomozlar gelişir.

4. Portal kanın doğrudan sol renal vene taşınmasıdır. Direkt splenik ven veya pankreastan, sol böbrek üstünden, gastrik venlerden olabilir. Eğer portal sistem tıkanıklığı karaciğer dışında portal veya splenik vende ise, kan yan kolleteraller oluşturularak karaciğere ulaşmaya çalışır.

Portal sistemden karaciğere kanın gelmeyişi, hepatik arterden daha fazla kanın gelmesini zorla-

* G.A.T.A., Gastroenteroloji Bilim Dalı



Şekil - 1. Portal sistem anatomisi

yaçak ve karaciğerin rejenerasyon kapasitesi bozulacak ve küçülecektir. Portal ven ile beraber, hepatotrofik faktör insülin ve glukagona karaciğere ulaşamayacaktır.

Kolleterallerin gelişmesi, genellikle portal hipertansiyonu ifade eder. Portal kanın kolleterallerde doğrudan sistemik dolaşıma geçmesi, hepatik ensefalopatiye, septisemiye ve diğer metabolik etkilere sebep olabilir.

KLİNİK TABLO

Portal hipertansiyonun en sık görülen sebebi, karaciğer sirozudur. Sirozun nedeni, sıklıkla alkolizm veya viral hepatittir. Batı ülkelerinde alkolizme bağlı siroz olguların % 60-95'ini oluşturur. Ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkeler ve geri kalmış yörelerde ise viral hepatit (B-NA-NB-Hepatit) etyolojide öncelikle sorumludur. Karaciğer dışı portal hipertansiyonda ise karın içi iltihabi olaylar, ameliyatlara, hiperkoagulabilite gibi bozukluğu ve doğum kontrol hapı kullanılması, daima düşünülmelidir. (Tablo - I).

Kliniğe müracaat çoğunlukla hematemezle olur. Bu olgularda kanamanın ağırlığı, kan verilip verilmediği, melena ile beraber olup olmadığı sorulmalıdır. Ayrıca, peptik ülseri düşündüren yakınmalar veya yapılmış tetkikler mutlaka gözden geçirilmelidir.

Fizik muayenede karaciğer yetersizliği düşündürülen spider angioma, palmar eritem, sarılık, testiküler atrofi, dalak büyüklüğü, karın duvarı venlerin

belirginliği, karaciğer büyüklüğü, kıvamı, ascit olup olmadığı, rektal muayenede hemoroid kontrolü mutlaka yapılmalıdır (21-31).

Kan değerleri, kanama faktörleri, karaciğer fonksiyon testleri, daha sonra planlanacak tetkikler ve hastanın değerlendirilmesi için de gerekli olacaktır. Hepatit B markerları hem etyoloji hakkında bilgi verir, hem de sağlık personelinin korunması için gereklidir.

Direkt karm grafisi ile karaciğerin büyüklüğü, gaz veya kalsifikasyonlar araştırılabilir.

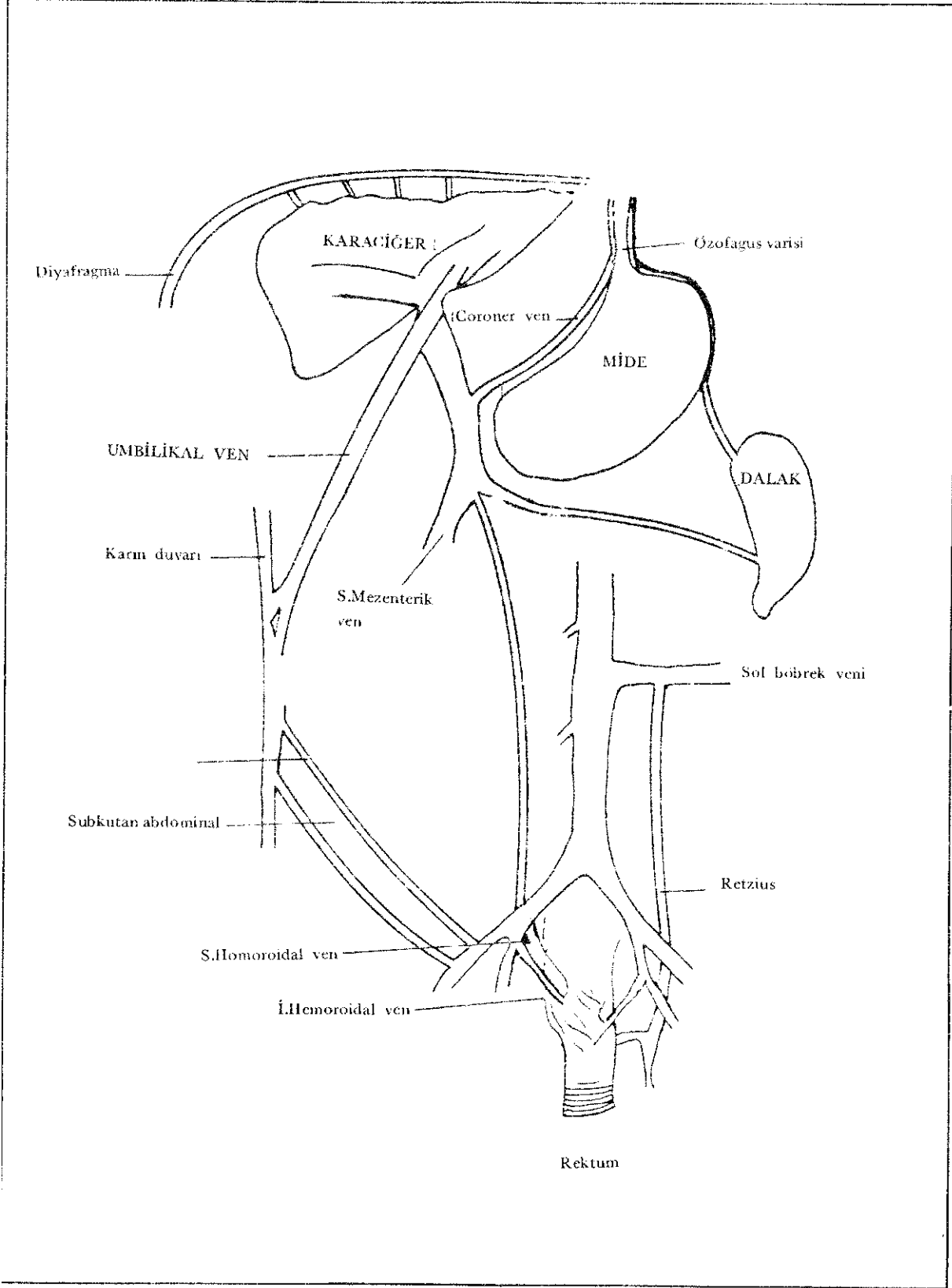
Baryumlu özofagus ve mide grafilerinde, özofagus varisleri, gastrik varisler, hatta duodenumdaki varisler araştırılabilir. Mamafih, bunun için endoskopi daima seçkin muayene yöntemidir.

Endoskopide varisler, mavi tübüler kabarıkların lümenine doğru çıkıntısı şeklinde görülür. Üzeri erozyone varisler görülürse kanama olasılığı fazladır. Özellikle mide ve duodenal varislerin tanısı endoskopi ile konulur.

