

Hepatopulmoner Sendrom

Dr. Cem ŞAHAN¹, Dr. Emre AKSAKAL²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları¹ ve Kardiyoloji² Anabilim Dalları, SAMSUN

- ✓ Hepatopulmoner sendrom (HPS) karaciğer hastalığının respiratuvar belirtilerinden biridir. İlerlemiş karaciğer hastalığında insidansı %13 ile %47 arasında rapor edilmiştir. Bozulmuş arteriyel oksijenizasyon HPS'un temel özelliğidir. İntrapulmoner dilatasyonları içeren vasküler anormallikler hipoksinin majör nedenidir ve HPS'un tanımlayıcı özelliğidir. Arteriyel kan gazları, kontrast ekokardiografi, makroagregat albümin sintigrafisi, pulmoner anjiyografi, DLCo testi HPS teşhisi için yapılabilir. Almitrin, indometazin, tamoksifen, B-blokerler, plazma değişimi, metilen mavisi ve samotostatin analogları gibi değişik medikal ajanlar HPS tedavisinde kullanılmıştır. HPS'da tedavi şekilleri medikal tedavi, karaciğer transplantasyonu, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS), embolizasyon ve destekleyici oksijen tedavisidir.

Anahtar kelimeler: Hepatopulmoner sendrom, karaciğer sirozu, makroagregat albümin sintigrafisi

✓ **Hepatopulmonary Syndrome**

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is one of the respiratory manifestation of liver disease. A reported incidence of 13-47% in cases of advanced liver disease. Impaired arterial oxygenation is the hallmark of HPS. Vascular abnormalities that are the intrapulmonary dilatations are thought to be the majör cause of hypoxia and re the defining feature of HPS. Evaluation of HPS can be done by arterial blood gases, contrast-enhanced echocardiography, macroaggregated albumin scanning, pulmonary angiography and DLCo. A variety of medical agent such as almitrine, indomethacin, tamoxifen, B-blockers, plasma exchange, methylene blue and somatostatine analogues have been used in the treatment of HPS. The treatment modalities of HPS include: medical treatment, liver transplantation, transjuguler intrahepatik porto-systemic shunting (TIPS), embolisation and supplemental oxygen therapy.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, macroaggregated albumin scanning

Karaciğer sirozlu ya da portal hipertansiyonlu hastalarda pulmoner belirtiler görülebilir. Bu değişiklikler plevral sahada, pulmoner parankimde ve veya pulmoner dolaşımdadır. Plevral sahada daha çok hepatik hidrotoraks şeklindedir. İntertisyel akciğer hastalığı ve ekspiratuvar hava yolu obstrüksiyonu parankim tutulumu ile ilişkilidir. Pulmoner dolaşımda, bozulmuş hipoksik vazokonstriksiyon, hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon, pulmoner varisler ve kapiller yetmezlik şeklinde değişiklikler gözlenebilir (Tablo I).

Primer biliyer sirozda pulmoner fibrozis, lenfositik interstisyel pnömoni, non-kazefikiye granülomlar, bronşiolitis obliterans organize

pnömoni, lenfositik bronşiolitis, pulmoner hemoraji gibi immün etyolojili pulmoner belirtiler gözlenebilir.

İlk olarak 1884 yılında Fluckiger ve arkadaşları sifilise bağlı karaciğer yetmezliği olan bir hastada siyanoz ile çomak parmak tanımladılar⁽¹⁾. 1956'da Rydell ve arkadaşları 17 yaşındaki juvenil sirozlu bir erkek çocuğunda hipoksemi rapor ettiler⁽²⁾. 1977'de ise Kennedy ve Knutson portakaval şanttan 4 yıl sonra orthodeoksi gelişen alkolik sirozlu bir hasta rapor ettiler⁽³⁾.

EPİDEMİYOLOJİ

Önceleri sadece karaciğer sirozu olan vakalarda geliştiğine inanılan hepatopulmoner

Tablo I. Siroz ve Portal Hipertansiyonun Pulmoner Manifestasyonları.

Plevral Saha
Hepatik hidrotoraks
Yükselmiş hemidiafragm
İnfekte plevral mayii
Pulmoner Parankim
İnterstitial akciğer hastalığı
Hava yolu obstrüksiyonu
Pulmoner Dolaşım
Bozulmuş hipoksik vazokonstriksiyon
Hepatopulmoner sendrom
Portapulmoner hipertansiyon
Portapulmoner anastomozlar
Pulmoner varisler
Pulmoner kapiller zayıflık

