

Hepatopulmoner sendrom tanısı konulan olguların klinik özellikleri

The clinical characteristics of the patients with the diagnosis of hepatopulmonary syndrome

Aydın Şeref KÖKSAL¹, Deniz KÖKSAL², Sabite KACAR¹, Omac TÜFEKÇİOĞLU³, Nurgül ŞAŞMAZ¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü¹, Kardiyoloji Bölümü³, Ankara

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü², Ankara

Giriş ve amaç: Hepatopulmoner sendrom (HPS), karaciğer hastalığı, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ($P_{(A-a)} O_2$) ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadı ile karakterize bir klinik tablodur. Bu çalışmada kliniğimizde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takip edilen hastalarda HPS insidansının ve HPS'ye özgü klinik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya ek kardiyopulmoner patolojisi olmayan 70 kronik karaciğer hastası alındı. Her hastada egzersiz sonrası dönemde arteriyel kan gazı incelemesi yapıldı. $P_{(A-a)} O_2$ 'si yüksek olanlara kontrast ekokardiyografi yapıldı. Tüm olguların Child skoru ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 70 hastanın 12'sine (%17) HPS tanısı kondu. HPS'li hastalarda parmaklarda çomaklaşma ve spider nevi HPS'si olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla görülmekteydi. Tüm semptom ve bulguların tanısallık duyarlılıkları düşükken platipne, parmaklarda çomaklaşma ve spider nevi'nin tanısallık özgülüğü yüksekti. HPS'si olan (9,9±1,9) ve olmayan hastaların (8,5±2,3) Child skorları arasında anlamlı fark görülmedi. Child grubu A'dan C'ye doğru ilerledikçe HPS insidansının arttığı gözlenirse de (Child A:%9,1, Child B:%12,5 ve Child C: %25,9) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. **Sonuç:** HPS kronik karaciğer hastalarında sık görülen bir klinik tablodur. Tüm semptom ve bulguların tanısallık duyarlılığı düşük olmakla beraber spider nevi, parmaklarda çomaklaşma ve platipnenin tanısallık özgülüğü yüksek bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Hepatopulmoner sendrom, karaciğer, klinik

Background/aim: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a clinical entity characterized by the triad of liver disease, increased alveolar arterial oxygen gradient ($P_{(A-a)} O_2$) and intrapulmonary vascular dilatation. In this study we aimed to determine the incidence and the specific clinical characteristics of HPS in our patients with chronic liver disease. **Materials and methods:** Seventy chronic liver disease patients without any concomitant cardiopulmonary disease were enrolled into the study. Arterial blood gas analysis was performed after a period of exercise. Patients with a high $P_{(A-a)} O_2$ underwent contrast echocardiography. Child score and physical examination findings were evaluated in all patients. **Results:** Of 70 patients, 12 were diagnosed as HPS. Clubbing and spider nevi were significantly higher in HPS patients than in non-HPS patients. While the diagnostic sensitivities of all the symptoms and physical findings were low, the specificities of platypnea, clubbing and spider nevi were high. There was no significant difference between the Child score of HPS (9.9±1.9) and non-HPS (8.5±2.3) patients. Although the incidence of HPS was observed to be increased from Child A to C (Child A: 9.1%, Child B: 12.5%, Child C: 25.9%), the difference was not statistically significant. **Conclusion:** HPS is a common clinical entity in patients with chronic liver disease. While the diagnostic sensitivities of all the symptoms and physical findings were low, the specificities of clubbing, spider nevi, and platypnea were found to be high.