Ultrasonografide portal ven incelenmelidir. Portal venin genişliği, şekli, kolleterallerin yeri saptanabilir (7). Bu özellikle çocukluk dönemi splenomegalilerinde, sirozlu olgularda hepatoma gelişmesi olup olmadığını göstermekte gereklidir.

Ayrıca, portal sistemik şunt veya transplantasyon düşünülüyorsa, portal ven anatomisinin bilinmesinde yarar vardır.

Portal kan akımı özelliklerinin de bilinmesi yapılacak girişim türü yönünden yararlı olabilir.



Şekil - 2, Portal hipertansiyonda kollaterallerin gelişebileceği anatomik yerler

Tablo I
Portal Hipertansiyon Düşünülen Hastaya
Yaklaşım

A.NAM NE/.

- Siroz veya kronik aktif hepatit yönünden
- Gastrointestinal kanama (Sayısı,tarihi, miktarı, semptomları, uygulanan tedavi).
- Daha evvel yapılan radyolojik ve endoskopik muayene sonuçları.
- Hikayesinde alkolizm, sanlık, karın içi sepsisler, oral kontraseptifler, miyelo-proleferatif hastalıklar.

FİZİK MUAYENE

- Karaciğer yetersizliğine ait bulgular.
- Karın duvarında veriler
Yeri — Kan akım yönü
- Splenomegali
- Karaciğer büyüklüğü — kıvamı
- Ascit
- Ayaklarda ödem
- Rektal muayene
- Panendoskopi

LABORATUVAR TETKİKLERİ

- Tam kan sayımı
- Trombosit
- KC.Fonksiyon Testleri
- Serum Aib.Glb.
- HBsAg — Markerları
- Protrombin zamanı
- Kanama-pıhtılaşma zamanı
- Antinükleer antitibi
- Düz adele antikoru
- Seruloplazmin

İLAVE TETKİKLER

- Baryumlu radyolojik tetkikler
- Karaciğer iğne biyopsisi
- Splenoportografi
- İntra-splenik basınç
- Hepatik ven kateterizasyonu
- Splenik arteriyografi
- Hepatik sintigrafi, Us. veya CT.

Saptanan geniş kollateraller, mevcut hepatik ensefalopatinin sebebi olabilir.

Ayrıca, karaciğer içinde yer işgal eden lezyonlar hakkında da bilgiler verilebilir (21-31).

PORTALVENOGRAFİ TETKİKLERİ

Anjiyografi portal venin kontrast madde ile görülür hale getirilmesidir. Genellikle 2 yolla olur:

1. Arteriya femoralis veya superior mezenterik arter kateterizasyonu ile indirekt yol;
2. Kateterin direkt olarak portal vene veya portal vene drene olan organlara opak maddenin verilmesi ile yapılır. Bunun için transhepatik, umbilikal ven, transiugular ven yolu kullanılabilir de, en yaygın kullanılan yöntem transsplenik yoldur. Burada yaygın olarak kullanılan yöntemler hakkında da bilgiler verilecektir.

Anjiyografi (indirekt) emin ve eh çok kullanılan tetkiklerden biridir. Femoral arter yoluyla çölyak bölge kateterize edilir. Opak madde splenik artere ve arteriya mezenterika superiyora enjekte edilir. Böylece arteriyografinin venöz fazı takip edilerek portal venografi elde edilir. Arterlerin, venlerin anatomik yapısını beraber görebilmek, karaciğer içi yer işgal eden lezyonları saptayabilmesi bakımından üstünlükler taşır. Venöz basınç ölçülememesi ise dezavantajdır (2-31).

SPLENİK VENOGRAFİ

Kontrast madde dalak pulpasına verilir. Oradan portal kan akımına geçer. Splenik ven, portal ven, kollateraller görünür hale gelir. Karaciğer dışı tıkanmalarda seçkin yöntemdir. Dalak içi basınçta, yöntem sırasında ölçülebilir. İnce iğne kullanılması yöntemin emniyetini artırır, komplikasyonları azaltır. Yapılması için karaciğer iğne biopsisindeki tedbirlerin alınması yeterli olabilir. Ağır kanamalar seyrek komplikasyondur (21-31).

**ÜGİTAL SUBTRAKSİYON
ANGİYOĞRAFİSİ**

Ven yolu kullanıldığı için daha az madde kullanılarak özellikle karaciğer içi hemangiyoma ve damar malformasyonlarını tesbit için müracaat edilebilir. Portal sistemin daha iyi görüntüsü alınabilir.

TRANSHEPATİK PORTOGRAFİ

Bu yöntemin tekniği zor ve komplikasyonları fazladır. Fakat portal sistem ve kollaterallerde çok iyi görüntüler elde edilir. Aynı zamanda sol gastrik ven ve kısa gastrik ven trombozizasyonu da yapılabilir (13).

SKİNTİ FOTOSPLİNOPORTOGRAFİ

Dalağa ¹³³Xe veya ¹²⁵I TCO¹²⁵ injekte ettikten sonra, gamma kamera ile seri görüntülerin alınması ile yapılır, özellikle portal ve kollateral kan akımının özelliklerini gösterir. Alışılmış bölgelerin dışında oluşan, varisler ve aşağı splenorenal şunt hakkında bilgiler verir (21).

**ULTRASONOGRAFİ VE KOMPUTERİZE
TOMOĞRAFİ**

Ultrasonografi portal venin splenik ve umbilikal venlerin şekli, yapısı yapılmış şuntların takibi için non-invaziv, kolay, güvenilir bir yöntemdir.

Komputerize tomografi, portal ven ve kollateraller hakkında daha güvenilir bulgular verir. Ayrıca, her iki yöntem karaciğer parankimi hakkında bilgiler verir (1,21,31).

PORTAL VEN BASINÇ ÖLÇÜLMESİ

VEDGED VENÖZ BASINÇ: Femoral ven yoluyla gönderilen kateter hepatic venin en uç köküne kadar gönderilir. Bu noktadan alınan basınç sinüzoidal ven basıncını yansıtır. Normallerde 5-6 mmHg. dir. Sirozlarda ise 20 mmHg kadar çıkabilir. Presinüzoidal sebeplerle portal hipertansiyon gelişmiş ise, Wedged basınç bunu yansıtmaz (21,31).

Teknik kolay ve emindir. Ascit ve kanama bozukluğu olanlarda da uygulanabilir. Bu yolla karaciğer biopsisi de yapılabilir.

TRANSHEPATİK YOLLA ÖLÇME: Chiba iğnesi ile karaciğer hilusundan vene girilir. Basınç ölçümü yapılır. Aynı anda hepatic ven basıncı da ölçülerek değerlendirilir; uygulaması pratik olmayan bir yöntemdir (22).

DALAK İÇİ BASINÇ ÖLÇME: En çok kabul gören yöntemdir. Ameliyat esnasında da ölçüm yapılabilir. Ancak, ameliyat koşullarında güvenilir sonuçlar alınmaz (31).