sendromun (HPS), 1970'lerden itibaren non-sirotik portal hipertansiyonlu hastalarda da geliştiği gösterilmiştir. Gupta ve arkadaşlarının prevalans çalışmasında, 54 karaciğer siroz hastasında HPS insidansı %11.1 ve 50 ekstrahepatik portal obstrüksiyonu olan hastada ise insidans %4 düzeyindeydi⁽⁴⁾. Literatürde HPS oranları %5 ile %29 arasında tanımlanmıştır. Krowka ve arkadaşlarının çalışmasında 40 karaciğer transplantasyonuna aday son evre karaciğer sirozlu olguda %5 oranında HPS tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Hopkins ve arkadaşları 53 sirotik hastada %15 oranını bildirmişlerdir⁽⁶⁾. Hindistan'da yapılmış bir çalışmada %8.9 oranında intrapulmoner vasküler dilatasyon ve %6,7 HPS varlığı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Çapa grubunun çalışmasında karaciğer sirozlu hastalarda %10,8 ve non-sirotik portal hipertansiyonlu hastalarda %9,7 oranında HPS varlığı belirlenmiştir⁽⁸⁾. Çapa grubunun konuyla ilgili ilk prospektif çalışmasında 31 non-sirotik portal hipertansiyonludan 3'ünde HPS saptanmıştır⁽⁹⁾. Krowka ve arkadaşlarının 57 HPS tanısı koydukları hastanın 14'ü kriptojenik siroz, 12 si alkolik siroz, 10'u kronik aktif hepatit, 51'i postnekrotik siroz, 4'ü biliyer atrezi, 3'ü non-sirotik portal hipertansiyon, 2'si primer biliyer siroz, 2'si alfa-1 antitripsin eksikliği,

2'si juvenil siroz, 2'si Wilson hastalığı, 1'i tirozinemi vakasından oluşuyordu⁽¹⁰⁾. İlginç olarak kronik hepatit döneminde HPS gelişebilir.

TANIM

HPS portal hipertansiyon ve/veya karaciğer hastalığı varlığında pulmoner dilatasyonlarla ilişkili olarak pulmoner gaz değişim anormalliyi olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu, hipoksemi ve pulmoner vasküler dilatasyon bu hastalığın triadını oluşturmaktadır. Tanı için hipoksemi her vakada gerekli değildir. Ancak Alveole-arteriyel O₂ gradientinin mutlaka artmış olması gereklidir. Bu değer 15 mmHg ve bazı yazarlarca 20 mmHg'nin üzerinde olması gerekmektedir. Bu değer hesaplanması hipokseminin altında yatan mekanizma hakkında güvenilir bilgiler verir. Arteriyel kan gazı analizi yapılarak bu değer bulunabilir. Ayrıca bu tanımda, mevcut intrapulmoner vasküler dilatasyonu değerlendirirken, ilerlemiş karaciğer hastalığında izole olarak görülebilen pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler yetersizlik, bozulmuş hipoksik vazokonstriksiyon, hiperdinamik sirkülasyon, porta-pulmoner venöz anastomozlar, pulmoner varisler ve erişkin respiratuvar distress sendromu gibi pulmoner vasküler değişiklikleri de iyi tanımlamak gerekir. HPS tanımında daha önceleri kardiyak ve pulmoner hastalıkların dışlanması gerektiğine inanılmaktaydı. Oysa HPS kardiovasküler hastalıklarla birlikte bulunabilir. Martinez ve arkadaşları, HPS ile birlikte kardiorespiratuvar hastalığa sahip 5 vaka tanımlamışlardır⁽¹¹⁾. Birinci vaka kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), ikinci vaka idiopatik pulmoner fibrozis, üçüncü vaka sarkoidoz, dördüncü vaka KOA ve son vaka KOA ile birlikte dilate kardiomyopatiydi⁽¹¹⁾.

Hipoksemi: Sirozlu hastalarda arteriyel hipoksemi hastalığın etyolojisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Alkolik sirozlularda sıklıkla görülen pnömoni epizodları akciğer parankimini bozabilir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Asit ve az sıklıkla plevral effüzyon alveoler ventilasyonu kısıtlayarak gaz değişimini etkileyebilir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Ayrıca primer bi-

liyer siroz bazı spesifik akciğer hastalıkları ile birlikte dir^(13,18). HPS'da arteriyel hipoksi; hipoventilasyon, arteriovenöz şantlar, kapiller kandan alveollere O₂ difüzyonunun sınırlanması ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliği (V_A/Q) ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Hipoventilasyon mekanizması kısa sürede dışlanmıştır. Çünkü sirozlu hastaların çoğu hiperventiledir⁽¹⁹⁾.