Key words: Hepatopulmonary syndrome, liver, clinic

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatopulmoner sendrom, karaciğer hastalığı, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadı ile karakterize bir klinik tablodur (1, 2). İnsidansı %13 ile %47 arasında değişmektedir (3, 4). Normalde 8-15 μ m olan pulmoner kapiller çapları HPS'li hastalarda 500 μ m'ye kadar genişlemektedir (5). İntrapulmoner vazodilatasyonun patogenezi henüz açıklığa kavuşmuş değildir. Vasküler değişikliklerin patogenezinde en çok nitrik oksit ve endotelin-1 üzerinde durulmuştur (6-9). Ayrıca endotoksin, tümör nekrozis faktör α , somatostatin,

glukagon, prostasiklin, angiotensin-2, vazoaktif intestinal peptid, kalsitonin, substance P, atrial natriüretik faktör, platelet-activating factor gibi mediyatörlerin patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmüş ancak bu mediyatörlerin hiçbiri ile vasküler dilatasyon arasında net bir ilişki kurulamamıştır (10-14).

Hastalar sıklıkla karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulgularla presente olurlar. Bazen pulmoner semptomlar karaciğer hastalığı bulgularından önce görülebilir. En sık görülen pulmo-

ner semptom nefes darlığıdır (15). Egzersizle ve hastanın ayağa kalkması ile nefes darlığı daha da belirginleşir (platipne). Bunun nedeni kanın yer çekiminin etkisiyle daha çok akciğerlerin bazallerinde görülen vasküler dilatasyonlara ve direkt anatomik şantlara yönelmesidir. Bu durum sağdan sola şanti da artırarak hipoksemiye kötüleştirir (ortodeoksi). En çarpıcı fizik muayene bulguları ise parmaklarda çomaklaşma, siyanoz ve spider nevidir (16-18).

Hepatopulmoner sendrom tanısı, arteriyel desatürasyonun ve intrapulmoner vazodilatasyonun gösterilmesi ile konmaktadır. Kan gazının ayakta alınması arteriyel desatürasyonun saptanmasını kolaylaştırmaktadır. İlerlemiş karaciğer hastalarında solunum hızının artmasına bağlı olarak hipokapni sık görülür. Bu yüzden parsiyel karbondioksit ve oksijen basıncını birlikte gözönüne alan alveolo-arteriyel gradiyent hesaplanması gaz değişim anomalisinin varlığının değerlendirilmesinde arteriyel oksijen basıncına göre daha sağlıklı bir göstergedir (19-20). İntrapulmoner vazodilatasyonun gösterilmesinde ise kontrast ekokardiyografi, akciğer perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi kullanılabilir.

Bu çalışmada kliniğimizde kronik karaciğer hastalığı tanısı ile takip ve tedavi edilen ve hipoksemiye neden olabilecek kardiyopulmoner patolojisi olmayan hastalarda HPS insidansının belirlenmesi ve HPS'li hastaların HPS'si olmayan kronik karaciğer hastalarından farklı olan klinik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yatarak izlenen ve hipoksemiye neden olabilecek akciğer ya da kardiyak hastalığı olmayan 70 kronik karaciğer hastası alındı.

Hastaların her biri için, demografik verileri, kronik karaciğer hastalığının etyolojisini, hastalık süresini, semptom ve fizik muayene bulgularını, laboratuvar bulgularını (hemogram, hemostaz parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri), arter kan gazı analizini, alveolo-arteriyel oksijen gradiyentini, akciğer grafisi ve kontrast ekokardiyografi bulgularını içeren bir form dolduruldu. Her hasta için Child skoru hesaplandı.

Arter kan gazı, tüm hastalardan 10 dakikalık egzersiz sonrası dönemde ve ayakta iken alındı. Al-

veolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmış hastalara kontrast ekokardiyografi yapıldı.

Alveolo-arteriyel gradiyent hesaplanması ($P_{(A-a)} O_2$):

$$P_{(A-a)} O_2 = P_A O_2 - P_a O_2$$

$$P_A O_2 = P_i O_2 - P_a CO_2 / 0,8$$

$$P_i O_2 = (\text{Atmosfer basıncı} - \text{atmosfer havasındaki su buharı basıncı}) \times F_i O_2$$

$$= (716 - 47) \times 0,21$$

$$= 140 \text{ mmHg}$$

$$P_{(A-a)} O_2 = (140 - P_a CO_2 / 0,8) - P_a O_2$$

$P_A O_2$: Parsiyel alveoler oksijen basıncı

$P_a O_2$: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

$P_a CO_2$: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

$P_i O_2$: İnspire edilen havadaki parsiyel oksijen basıncı

$F_i O_2$: İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu (oda havasında %21)