VARİSLERİN BASINÇLARI: Varislerdeki basıncın kendisini oluşturan basınca eşit olması düşünülür. Endoskop ucuna yerleştirilen pnömatik basınç iğnesinin elektronik manometreye bağlantısı yapılarak değerlendirme yapılabilir. Skleroterapi sırasında da basınç ölçülebilir. Bugün için alman sonuçları değerlendirmek oldukça zordur.

HEPATİK KAN AKIMININ TAYİNİ: Devamlı infüzyon yöntemi ile Bromsulfatalein ve Indocyanin yeşili kullanılarak hepatic venden alman örneklerde verilen boyanın değerleri ölçülerek hesaplanır. Bunun için FICK prensibi uygulanır.

Intravenöz enjeksiyondan sonra Indocyanin yeşilinin arteriyel ve venöz kandan kaybolması seri tayinlerle bir eğri çizilerek değerlendirilir.

131 131

I, (CAI)'ne bağlanmış denature albumin kompleksi ve Galaktoz kullanılarak hepatic kan akımı ölçümleri yapılabilir.

Elektromagnetik akım ölçümü ve portal sistemik akım ölçümleri izotop enjeksiyonu ve tomografi yapılarak saptanabilir.

Ultrasonografi kullanarak da portal sistem kan akım ölçümleri yapılabilmektedir.

Özellikle endoskopik Doppler ultrasonografi kullanarak özofagus varislerinde kan akımları ölçülebilir (21,31).

PORTAL HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

Portal sistemin herhangi bir yerindeki tıkanmayı takiben portal hipertansiyon gelişir. Dalak içi basınç,脾enic ven basıncı, transhepatik yolla ana portal ven basıncı, Wedged hepatic ven ölçümü ile sinüzoidal basınç belirlenebilir. Değişik yöntemlerle elde edilen splenoportografi tıkanmanın seviyesini ve gelişen kolleteralleri görünür hale getirir. Bu seviyenin tayininde karaciğer iğne biopsisi de yardımcıdır. Bu bilgilerin ışığında portal hipertansiyon iki ana gruba ayrılabilir (Tablo-II):

1. Presinüzoidal;
 - a) Intrahepatik,
 - b) Ekstrahepatik,
2. Hepatik;
 - a) Intrahepatik,
 - b) Postsinüzoidal (21).

EKSTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON

Bu ekstrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyonu ifade eder. Tıkanma portal venin herhangi bir yerinde olabilir.

Etyolojide ekstrahepatik septisemi veya karın içi enfeksiyonları sıktır. Mut apendisit, peritonit, pankreatit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, karın içi cerrahi girişimler, özellikle safra yolları cerrahisinden sonra sık görülür.

Ayrıca travma, hiperkoagulabilite, tümör invazyonu veya basısı, doğumsal bozukluklar, kollagen doku hastalıkları da neden olabilirler.

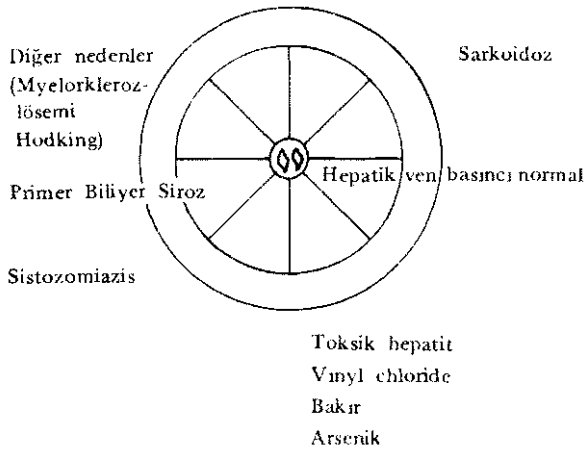
Klinik bulgular tıkanmaya neden olan hastalıklarla ilgilidir. Örneğin, polisitemiya rubra ve primer karaciğer kanseri gibi. En çok görülen bulgu, gastrointestinal kanama veya splenomegalidir. özofagus varis kanaması, en sık görülen bulgudur ve çocukluk döneminde başlayan portal hipertansiyonda kanama 10-15 yaşlarında artar ve erişkin çağında azalabilir. Bazı olgularda hiç kanama olmayabilir, bazılarında da gizli kanama şeklinde olur. Zaman içinde demir eksikliği anemisi olarak karşımıza çıkabilir. Dalak büyüklüğü belirgindir, karaciğer normaldir ve karaciğer hastalığına ait sarılık, spider angiomata yoktur. Ascit sıklıkla yoktur. Hepatik ensefalopati nadiren görülebilir.

Kan tablosunda hipersplenizmle ilgili lökopeni-trambopeni görülebilir. Biokimyasal tetkikler normaldir.

Tedavi esas hastalığa yöneliktir. Ancak, özofagus varisi var ise, antiinflamatuvar ilaç ve tahrişe neden olacak gıdalar verilmez (21,31).

İNTRAHEPATİK PRESİNÜZOİDAL VE SİNÜZOİDAL PORTAL HİPERTANSİYON

Şistozomiazisde yumurta portal venin en uç kesiminde reaksiyonel hücre infiltrasyonu yaparak portal hipertansiyona sebep olur. Doğumsal olarak portal venin portal alanda fibrozise uğraması ile oluşabilir. Aynı yolla myeloproliferatif hastalıklarda da görülebilir. Burada ikinci faktör dalak bölgesinde kan akımının artmasıdır. Primer biliyer sirozda «.jenerasyon nodüllerinden çok önce portal hipertansiyon gelişir. Mekanizmayı izah etmek güçtür, ancak, sarkoidozisteki gibi hücre infiltrasyonu neden olabilir (Şekil-3).



Şekil - 3. Presinuzoidal İntrahepatik portal hipertansiyon sebepleri.

Vinyl chloride, bakır, arsenik gibi toksik maddeler disse aralığındaki endotel hücreleri tarafından alınır. Bu yörede hücre infiltrasyonu ve fibrozis yaparak portal hipertansiyona neden olur. Sitotoksik ilaçların da aynı yolla portal hipertansiyona sebep olduğu bilinmektedir.

İdiyopatik portal hipertansiyon sebebi olarak Hindistan ve Japonya'da içilen ve yenilen bazı pda ve içecekler suçlanmaktadır. Burada karaciğer içi portal venlerde tıkanmaya neden olan değişiklikler bildirilmiştir.

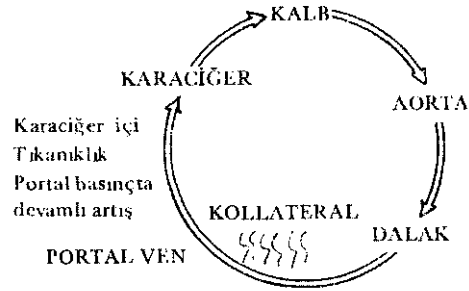
Hepato-portal skleroz, tropikal splenomegali sendromu, doğumsal intrahepatik santiarın bulunması, seyrek görülen presinuzoidal karaciğer içi portal hipertansiyon nedenleridir (21,31).