Hipokseminin gelişmesinde V_A/Q dengesizliği en sık nedendir. Düşük V_A/Q oranı varlığında hipoksemiden bahsedilir. Teorik olarak düşük V_A/Q oranından ya azalmış ventilasyon ya da artmış perfüzyon sorumludur. Sirozda düşük V_A/Q oranı saptandığında spesifik akciğer hastalıkları dışlanmalıdır. Sirozlu hastalarda mevcut sıvı retansiyonu intertisyel ve hava yollarında ödeme yol açarak akciğer üniterinde azalmış ventilasyona sebep olabilir^(20,21). Asit varlığında, asit hem diafragma ları yükselterek, hem de bazı sahaların alveoler ventilasyonla ilişkili olarak V_A/Q oranını düşürür. 1972'de Daoud ve arkadaşları sirozlu hastalarda hipoksik pulmoner vazokonstriktör cevabın küntleştiğini, bunun da akciğer üniterinde perfüzyonu arttırdığını göstermişlerdir⁽²²⁾. Ventilasyon yetersizliğinin saptanmasında kullanılan en güvenilir yöntemlerden biri PaCO₂ değerlendirmesidir. PaCO₂'nin normal değeri 37-43 mmHg'dir. PaO₂'den farklı olarak yaş ve pozisyonla değişmez. Ağır egzersizde PaCO₂ hafifçe düşer ve uyku sırasında hafifçe yükselir. 1970 yılında Wegner ve West'in geliştirdiği multipl inert gaz eliminasyon tekniği (MİGET), insanlarda gaz değişimini etkileyen intra ve ekstrapulmoner faktörlerin hepsinin birden analizini yapma imkanı tanıdı^(23,24). MİGET ile 1987'de Rodriguez-Roisen ve arkadaşları, 15 sirozlu hastayı incelediler. Bu 15 hastada pulmoner ve sistemik vazodilatasyon, yüksek kardiyak output, değişik derecelerde V_A/Q uyumsuzluğu ve arteriyel hipoksi saptadılar⁽²⁵⁾. İlginç olarak bu hasta grubunda çok sayıda spider nevu mevcuttu. Bu bakımdan yazarlar kutanöz spider nevüslerin, HPS'un belirleyicisi olduğunu iddia ettiler⁽²⁵⁾. 1989'da Melot ve arkadaşları hipoksemisi olan

3 sirozlu hastayı MİGET tekniği ile inceleyerek V_A/Q anormalliği tanımladılar⁽²⁶⁾.

Kapiller kandan alveollere O₂ sınırlanması HPS'da hipokseminin diğer nedenidir. Akciğer fibrozu olan hastalarda alveoler-kapiller duvarın kalınlaşması O₂ difüzyonunu özellikle egzersiz sırasında azaltır. Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalarda böyle bir kalınlaşma tespit edilememiştir^(27,28). Bu kalınlaşma olmasa bile, sirozlu hastalardaki hiperdinamik durum, kapiller transit zamanının kıaldığını göstermektedir. Bu da oksijen değişim oranını (RI) azaltabilir. Oksijen değişim oranı, p(Aa)O₂'nin PaO₂'ye bölünmesi ile elde edilebilir. Bu durum yada RI arteriyel kanın desatürasyonuna neden olan durumlar ile ilişkili olabilir. Bu faktörler alveoler arasında gaz değişiminin eşit olmaması, atelektazi, pulmoner ödemdir. Sirozlu hastalarda bu durumlar gözlenebilir.

Sirozlu hastalarda hipokseminin diğer bir nedeni arterio-venöz şantlardır⁽²⁹⁻³²⁾. Daha çok akciğerin plevral yüzlerinde meydana gelir. Postmortem çalışmalarda pulmoner arteriovenöz anostomazların intrapulmoner kapiller dilatasyonlardan daha fazla olduğu rapor edilmiştir⁽³³⁾ Portopulmoner, intrapulmoner, özofagus varisleri koroner damarlar ile pulmoner venler arasında anostomozlar tarif edilmiştir. Portal hipertansiyon, dalak sirkülasyonu ile pulmoner vaskülarite arasında *abberant* kollateral oluşumunu kolaylaştırır^(12,14). Gerçekte sirozlu hastalarda post-mortem çalışmalarda bu anormal kollateraller gösterilmiştir^(34,35). Kalp debisinin alveoler gaz ile tam olarak dengeleşemeyen miktarının oranına "şant oranı" (Q_S/Q_T) denir. Bu kalp debisinin %90'ından fazlasının gaz değişimine katkıda bulunduğunu gösterir. Şant oranı artıkça PaO₂'nde progressif azalma meydana gelir. Diffüzyon bozukluğu, ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, anatomik şant, alveoler kollaps pulmoner şant oranını yükselten 4 faktördür. Bu 4 faktörde HPS'lu hastalarda bulunabilir. Sağlam kişilerde bile, bronşial venler ve tebesian venler ile sol kalbe oksijenlenmeden dönen venler nedeniyle, kalp debisinin %3-5'i, hiç oksijenlenmeden sol kalbe döner.

İntrapulmoner vasküler dilatasyon:

HPS'da primer defektin pulmoner vasküler dolaşımında olduğu düşünülmektedir. Normal pulmoner kapiller çap 8 µm'dir. HPS'da bu 500 µm'ye kadar genişlemektedir⁽³⁶⁾. Dilate vasküler segmentler ilk defa Rydell ve Hoffbauer tarafından kronik karaciğer hastalığından ölen parmak çomaklaşması olan bir hastaya vinil asetat enjekte edilerek gösterilmiştir⁽²⁾. Berthel ve arkadaşları hepatik sirozdan ölen 13 hastanın otopsilerinde akciğerde 15-150 µm'ye ulaşan prekapiller dilatasyon gösteren arteriollere rastlamışlardır⁽³⁶⁾ Tc-99m makroagregat albumin (MAA) sintigrafisi ile pulmoner vasküler dilatasyonun derecesi belirlenebilir. Bu sintigrafide kullanılan albumin agregatlarının büyüklüğü 20 ile 90 µm'dir. Bu agregatlar ancak dilate damarlardan geçebilir.