İNTRAHEPATİK PORTAL HİPERTANSİYON

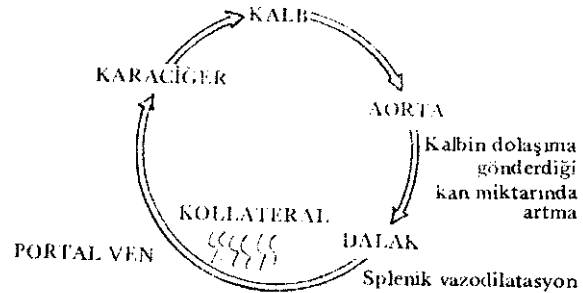
Sirozun bütün şekillerinde portal kan akımına karşı direnç erken bulgu olarak gelişir ve portal hipertansiyona sebep olur. Karaciğer içindeki fibroz

septalarda portal kan hepatositlere uğramadan hepatic vene geçebilir. Gelişen rejenerasyon nodülleri portal kan ile değil, hepatic arterle beslenmeye başlar. Sirotik karaciğerde total kan perfüzyonunun 1/3'ü bu şuntlardan hepatic vene geçer. Bazen post sinuzoidal bölgede nodüllerin hepatic ven köklerine basısına bağlı portal hipertansiyon gelişebilir. Portal kan akımındaki azalma hepatic arterden daha çok kanın karaciğere gelmesine neden olacaktır. Deneysel olarak bu koşullarda splenik kan akımında da artma olduğu gösterilmiştir (Şekil-4,5).

Böylece, sirozda portal hipertansiyon gelişmesinde, portal ven tıkanıklığının yanında splenik kan akımında da artma bir faktör olarak belirlenmiştir (21).



Şekil - 4. Portal hipertansiyon oluşmasında geriye doğru basınç artması



Şekil-5. Portal hipertansiyon oluşmasında ileriye doğru basınç artması (idiyopatik Tropikal splenomegali, Miyeloproliferatif hastalıklar, Arteriyel-venöz fistüller)

Non-sirotik nodüller değişik nedenlerle oluşur ve portal hipertansiyona neden olabilir. Karaciğer iğne biopsisi normal olsa bile tanıyı red ettiremez. Felty sendromunda, nodüler rejeneratif hiperplazi, kısmi nodüller transformasyonda bu durum oluşabilmektedir.. Hepatik venin herhangi bir yerinde inferior vena kavada, sağ atriuma girişte tıkanma olabilir. Konstriktif perikardit, sağ kalb yetersizliğinde aynı klinik tablo görülebilir. Polisitemiye vera, paroksizmal nokturnal hemoglobilinuri ve oral doğum kontrol hapı kullananlarda hepatic ven trombozu düşünülmelidir (21,31).

Tablo II
Portal Hipertansiyon Sınıflandırılması

PRESİN L'SOIDAL

EKSTRA - HEPATİK	INTRA HEPATİK	HEPATİK
Portal ven tıkanması	Portal alan infiltrasyonu	Intrahepatik siroz
Splenik kan akımında artış	Toksik	Post Sinusoidal
	Hepato - Portal sklero/is	Diğer nodüller
		Hepatik ven tıkanması
		Vena kava inletiyor tıkanması
		Sağ kalb yetersizliği
		Koritraktif perikardit

ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI

Özofagus varislerinin ne zaman ve niçin kanayacağını önceden bilmek mümkün değildir. Geniş varislerin daha çok kanadığı, varis içi basıncın fazla önemli olmadığı ileri sürülmektedir. Özofajit ve reflüksün kısmen rol oynayabileceği belirtiliyor. Ancak, histolojik inflamasyon saptanamamış, cime-tidin'in de tekrarlayan kanamalarda plaseboda daha etkili olduğu kanıtlanmamıştır (31,33).

Doğrudan damarın yırtılması iddiası da tam kesinlik kazanmamıştır. Endoskopide varislerin üzerinin çilek renginde görülmesi epitel altında kan dolu olduğunu, bu varislerin yırtılma olasılığının varlığını düşündürür. Aspirin ve üst solunum yolu enfeksiyonları da kanamaya neden olabilir (31-31).

TANI

Gastrointestinal kanamanın klinik tablosuna portal hipertansiyonla ilgili bulgular da eklenir. Kanama genellikle sızıntı şeklindedir ve hematemezden ziyade melenalar tarzındadır. Sirozlu olgularda varis kanaması; anemi, *O* yetersizliği, kanamayı takiben oluşan protein katabolizmasına bağlı metabolitlerin artması, kan basıncının düşmesiyle karaciğer nekrozuna sebep olabilir. Barsaktan emilen nitrogenler hepatik komayı, karaciğer hücre fonksiyonlarının bozulması da sarılık ve asit teşekkülünü presipite edebilir.

Özellikle alkolik hastalarda, duodenal ülser, gastrik erozyon, Mallory-Weis sendromu gibi varis dışı sebeplerle de kanama sık görülür.

Endoskopi, kanamanın başlangıcından itibaren ilk 12 saatte yapılırsa kanayan yeri tesbitte en iyi yöntemdir. Kanamanın ülser veya varisten olduğunu ayırmada biokimyasal tetkikler yardımcı değildir. Ultrasonografi, splenik venografi, Wedged hepatik basıncın ölçülmesi tanıya yardım edebilir.

PROGNOZ

Özofagus varis kanamasının prognozunu, esas sebep olan karaciğer hücrelerindeki hasarın ağırlığı etkiler. Sarılık, ascit, hepatik ensefalopati olan olgularda ölüm oranı % 80'dir. Child sınıflandırması bu olguları 3 risk grubuna ayırmıştır. A, B, C (Tablo - III). 1 yıl yaşam A ve B grubunda % 70 iken, C grubunda ancak % 30'dur. Alkoliklerde, hepatosellüler hastalıklarda, primer biliyer siroza göre prognoz daha kötüdür (21,31).

Ekstrahepatik portal hipertansiyonlularda, kanamadan sonra karaciğer yetersizliği hafiftir veya yoktur. Bunlarda prognoz da iyidir (21).

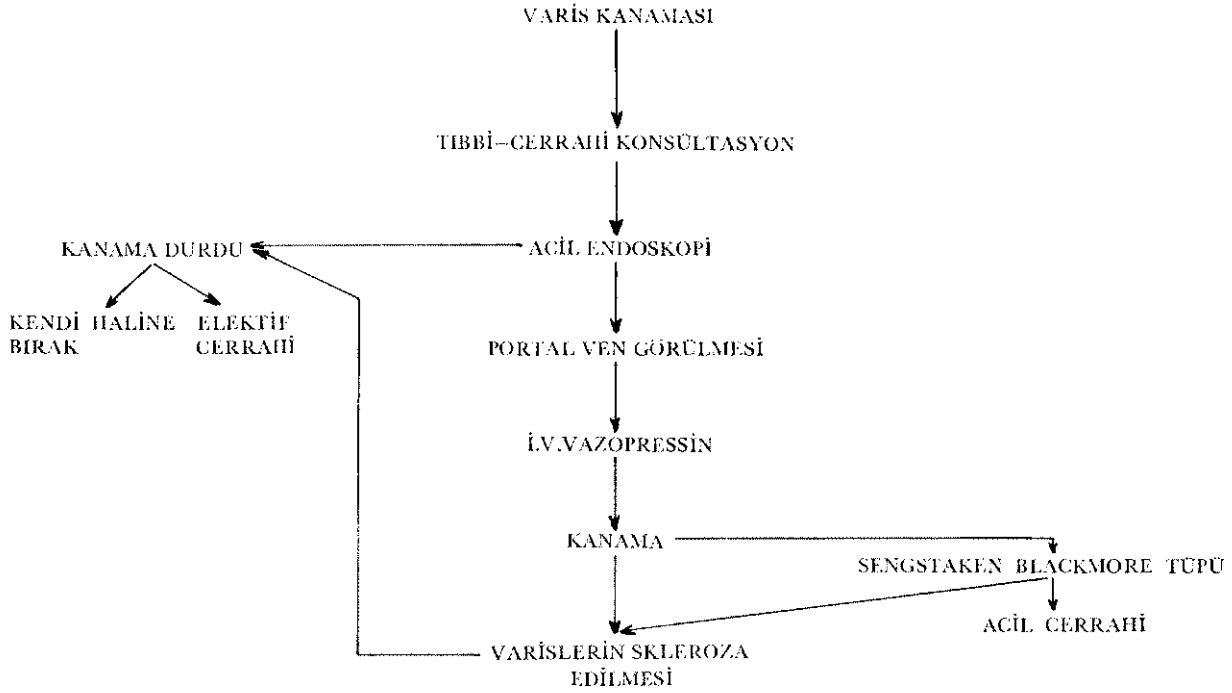
TEDAVİ PRENSİPLERİ

Dahiliyeci ve cerrah beraber olguyu değerlendirmeli (Şekil-G)'daki prensipler takip edilmelidir. Kanama az bile olsa, hasta yatırılmalı ve bütün sirotiklerde Child derecelendirmesi yapılmalı ve hasta yakının takibe alınmalıdır.

Volüm kaybı önlenmeli, kan verilmelidir. Klinik tablo bazen ağır olabilir ve ilk 24 saatte 4 ünite, hastahanedeki kaldığı süre içinde 10 ünite kadar kan verilebilir. Fizyolojik serumdan kaçınılır. Pıhtılaşma

Tablo III
Sirozda Karaciğer Fonksiyonlarına Göre Child Sınıflandırılması

GRUP	B		
Serum Bilirubin% mg	2.0 (Altında)	2.0 - 3.0	3.0 (üstünde)
Serum Albumin % g	3.5 (Üstünde)	3.0 - 3.5	3.0 (Altında)
Ascit		Kolay tedavi edilir	Zor tedavi edilir
Nörolojik Bozukluk		Minimal	Koma
Beslenme	Çok iyi	İyi	Zayıf



Şekil — 6. Özofagus varis kanamasının tedavisinde izlenecek yol.

faktörleri taze kan, kaze eritrosit ve taze dondurulmuş plazma ile düzeltilir. Intramüsküler K vitamini rutin verilmelidir. Faydası kanıtlanmamış olmasına rağmen reseptör antagonistleri tam doz verilir. Hepatik ensefalopatiden korunulmalı, sirotiklerde sedatif gerekiyorsa, oxazepam tercih edilmelidir.

Sirozlu olgularda hepatic ensefalopati bulguları takip edilmeli^ gerektiğinde protein kısıtlaması, Neomycin 4 g./gün mide lavajı, 300-500 ml. laktoz içeren lavmanlar uygulanmalıdır. Ascit çok fazla ise, tedbirli olarak Spironolacton veya parasentez yapılabilir. Kanama kendiliğinden durursa, ya konservatif tedavi ya da skleroterapi veya cerrahi tedavi planlanır. Kanama devam ederse Vazopressin Intravenöz verilir. Portal ven ultrasonografi, splenik venografi ve arteriyografi ile görüntülenir. Kanamanın tekrarlama halinde acil cerrahi, skleroterapi veya transhe-

patik sklerozis endikedir. Bu yöntemlerden önce Sengstaken tübü kullanılır.

VAZOPRESSİN (PITRESSİN)

Barsaktaki kan akım direncini artırarak, splenik arteriyolar yatağın vazokonstriksiyonu ile portal ven basıncını düşürür. 20 ünite vazopressin 100 ml. % 5 dekstroze içinde intravenöz 10 dakikada verilir. Portal basınç 45-60 dakika düşer. Intravenöz infüzyon tarzında 0,4 U/dakika gidecek şekilde en fazla 2 saat verilebilir. Karın ağrısı, solukluk bulguları gözlenmelidir. Koroner vazokonstriksiyon da yapacağı için EKG ile takip yapılmalıdır.

0,4 mg. subkutan nitroglicerine ile beraber verildiğinde, daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Glypressin hemodinamik etkileri vazopressin

gibi olan yapay bir maddedir, 2 mg. 6 saatte intravenöz olarak verildiğinde, vazopressinden daha etkilidir. Bugün için seçkin bir ilaçtır.

Somatostatin etki mekanizması vazopressin gibidir, yan etkileri azdır. 5 mikrogram bolus tarzında verildikten sonra saatte 250 mikrogram dozda verilir.

Sengstaken-Blakemore tübü (Şekil-7)'de görüldüğü gibi, özofagus ve mideye yerleştirilen 2 balonu ve 4 lümeni olan bir tübdür. Midedeki balon 250 ml. hava alır. özofagustaki balon ise, basıncı 20-30 mmHg. olacak şekilde ayarlanır. Bu beklenen portal ven basıncından biraz yüksektir. Midedeki balonun fundusa iyi yerleştiğinden emin olmalı ve hafifçe çekilerek tesbit edilmelidir. Mide içi ve özofagus devamlı aspire edilerek kontrol edilmelidir. 24 saatte bir özofagustaki balon basıncı ve gevşeme olup olmadığı kontrol edilir ve 24 saat sonra özofagustaki balon boşaltılır ve tüb gevşetilir. Takip eden 24 saatte kanama olursa işlem tekrarlanır. Bu durumda acil skleroterapi ve acil cerrahi tedavi planlanır. Kanama durmuş ise, tuzsuz yumuşak diyet ve antiasitle tedaviye devam edilir.

Bu yöntemle kanama durdurulabilir, ancak tekrar kanama ve aspirasyon pnömonisi, ülser gelişmesi gibi istenmeyen etkiler vardır. Blakemore tüpü —artı— Vazopressin uygulamasında basın oranının daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Linton tübü tek balonludur; daha ziyade gastrik varis kanamalarında tercih edilmelidir. Genel olarak bu tedavinin uygulanması, daha etkin tedavileri uygulayabilmek için zaman kazanmaktır. Vazopressin ve tüb uygulamasının tekrarlanması tedavinin başarısını artıramadığı gibi, komplikasyonları da beraberinde getirmektedir (31).