İntrapulmoner vasküler dilatasyonun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. HPS'lu hastalarda vazodilatatörlerin baskınlığı, vazodilatasyon/vazokonstriksiyon dengesinin bozulması temel fizyopatolojik mekanizmayı oluşturur (Tablo II). Nitrik oksid (NO), atrial natriüretik faktör (ANF), kalsitonin gen ilişkili peptid, nörokinin, vasoaktif intestinal peptid (VIP),

Tablo II. İntrapulmoner Vasküler Dilatasyonun Potansiyel Mediyatörleri.

Artmış pulmoner vazodilatatörler
Nitrik oksid
Atriyal natriüretik faktör
Kalsitonin gen ile ilişkili faktör
Nörokinin A
Vazoaktif intestinal faktör
Substans P
Trombosit aktive edici faktör
Glukagon
Azalmış pulmoner vazokonstriktörler
Endotelin
Tirozin
Serotonin
Prostaglandin F
Angiotensin II

substans P, platelet aktive edici faktör ve glukagon suçlanan ajanlardır⁽¹³⁾.

NO ciddi karaciğer hastalığında hiperdinamik sirkülasyondan sorumlu önemli bir mediyatördür. İnsan ve hayvan çalışmalarında sirozlularda akciğerde NO yapımının arttığı, bunun da önemli bir vazodilatatör olduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁻³⁸⁾. Serbest NO radikalleri solubl guanilat siklaz aktivitesini vasküler düz kas hücrelerinde artırır⁽³⁹⁾. Bu da ikinci mesajcı sıklık GMP miktarını artırarak vazodilatasyona yol açar.

Chang ve arkadaşları ratlarda ana safra yollarını bağlayarak 5-6 haftalık periodda biliyer siroz oluşumunu indükleyerek HPS için bir hayvan modeli oluşturmuşlardır⁽⁴⁰⁾. Bu sirotik ratlarda kardiyak çıkışın arttığı ve sistematik ve pulmoner vasküler rezistansın azaldığı gösterilmiştir. Pulmoner vasküler rezistans kontrol grubunda %42 artışa karşın sirozlu ratlarda %1'lik artış ile belirgin azalma göstermiştir. Bu ratlarda alveoler-arteriyel gradient 23 mmHg kadar yükselmiştir. Bu ratlarda nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesi akciğer ekstralarında artmış olarak bulunmuştur. Zhang ve arkadaşları ratlarda endotelin-1'in stimüle ettiği endotelial NOS aktivitesinin HPS patogeneğinde önemli rol aldığını gösterdiler⁽⁴¹⁾. NO'nun, HPS patogeneğinde yerini gösteren bir başka bulgu ise NO bağlı vazodilatasyonu inhibe eden metilen mavisinin HPS tedavisinde umut verici olmasıdır⁽³⁹⁾.

Glukagon infüzyonunun pozitif inotropik ve kronotropik etkileri mevcuttur. Glukagon vazodilatatör bir ajandır. Aortik, süperior mezenterik arter ve renal kan akımını artırırken, splenik ve femoral kan akımını azaltır⁽⁴²⁾. Pulmoner sirkülasyon üzerine etkileri tam olarak belli değildir. Pulmoner arter basıncını artırabilir, azaltabilir ya da etkilemeyebilir. Bilindiği gibi portal hipertansiyonlu ve sirozlu hastalarda dolaşımdaki glukagon seviyesi 3 ile 6 kat artmıştır^(43,44). Artmış glukagon seviyesi ile portosistemik şantlar arasında korelasyon mevcuttur. Glukagonun HPS'daki vasküler değişikliklere katkısı olabilir.

ANF'ün diüretik, natriüretik ve vazodilata-

tör etkileri mevcuttur. Bazı araştırmalarda sirozlu hastalarda plazma ANF seviyeleri artmış bulunurken, bazılarında normal olarak bulunmuştur⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. HPS fizyopatolojisindeki yeri belli değildir.

Vazoaktif intestinal peptid potent bir vazodilatatördür. Plazma VIP düzeyleri sirozlu hastalarda yükselmiştir^(48,49).

P maddesinin kedi ve güvercinlerde intravasküler infüzyonu pulmoner arter basıncını düşürür. (50). P maddesinin bu vazodilatatör etkisi NOS inhibitörü olan L-NAME ve guanilat siklaz inhibitörü olan metilen mavisi ile bloke edilebilir⁽⁵⁰⁾. P maddesinin plazma düzeyi özellikle hepatik komalı hastalarda 10 kat yüksek bulunmuştur⁽⁵¹⁾.

TEŞHİS

HPS tanısı için arteriyel kan gazları, kontrast ekokardiografi (KEE), Tc-99 makroagregat albümin sintigrafisi (Tc-99 MAA), pulmoner angiografi ve akciğer difüzyon sintigrafisi yapılması gereken testlerdir.