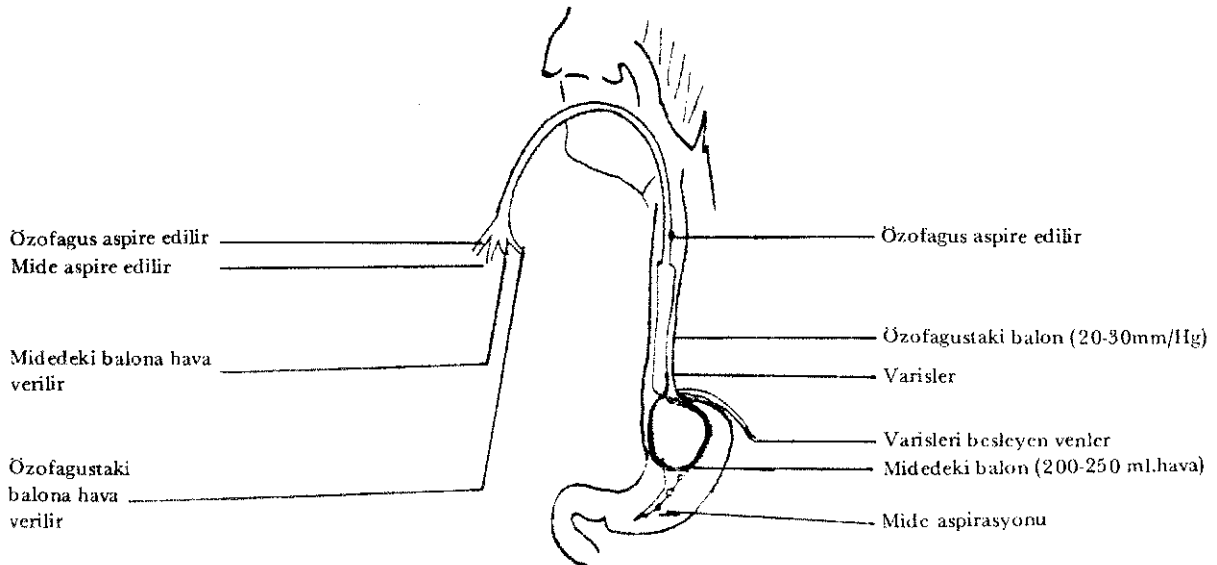
ENDOSKOPIK SKLEROTERAPİ

ENJEKSİYON TEDAVİSİ: Crafoord ve Frenker 1939'da ilk defa tekniğini tarif ettiler. Moersch 1940'da, Paterson 1947'de 24 hasta üzerinde 4 yıllık tecrübelerini yayınladılar. Tekrar tekrar sklerozan madde enjeksiyonu ile uzun dönemde tekrar kanamayı önlediğini bildirdiler; 8 olgu ölmüş, 18 olguda ise 4 yılda 8 defa kanama olmuş (5,16,17,18).

İngiltere'de enjeksiyon tedavisi, 1943 Macbeth tarafından kullanıldı. 30 hastaya tekrar tekrar enjeksiyon yaptı ve tekrar endoskopik kontrollerle yeni varis oluşup oluşmadığını kontrol etmek gerektiğini vurguladı. Aynı yıllarda Amerika, İngiltere ve Almanya'da portal sistemik şunt operasyonları popüler hale geldi. Buna rağmen, 1956'da Wodak para varisiyel enjeksiyon yaparak sklerozan tedaviyi devam ettirdi. Paquet, Oberhammer bu tedavi yöntemi üzerinde geniş tecrübe edindiler; hem akut kanama, hem de proflaktif olarak tedavide kullandılar (14,19,20,31).

1973'de, portal sistemik şuntların surviye etkisinin tatmin edici olmaması nedeniyle bir kontrol çalışması olarak enjeksiyon tedavisi seçildi. Akut kanamalıların çok azı cerrahi girişime dayanabiliyordu. Aynı yıllarda Johnston-Rodger 117 hastada 14 yıllık tecrübelerini yayınladılar. Kanamayı kontrol altına alma yüzdeleri % 93 idi. Rijit özofagoskop ve Macbeth iğnesi Dawson tarafından adapte edilerek King's College Hastahanesi'nde 1973-1977 yılları arasında tekrarlanan enjeksiyonlarla varisler oblitere edildi. Bir yıllık yaşama oranları % 57.7 idi (11,31).

Enjekte edilen sklerozan madde ya damarın içine ya da para varisiyel olarak yapılır. Her iki teknikte



Şekil — 7 Sengstaken - Blakemore Tüpünün Uygulanması

hem akut, hem de elektif olarak tedavide kullanıldı. Fleksibl endoskoplar, genel anesteziye gereksinim duyulmadan enjeksiyon tedavisine imkan verdi. Bu yeni endoskoplar özofagus yırtılmalarını da azalttı. Adı geçen hastahane de fleksible endoskopa ucunda aralık olan bir kılıf uyduruldu. Varis yarıktan içe doğru prolabe olduğu için kolayca enjekte edilir hale geldi. Bu kılıf endoskopun kontrolünü de kolaylaştırdı. Başlangıçta bu teknikle genel anestezi altında yapıyordu. Daha sonra Diazem ile sedasyonun daha emniyetli olduğu görüldü ve takip eden yıllarda sklerozaan madde verilen damarların balonla tamponlanması yöntemi geliştirildi. Bugün bazı merkezlerde sadece fiber endoskop ile tedavi yapılabilmektedir. Kliniğimizde de bu yöntem 1982 yılından beri uygulanmaktadır. Kanama esnasında enjeksiyon yapılacaksa, rijit özofagoskop kullanılmalıdır. Kanayan yeri görmek, pıhtıları temizlemek fleksible endoskoplarla oldukça zordur. Uygulanabildiğinde % 90'ın üzerinde kanamanın durdurulduğu Terblache ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (21,25,26,21,33,34).

Aynı hastanede 1977 mayıs başlarında sirozlu ve varis kanaması ile gelen hastalar kontrollü çalışmaya alındı. Fleksible endoskop üzerinde yarı rijit kılıf geçirilmiş endoskopa skleroterapi yapıldı. Varisler, 3 hafta aralıklarla kardiyo-özofagiyal bileşkede varis kalmayınca kadar skleroze edildi. 1981'de 107 vak'anın sonuçları analiz edildi. Kontrol grubunda kanama % 75 iken, skleroterapi grubunda % 43 kanama olmuştu. Skleroterapi grubunda % 85 kanama varisler tam oblitere olmadan önceki dönemde olmaktadır (4.cü enjeksiyon dönemi). Skleroterapi uygulanan hastaların % 75'i 2 yıl sonra hayatta idi. Kontrol grubunda ise % 50'si yaşıyordu. Bu yalnız kanamanın değil, survivin de uzadığını gösteren ilk rapordur. Sonradan yeni varis teşekkülü ve varis kanaması olabilir; bunun için olguların 6-9 aylık aralarla endoskopik kontrolü ve gerekiyorsa enjeksiyon yapılmalıdır (15,28,30,31,32,33). Geçici göğüs ağrısı ve ateş yöntemiyle beraber sıklıkla bulunur, özofagus perforasyonu rijit endoskop kullanımlarında olabilir. Tedavinin bir ve ikinci haftasında ülser oluşumu sık görülür ve genellikle semptom vermez; kanamaya neden olabilir, özofagus darlığı % 10 oranında gelişir ve tek dilatasyona genellikle cevap verir. Tedaviye bağlı mortalite % 1-2' dir. Karaciğer hastalığının ağırlığına bakılmaksızın uygulanabilir. Sonradan reflüks özofajit ve motilite bozuklukları bildirilmiştir. 38 olguda biz en sık ülser komplikasyonu gördük (% 8). Bu olgularda darlık gelişmedi (24,30,31,33,34).

POOUEET kanama riski yüksek hastalarda profilaktik olarak skleroterapiyi uyguladı. Olgularda geniş varis ve varis üzerinde erozyon olması, protrombin indeksinin % 30'dan az olması gibi kriterler-

le seçilmişti. Profilaktik tedaviye alınan 32 hastanın 2'sinde 2 yıl içinde kanama olmuştur. Kontrol grubunda ise 33 hastanın 22'sinde kanama olmuş ve bu kanamalarda 14 olgu ölmüştür (20-32).

Crafoord ve Frenckner sklerozaan madde olarak quinin, Moersch Patterson ve Macbeth Sodyum Morrhuate kullandı. Johnston ve Rodger skleroterapi için etanolaminoleat kullandı. Bu madde, İngiltere ve Güney Afrika'da yaygın olarak kullanılıyor. Avusturya, Batı Almanya'da Polidocanol daha ziyade paravariyel olarak uygulanıyor. Diğer az kullanılan sodyum Tetradecil sulfat ve % 50 Dekstroz gibi maddeler vardır. Sodyum morrhuate uygulanmasından sonra akut solunum yetersizliği bildirilmiştir (5,14,18,31,33).

TRANSHEPATİK VARİS SKLEROZİSİ

Lokal anestezi altında portal ven perkutan yolla kateterize edilir ve selektif olarak sol gastrik ven ve kısa gastrik ven jel foam veya insan trombini verilerek oblitere edilir. Acil kanamalarda son derece etkindir (% 80-90). Teknik olarak oldukça zor, kanama, biliyer peritonit, portal ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlar gelişir. Uzun dönemde tekrar kanama olasılığı yüksektir (5 ay içinde % 70) (13,21, 23,31).

ÖZOFAGİAL TRANSEKSİN VE DEVASKULARİZASYON

Bu yöntemde ilk defa Boerema ve Crile tarafından uygulanmıştır. Transtorasik oldukça zordur, özofagus fistülü ve ölüm % 15-20'ye çıkabilir. Bugün artık "stapling gun" tekniği daha çok kullanılıyor. Ancak, tekrar kanama oldukça fazla oluyor. Johnston, "stapling gun" sol gastrik ven ve diğer kolleterallerin bağlanmasını beraber uygulamıştır. 60 hastada elektif olarak yapılmış, mortalite % 8 olarak görülmüştür. 5 yılda 4 hasta kanamış, ancak 12 hastada özofagus darlığı gelişmiştir (3,6).

özofagiyal transeksiyon yapmadan yalnız devaskularizasyon yapılması, splenektomi ilave edilmesi, Hassap tarafından vurgulandı (özellikle schistosomiasisde). Bu grupta zaten varis kanaması azdır (10,31).

ELEKTİF PORTOKAVAL ŞUNT

Acil şunt ameliyatı mortalitesi yüksek olduğu için mümkünse düşünülmemelidir. Uygulanması 1988 ye kadar uzayan portakaval şunt ameliyatları, 1950 yıllarında yaygın olarak kullanıldı. Ancak, 1960' larda profilaktik yapılan şuntların hastanın survisini arttırmadığı görüldü. 1971-1981 arasındaki çalışmalar kanayan özofagus varislerinde şunt uygulamasının uzun dönemde yaran olmadığını gösterdi.

Kanama azalsa bile, hepatik ensefalopati sıklıkla görülmekte idi.

Bazı merkezlerde hastaların çok iyi seçilmiş olma koşulu ile şunt operasyonları devam etmektedir.

Dekompanse karaciğer hastalığında genel cerrahi mortalité % 20-60, Grade A ve B olgularda mortalité daha düşüktür. Hepatik ensefalopati gelişebilir. Şunt ameliyatından sonra hepatik kan akımı % 20 azalabilir. Buna bağlı hepatosellüler bozukluk artar.

Primer biliyer sirozun erken döneminde, konjenital hepatik fibrozisde, portai ven trombozu karaciğer hilusuna yakın ve hepatosellüler fonksiyonları iyi ise, şunt ameliyatı düşünülebilir (9,21,31).

SELEKTİF DİSTAL SPLENORENAL ŞUNT

Superior rnezenterik ven kanı karaciğere gitmeye devam ederken, splenik yatak sol renal vene anastomoz edilir. Böylece, hepatik ensefalopati düşük oranda gelişebilir. İlk raporlar, ensefalopatinin düşük olduğunu, fakat ameliyat mortalitesinin fazla olduğunu bildirdi (% 18).

Warren ve arkadaşları, 348 olguda cerrahi mortaliteyi % 4.1, 5 yıllık surviyi % 49, ensefalopati % 12, subklinik ensefalopati % 30 oranında bildirmişlerdir. Distal şunt uygulaması zor bir tekniktir. Tecrübeli bir ekip bunu uygulayabilir, özellikle gastrik varislerde tercih edilebilir. Genel prensip hastalarda, karaciğer fonksiyonlarının iyi değerlendirilmesi, uygulanacak cerrahi girişimin komplikasyonlarının gözönünde bulundurulmasıdır (21,27,31,33).

MEZOKAVALŞUNT

Daha ziyade çocuklarda ve ekstrahepatik tıkanma olanlarda kullanıldı. Sonuçlar yüz güldürücü değildir (4,8).

PORTAL HİPERTANSİYONDA İLAÇ TEDAVİSİ

Cimetidine: Acid ve pepsin reflüksünün özofagusta mukozada erozyon ve rüptüre sebep olması tam olarak belirlenmiş bir konu değildir, özofajitin asit reflüksünden oluşabildiği ise bilinen bir olaydır ve profilaksi için asit baskılanması yapılabilir. Cimetidin kullanmanın sirozlarda kontrol grubuna göre tekrar kanama yönünden farkı yoktur. Portal ven trombozlarında daha etkili olduğu görünmekte ise de, her iki grupta istatistiki anlamlılık yoktur (21,31). B Adrenejik-Reseptör Blokajları: B reseptör blokerlerinin uzun dönemde portal hipertansiyona etkisi araştırıldı. Bu amaçla 2 mg/kg. propranolol uygulandı. Nabız atışı % 25 azaldığında portal basıncın ortalama 5 mmHg. düştüğü görüldü. Lebec 38 hastada propranolol kullanmış, 12 ay içinde sadece 1 hasta kanamıştır. Plasebo grubunda 36 hastanın 16'sında kanama olmuştur. Sogaard 15 hastayı 18 ay takip etmiş, hiç kanama olmamış, Kontrol grubunda ise, 15 olgunun 8'i kanamıştır. Sherlock ise, 45 kişilik grupta propranolol ve plaseboda kanama sıklığında fark görmemiştir (2,12,21,29,31,34).

Bizim klinik uygulamadaki gözlemlerimizde, Sherlock'un bulgularına benzerdir. Genel kanı, Child A'nın da yararlı olabileceği, Child B, C'de ise yararının olmayacağı yönündedir (2,21).