Kontrast ekokardiografi: KEE intrapulmoner şantların gösterilmesi açısından duyarlı bir yöntemdir. Bu testte 10 ml işaretli serum fizyolojik veya indosiyanın yeşili periferik dolaşıma injekte edilir. 60 ile 90µm boyundaki bu mikrotübüller normalde sağ kalp boşluklarına ulaşarak mikrotübül habbecikleri oluştururlar. Pulmoner kapillerde birikerek absorbe edilirler. Ancak HPS'da intrapulmoner şantlar nedeniyle sağ atriumda görülmesinden 3-4 atım sonra sol kalp boşluklarında da görülebilir. KEE'nin sensitivitesi değişkendir. Kullanılan kontrast madde tipine ve tekniğe göre değişebilir.

İndosiyanın yeşili solüsyonu kullanılarak yapılan ekokardiografi çalışmasında intrapulmoner şant oranı %13,2 bulunurken, salinin kullanıldığı bir çalışmada %47 olarak bulunmuştur^(5,6). Bu durum partiküllerin boyutları ile ilişkilidir. İndosiyanın yeşili genel olarak 90µm boyutlarında kabarcıklar oluştururken, salin 24 ile 180 µm boyutlarında kabarcıklar oluşmasına neden olur⁽⁵²⁾.

Son çalışmalarda intrapulmoner şantları

belirlemede transözofajial ekokardiografinin (TEE) transtorasik ekokardiografiye (TTE) üstünlüğü belirtilmiştir^(52,53). Vedrinne ve arkadaşlarının çalışmasında son dönem karaciğer hastalarında TEE kullanımında %51 oranında intapulmoner şant saptanırken, aynı grupta TTE ile %32 oranında şant bulunmuştur⁽⁵²⁾. Ayrıca TEE ile şantın büyüklüğü, kabarcıkların alt ya da üst loblardan veya sağ ya da sol akciğerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirlenebilir.

KEE avantajları intrakardiyak şantları dışlayabilme yeteneği ve sol ventriküler opasifikasyon derecesini 1'den 4'e giden bir skala ile belirleyebilme yeteneğidir. KEE en büyük dezavantajı ise, prekapiller, kapiller ya da plevral dilatasyonlar ve direk A-V fistülleri birbirinden ayırt edememesidir. Bu nedenle pozitif KEE tek başına bir anlam taşımaz.

Teknesyum 99 makroagregat albümin sintigrafisi: Hasta oturur pozisyonda iken 2mci Tc99 MAA intravenöz yolla verilir. Hasta hemen sırt üstü yatırılarak iki yönlü beyin ve takiben de anteroposterior akciğer sintigrafisi görüntüleri alınır. Temel mekanizma şant olmadığında kapillerden geçemeyen çapları 20 µm'den büyük MAA'nın intrapulmoner şant varlığında bu kapillerden geçmesidir. Şant fraksiyonu özel formüller ile hesaplanır. Normal kişilerde MAA %3 ile %6 oranında pulmoner vaskülariteyi geçerler. Yani normal insanlarda şant fraksiyonu sadece %7'dir. HPS'lu hastalarda ise %10 ile %71 arasında şant fraksiyonları hesaplanmıştır⁽²⁵⁾. Bu testin en büyük avantajı telenjektazi, V/Q dengesizliği ve pulmoner vazokonstriksiyon gibi faktörlerden etkilenmemesidir. Dezavantajı şantın intrapulmoner mi yoksa intrakardiyak mı olduğunu belirleyememesidir. Abrams bu testin HPS'da sensitivitesini %84 ve spesifitesini %100 olarak saptamıştır⁽⁵⁴⁾.

Pulmoner angiografi: HPS tanısında pulmoner anjiografinin iki endikasyonu vardır. %100 oksijen solutulması ile PaO₂'nin 150 mmHg ve bazı yazarlarca 200 mmHg üzerine çıkmayan hastalarda pulmoner anjiografi yapılır. Ayrıca kronik pulmoner trombo-embolizme

lizm ve pulmoner hipertansiyonun dışlanamadığı hastalarda bu işlem yapılmalıdır. Krowka ve arkadaşlarının tanımladığı 2 angiografik patern izlenir. Tip I diffüz (minimal ya da ilerlemiş), tip II fokal tutulum şeklindedir⁽⁵⁵⁾. Tip I patern akciğer alanlarında örümcek ağını andırır şekilde hızlı venöz doluşla birlikte süngerimsi bir arteriyel vasküler dilatasyonla karakterizedir. Tip II patern fokal arteriyo-venöz malfarmasyon ile karakterizedir. Tip I paternin hafif formları %100 oksijen solutulmasına iyi cevap verirler. Tip I'in diffüz süngerimsi veya büyük lekeli anjiografik görüntünün olduğu ilerlemiş tipleri ve tip II patern %100 oksijene cevap vermezler.

Ayrıca son yıllarda pulmoner kateterizasyonun ilerlemiş karaciğer hastalığının nadir bir komplikasyonu olan pulmoner hipertansiyonun teşhisine yardımcı olduğu ve portopulmoner hipertansiyon denilen bu durum ile HPS'un ayırıcı tanısı açısından yararlı olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁶⁾ (Tablo III).

TEDAVİ

Medikal tedavi, karaciğer transplantasyonu,

nu, TİPS, embolizasyon ve oksijen desteği HPS'da tedavi modelleridir. Ancak tıbbi tedavide yapılabilecekler sınırlıdır.

Medikal tedavi: Almitrin bismesilat, tamoksifen, prostaglandin inhibitörleri, plazma değişimi, somatostatin analogları, siklofosamid /kortikosteroid, sarımsak, B-bloker ve metilen mavisi HPS tedavisinde denemiş, fakat çok iyi sonuçlar elde edilememiştir (Tablo IV).

Almitrin bismesilat, daha önceden KOAH'lı hastalarda ve hayvan çalışmalarında hipoksik pulmoner vasokonstriksiyonu çözdüğü bilinen bir ilaçtır. Bu açıdan Krowka ve arkadaşları 5 HPS'lu hastaya günde iki kez oral olarak 3 ile 5 hafta arasında 5 ile 100 mg dozunda almitrin bismesilat tedavisi uygulamışlar. Yalnızca bir hastada subjektif bir iyileşme bildirmişlerdir⁽⁵⁷⁾. Nakos ve arkadaşları HPS tanılı 6 hastada almitrin bismesilat kullanmış ve bu ilaç arteriyel oksijen basıncını iyileştirmemiştir⁽⁵⁸⁾.

HPS patogenezinde prostaglandinlerin (PG) vazodilatör olarak rol aldığı görüşü, PG inhibitörlerinin tedavide yararlı olabileceği görüşüne yol açmıştır. Sonuçlar umut kırıcıdır. Andrivet ve arkadaşlarının çalışmasında 6

Tablo III. HPS ile Portapulmoner Hipertansiyonun (PPHTN) Ayırıcı Tanısı (Kaynak 56'dan değiştirerek)

	HPS	PPHTN
Etyoloji	Sinüsodial yada pre/post sinüsodial portal hipertansiyon	Sinüsodial yada pre/post sinüsodial portal hipertansiyon
Patoloji	Prekapiller ve kapiller vasküler dilatasyon	Obstrüktif arteriopati
Klinik	İlerleyici dispne Sık Siyanoz Sık Clubbing Sık spider	İlerleyici dispne Göğüs ağrısı Senkop
PaO ₂	Ortodeoksi	Minimal hipoksemi
Akciğer grafisi	Genellikle normal	Kardiyomegali Hiler büyüme
Kontrast EKO	Pozitif Normal sağ atrium	Nadir pozitif Dilate ve hipertrofik sağ atrium
Sintigrafi	%5'ten fazla beyin tutulumu	Beyin tutulumu yok
Kateterizasyon	Normal	Pulmoner hipertansiyon

Tablo III. HPS ile Portapulmoner Hipertansiyonun (PPHTN) Ayırıcı Tanısı (Kaynak 56'dan değiştirerek)

	HPS	PPHTN
Etyoloji	Sinusodial yada pre/post sinusodial portal hipertansiyon	Sinusodial yada pre/post sinusodial portal hipertansiyon
Patoloji	Prekapiller ve kapiller vasküler dilatasyon	Obstrüktif arteriopati
Klinik	İlerleyici dispne Sık Siyanoz Sık Clubbing Sık spider	İlerleyici dispne Göğüs ağrısı Senkop
PaO ₂	Ortodeoksi	Minimal hipoksemi
Akciğer grafisi	Genellikle normal	Kardiyomegali Hiler büyüme
Kontrast EKO	Pozitif Normal sağ atrium	Nadir pozitif Dilate ve hipertrofik sağ atrium
Sintigrafi	%5'ten fazla beyin tutulumu	Beyin tutulumu yok
Kateterizasyon	Normal	Pulmoner hipertansiyon

HPS'lu hastanın hiç birine cevap alınamamıştır⁽⁵⁹⁾.

Somatostatin analoglarının karaciğer transplantasyonu öncesi intrapulmoner şantların kapanmasında başarılı olabileceği düşüncesi ilk kez Salem ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır⁽⁶⁰⁾. 7 HPS'lu hastanın hiçbirisinde cevap alınamamıştır. Diğer somatostatin çalışmalarında da tedavide başarı elde edilememiştir⁽⁶¹⁾.

Karaciğer transplantasyonu: Bugün HPS tedavisinde başarı ile uygulanabilecek tek tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Önceleri HPS'un karaciğer transplantasyonu için mutlak kontrendikasyon olduğu düşünülürdü. 1990'da Stroller ve ark. karaciğer transplantasyonunu takiben oksijenizasyonun düzeldiğini gösterdiler⁽⁶²⁾. Transplantasyondan sonra parmak çomaklaşması 72 saat içinde dramatik olarak normale dönmüştür. Şant fraksiyonu 37. günde %5.1 düştü. Başarılı bir transplantasyon için yaş, preoperatif hipoksi derecesi, %100 oksijene verilen cevap, hepatopulmoner lezyonun anjiyografik paterni önem taşır. Transplantasyondan sonra HPS

rezalasyonu birkaç günden 14 aya kadar uzayabilir. Krowka ve ark.49 karaciğer transplantasyonu yapılan hastayı incelemişler⁽⁶³⁾. Preoperatif ciddi hipoksemisi olan (Pa O₂ 50 mmHg'dan az) hastalarda mortaliteyi %30, preoperatif Pa O₂ 50 mmHg'dan yüksek olan hastalarda ise sadece %4 olarak bulmuşlardır⁽⁶³⁾. Tip I anjiyografik patern genellikle karaciğer transplantasyonu sonucu iyileşirken, tip II anjiyografik paternli HPS vakaları düzelmeye rezistans gösterirler^(5,55).