Dekompanse sirozlarda hipotansiyon, yan etki olarak gelişir. İlaç kullanırken kanama olursa problem daha da büyür. Çabuk kollaps gelişebilir, tedavi için simpatetik antagonistleri ve glukagon verilebilir (31).

Metoprolol-Atenolol selektif beta bloker olarak verilebilir. Propranolola üstünlükleri yoktur (21).

Somatostatin diğer ilaçlara benzer etkileri nedeniyle verilebilir, henüz kontrollü çalışmalar yeterli değildir (21,31).

KAYNAKLAR

- Altın, M., Sarp, A., Günhan, O., Yılmaz, L: Ultrasonografinin Karaciğer Parankim Hastalığının Değerlendirilmesindeki Yeri Nedir? G.A.T.A. Bülteni, 28: 909-916, 1986.
- Burroughs, K. K., Jenkins, W. J., Sherlock, S. cı al.: Controlled Trial of Propanolol for the Prevention of Recurrent Variceal Haemorrhage in Patients with Cirrhosis. N. Engl. J. Med., 309, 1539.
- Boerema, J.: Bleeding Varices of the Esophagus in Chirrhosis of the Liver and Band's Disease. Arch.-Chir. Meerl, 1:253, 1949.
- Clatworthy, Hw., Wall, T. et al.: A new type of portal to splenic venous shunt for portal hypertension. Arch. Surg., 71:588-96, 1955.
- Crafoord, C, Frenckner, P.: New surgical Treatment of varicose veins of the esophagus. Acta Otolaryngol (Stockholm), 27:422-429, 1939.
- Crile, Gs.: Transesophageal Ligation of Bleeding Esophageal Varices. A Preliminary Report of Seven Cases. Arch. Surg., 61:654, 1950.
- Dökmeci, A.K., Kimura, K., Matsutani, S., et al.: Collateral Veins in Portal Hypertension: Demonstration by Sonography. A.J.R., 137: 1173-1177, 1981.
- Drapanas, T.: Interposition Mesocaval Shunt for Treatment of Portal Hypertension. Ann. Surg., 176, 435. 1972.
- Eck, N.V.: On the Ouestion of Ligation of the Portal Vein (Trans, Tittle) Voyenno Med. J. (St. Petersburg), 130, Sect. 2,1. 1877.

10. Hassap, M.A.: Gastroesophageal de Congestion and Splenectomy in the Treatment of Esophageal Varises in Bilharzial Cirrhosis: Further Studies with a Report on 355 Operation. *Surgery* 6, 169, 1967.
11. Johnston, G.W., Rodgers, H.W.: A Rewview of 15 Years' Experience in the Use of Sclerotherapy in the Control of Acute Hemorrhage from Esophageal Varices. *Br. J. Surg.*, 60:797-800, 1773.
12. Lebec, D., Poynard, T., Bernuau, J., et al.: A Randomized Controlled Study of Propranolol for Prevention of Recurrent Castro-Intestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis: A Final Report. *Hepatology* 4, 355, 1984.
13. Lunderquist, A., Vang, J.: Transhepatic Catheterization and Obliteration of the Coronary Vein in Patients with Portal Hypertension and Esophageal Varices. *N.EngLJ.Med.*, 291, 646, 1974.
14. Macbeth, R.G.: Treatment of Esophageal Varices by Means of Sclerosing Injections. In *Proceedings of the Fourth International Congress of Otolaryngology*. London, 1951, pp.: 294-297, 1949.
15. Macdougall, B.R.D., Westaby, D., et al.: Increased Lon-Term Survival in Variceal Hemorrhage Using Injection Sclerotherapy. Results of a Controlled Trial. *Lancet*, 1:124-127, 1982.
16. Moersch, H.J.: The Treatment of Oesophageal Varices by Injection of a Sclerosing Solution. *J.Thor.Surg.*, 27:422-429, 1940.
17. Moersch, H.J.: Treatment of Esophageal Varices by Injection of a Sclerosing Solution. *JAMA*, 135: 754-757, 1947.
18. Patterson, Co., Rouse, M.O.: The Sclerosing Therapy of Esophageal Varices. *Gastroenterology*, 9:391-395, 1947.
19. Paquet, K.J., Oberhammer, E.: Sclerotherapy of Bleeding Esophageal Varices by Means of Endoscopy, *Endoscopy*, 10:7-12, 1978.
20. Paquet, K.J.: Prophylactic Endoscopic Sclerosing Treatment of Esophageal Wall in Varices — A Prospective Controlled Randomized Trial. *Endoscopy*, 14:4-5, 1982.
21. Sherlock, S.: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 7th ed., Blackwell Scientific Publications, p:135, 1985.
22. Smith-Laing, Camilo, M.E., Dick, R., et al.: Percutaneous Transhepatic Portograhy in the Assessment of Portal Hypertension. *Gastroenterology*, 78:197, 1980.
23. Smith-Laing, G., Scott, J., Long, R. G., et al.: Role of Percutaneous Transhepatic Obliteraiton in the Management of Haemorrhage from Gastro-Esophageal Various Gastroenterology, 80:1031,1981.
24. Soderlund, C, Thor, K.: Esophageal Function After Sclerotherapy for Bleeding Varices. *Acta Chir Scand Suppl.* 524:63, 1985.
25. Terblanche, J., Yakoob, H.Í., Bornman, P.C., et al.: Acute Bleeding Varices: A Five-Year Prospective Evaluation of Tamponade and Sclerotherap. *Ann. Surg.* 194:521-530, 1981.
26. Terblanche, J., Northover, J.M.A., Borman, P., et al.: A Prospective Controlled Trial of Sclerotherapy in the Long-Term Management of Patinets After Esophageal Variceal Bleeding. *Surgery*, 148:323-333,1979.
27. Warren, J.D., et al.: Ten Years Portal Hypertensive Surgery at Emary Result and New Perspectives. *Annt Surg.* 195:530, 1982.
28. Westaby, D., Macdougall, B.R.D., Williams, R.: Improved Survival Following Injection Sclerotherapy for Esophageal Varices: Final Analysis of a Controlled Trial. *Hepatology*, 5:627-631, 1985.
29. Westaby, D., Melia, W., Hegarty, J., et al.: Use of Propranololto Reduce the Rebleeding Rate During Injection Sclerotherapy Prior to Variceal Obliteration. *Hepatolgy*, 1986.
30. Westaby, D., Williams, R.: Follow-up Study After Sclerotherap, *Scand, J. Gastroenterol.* 19:71-74, 1984.
31. Westaby, D., Williams, R.: Portal Hypertension, *Bockus Gastroenterology*, 4th ed. W.B. Saunders Compahny, V. 5, p. 3061, 1985.
32. Witzel, L., Wolbergs, E., Merki, H.: Prophylactic Endoscopic Sclerotherapy of Esophageal Varices. *Lancet*, 1:773-776, 1985.
33. Williams, R., Westaby, D.: Endoscopic Sclerotherapy for Esophageal Varices. *Digestive Diseases and Sciences*, 31:N.9 (Supp.), p:109-121, 1986.
34. Yilmazer, i., Altm, M. ve Ark.: özofagus Varislerinde Endoskopik Sklerozan Tedavi. *Tiirkiye Klinikleri, Cilt 5, Sayi:2*, 123-126, 1985.