Embolizasyon: Tedavi edici embolizasyon hem tip I hem de Tip II paternli hastalara yapılabilir. Ayrıca pulmoner anjiyografi de "discrete" arteriovenöz malformasyon saptanan hastalara tek uygulanacak tedavi yöntemidir. Arteriovenöz malformasyonlu HPS hastaları karaciğer transplantasyonundan yararlanamazlar. Coil embolizasyon ile bu lezyonlar tıkanırsa hastanın hipoksemisi düzelebilir. Poterucha ve arkadaşları tip II lezyonu olan HPS'lu bir hastayı vasküler embolizasyon ile başarı ile tedavi etmişlerdir⁽⁶⁴⁾.

TİPS: TİPS'in HPS tedavisinde yeri tartışmalıdır. Riegler ve arkadaşları⁽⁶⁵⁾ ile Selim ve

ark.nm⁽⁶⁶⁾ çalışmalarında TİPS uygulaması hipoksemiye düzeltirken, Carley ve ark.nm⁽⁶⁷⁾ çalışmasında yararsız bulunmuştur.

Geliş Tarihi : 30.04.2003

Yayına kabul tarihi : 20.10.2003

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D. 12

SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Fulickiger M. Vorkommen von trommelschlagelformigen finger und phalanger ohne chrnische verenderunger an den Lungen oder am Herzen. Wien Med Wochenschr 1884; 34: 1457.
2. Rydell R, Hofbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956; 21: 450-460.
3. Kenndy TC, Knudson RJ. Exercise aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 1997; 72: 305-309.
4. Gupta B, Vijaya DR, Gupta MD, et al. Prevalence of HPS in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3395-3399.
5. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, et al. Intrapulmonary vascular dilatations in liver transplant candidates: Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. Chest 1990; 97: 1165-1180.
6. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B, Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. Am J Cardiol. 1992; 70: 516-519.
7. De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Clinical and hemaodynamic aspect of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 412-416.
8. Kaymakoğlu S. Hepatopulmoner sendrom. Portal hipertansiyon Komplikasyonları ve tedavisi: Karaciğer Araştırmaları Derneği. 1999:
9. Kaymakoğlu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in non-cirrhotic portal hypertensive patients. J Hepatol 1999; 30: A86.
10. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. Sem Liver Dis 1993; 13: 414-422.
11. Martinez G, Barbera JA, Navosa M, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. J Hepatol 1999; 30: 882-889.
12. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, et al. The lung in patients with cirrhosis. J Hepatol 1990; 10: 251-256.
13. Krowka MJ, Cortese BA. Hepatopulmonary syndrome. Currents concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest 1994; 105: 1528-1537.
14. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995; 122: 521-529.
15. Abelman WH, Frank NR, Gaensler EA, et al. Effects of abdominal distension by ascites on lung volumes and ventilation. Arch Intern Med 1954; 93: 528-534.
16. Faiyaz M, Goyal PC. Unilateral pleural effusion without ascites in liver cirrhosis. Postgrad Med J 1983; 74: 309-315.
17. Singre JA, Kaplan MM, Katz RL. Cirrhotic pleural effusion in the absence of ascites. Gastroenterology 1977; 73: 575-579.
18. Martini GA, Baltzer G, Arndt H. Some aspect of circulatory disturbances in cirrhosis of the liver. Prog Liver Dis. 1972; 4: 231-237.
19. Hienemann HO. Respiration and circulation in patients with hepatic disease. Circulation 1960; 22: 154-158.
20. Furukowa T, Nobuyuki H, Yasumato K, et al. Arterial hypoxemia in patients with cirrhosis. Am J Med Sci 1984; 287: 10-16.
21. Romdan T, Sobel M, Close HP. Arterial oxygen unsaturation and the ventilation-perfusion defect of Laennec's cirrhosis. N Eng J Med 1960; 263: 73-78.
22. Daoud FS, Reeves JT, Schaeffer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. J Clin Invest 1972; 51: 1076-1082.
23. Wagner PD, Naumann PF, Larawso RB, et al. Simultaneous measurements of eight foreign gases in blood by gas chromatography J App Physiol 1974;36:600-
24. West JB, Wagner PD. Pulmonary gas Exchange. In West JB(Eds). Bioengineering aspect of the lung. New York. Mercel Decker 1977: 361.
25. Rodriguez-Roisen R, Roca J, Agusti AGN, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. Ann Rev Respir Dis 1987; 135: 1085-1092.
26. Melot C, Naije R, Dechamps P, et al. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 632-640.

27. Ruttner JR, Bartschi JP, Niedermann R, et al. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980; 35: 133-138.
28. Williams A, Trewby P, Williams R, et al. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. 1979; 34: 447-452.
29. El Gamal M, Stoker JB, Spiers EM, et al. Cyanosis complicating hepatic cirrhosis: Report of case due to multiple pulmonary arteriovenous fistulas. *Am J Cardiol* 1970; 25: 490-495.
30. Keren G, Boichis H, Zwas TS, et al. Pulmonary arteriovenous fistulae in hepatic cirrhosis. *Arch Dis Child* 1983; 58: 302-305.
31. Massumi RA, Rios JC, Ticktin HE. Hemodynamic abnormalities and venous admixture in portal cirrhosis. *Am J Med Sci* 1965; 250-275.
32. Mellemegaard K, Winkler K, Tygstrup N, et al. Sources of venoarterial admixture in portal hypertension. *J Clin Invest* 1963; 42: 1399-1404.
33. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-13.
34. Calabres P, Abelman WH. Porto-caval and porto-pulmonary anastomoses in Laennec's cirrhosis and in heart failure. *J Clin Invest* 1957; 36: 1257-1260.
35. Shaldon S, Laesar J, Chiandussi L, et al. The demonstration of porto-pulmonary anastomoses in portal cirrhosis with the use of radioactive krypton. *NEJM* 1961; 265: 410-414.
36. Berthelot P, Walker JG, Sherclock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *NEJM* 1966; 274: 291-298.
37. Rolla G, Brussino L, Colagraneda P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 375-378.
38. Fallon MB, Abrams GA, Luo B. The role of endothelial nitric oxide synthase in pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 606-614.
39. Schenk P, Madl C, Rezale-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 133: 701-706.
40. Chang S, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1999; 145: 798-806.
41. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: G944-G952.
42. Farah A. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 181-217.
43. Marco J, Diego J, Villanueva ML, et al. Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver. *NEJM* 1973; 2: 1107-1111.
44. Sherwin RS, Joshi P, Hendler R, et al. Hyperglucogemia in Laennec's cirrhosis. The role of portal-systemic shunting. *NEJM* 1974; 290: 239-242.
45. Fernandez-Rodriguez C, Prieto J, Quiraga J, et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis relationship to renal function and hemodynamic changes. *J Hepatol* 1994; 21: 211-216.
46. Gerbes A, Arend R, Ritter D, et al. Plasma ANF in patients with cirrhosis. *NEJM* 1985; 313: 1609-1610.
47. Gines P, Jimenez W, Arroyo V, et al. ANF in cirrhosis with ascites. Plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. *Hepatology* 1988; 8: 636-642.
48. Henriksen JH, Schaffalitzky D, Bülow JB. Does liver-intestinal significantly degrade circulating endogenous substance P in man? *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 300-301.
49. Henriksen J, Stauzolsen P, Bang Magensen N, et al. Circulating endogenous VIP in patient with uremia and liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 211-216.
50. MC Mahan TJ, Kadowitz PJ. Analysis of responses to substance P in the pulmonary vascular bed of the cat. *Am Physiol Soc* 1993; 264: H394-H402.
51. Hortnagl H, Singer EA, Lenz K, et al. Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984; 1: 480-483.
52. Vedrinne JM, Duperrent S, Brizallon T, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 111: 1236-1240.
53. Aller R, Maya JL, Moreira V, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast TEE: advantages over contrast TEE. *Digest Dis and Science* 1999; 44: 1243-1248.
54. Abrams GA, Dubovsky EV, Krowka MJ, et al. Use of macro-aggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach.

- Gastroenterology 1998; 114: 305–310.
- 55.** Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical and lack of therapeutic response to somatostatin analogues. *Chest* 1993; 104: 515–521.
- 56.** Coninck SD, Vlierberghe HV, Vos MD, et al. Review of hepatopulmonary syndrome and porto-pulmonary hypertension. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2001; 64: 286–294
- 57.** Krowka Mj, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease. Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clinic Proceedings* 1987; 62: 164–173
- 58.** Nakos G, Evrenoğu D, Vassilakis N, et al. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis.; the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 93–98
- 59.** Andrivet P, Ladronel J, Housset B, et al. Mechanism of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis an severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500–507.
- 60.** Salem O, Dindzons V, Freeman J, et al. Liver transplantation following pre-operative closure of intra-pulmonary shunts. *Hepatology* 1989; 10: 569–577.
- 61.** Soderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand LS. Ventilation-perfusion relationship and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994; 21: 52–57.
- 62.** Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA, et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 54–58.
- 63.** Krowka MJ, Pareyko MK, Plevak DJ, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clinic Proceedings* 1997; 72: 44–53.
- 64.** Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson Er, et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96–100.
- 65.** Riegler JL, Lang KA, Johnson JP, et al. Trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109 :978–983.
- 66.** Selim KM, Akrivadrıs EA, Zuckermann E, et al. TIPSS shunt. a successful treatment for HPS. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455–458.
- 67.** Corley Da, Scharschmidt B, Bass N. Lack of efficiency of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 728–730.