Her hasta için hesaplanan oksijen gradiyenti, o hastanın yaşına göre beklenen gradiyentten yüksek ise artmış gradiyent kabul edilmiştir. Yaşa göre beklenen gradiyent aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{Yaşa göre beklenen } P_{(A-a)} O_2 = 10 + 0,43 (\text{yaş} - 20)$$

Kontrast Ekokardiyografi:

Periferik venden çalkalanmış salin verilerek yapılır. Normal koşullarda oluşan hava kabarcıkları pulmoner vasküler yatakta filtre edilir ve sol kalbe geçemez. Eğer geçiyor ise intrakardiyak veya intrapulmoner şant varlığı düşünülür. Eğer hava kabarcıkları ilk 3 kalp atımı içinde görülüyorsa intrakardiyak şant, 3 kalp atımından sonra görülüyorsa intrapulmoner şant varlığına işaret eder.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS 9.0 for Windows programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, sayısal olmayan verilerin karşılaştırılması için Ki-kare ve çoklu Ki-kare testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 kronik karaciğer hastasının 12'sine (%17) HPS tanısı kondu. HPS'si olan ve olmayan hastaların genel özellikleri Tablo 1'de

Tablo 1. HPS'si olan ve olmayan olguların genel özellikleri

Özellik	HPS'si olan (n=12)	HPS'si olmayan (n=58)	p
Ortalama yaş (yıl)	45±14	49±14	0,3
Cinsiyet (E/K)	11/1	40/18	0,2
Sigara (İçen/içmeyen)	7/5	19/39	0,1
Hastalık süresi (ay)	44,2±44,4 (2- 120)	41,1±38,6 (0-144)	0,8
Child skoru	9,9±1,9 (7- 14)	8,5±2,3 (5- 13)	0,07

E/K: erkek/ kadın

görülmektedir. Her iki gruptaki hastalar ortalama yaş, cinsiyet dağılımı, sigara içme oranları, mevcut karaciğer hastalığının süresi ve Child skoru açısından benzer bulunmuştur.

Hastalar Child gruplarına göre değerlendirildiğinde Child A grubundaki 11 hastanın 1'inde (%9,1) HPS görülürken, Child B grubundaki 32 hastanın 4'ünde (%12,5), Child C grubundaki 27 hastanın 7'sinde (%25,9) HPS görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Child gruplarına göre HPS insidansı

Child grubu	HPS'si olan	HPS'si olmayan	HPS %
A	1	10	9,1
B	4	28	12,5
C	7	20	25,9

Hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar birleştirilerek yapılan istatistiksel analizlerde Child A ve B gruplarındaki HPS insidansının Child C grubundan (p=0,1), Child B ve C gruplarındaki HPS insidansının Child A grubundan (p=0,6) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmüştür.

Hastalardaki karaciğer hastalığı etyolojileri Tablo 3'de görülmektedir. Hepatit B'ye bağlı sirozu olan 30 hastanın 5'inde (%16,6), alkolik sirozu olan 7 hastanın 2'sinde (%28,5), kriptojenik sirozu olan 19 hastanın 3'ünde (%15,7) ve hepatit C'ye bağlı sirozu olan 10 hastanın 1'inde (%10) HPS olduğu görüldü. Kriptojenik sirozlu hastalar ile hepatit B'ye bağlı sirozu olan hastalar arasında HPS insidansı açısından farklılık yoktu (p=0,9).

Tablo 3. HPS'li 12 hastada karaciğer hastalığının etyolojik nedenleri

Etyoloji	HPS'si olan	HPS'si olmayan
Hepatit B	5 (%41,7)	25
Kriptojenik	3 (%25)	16
Alkolik siroz	2 (%16,6)	5
Hepatit C	1 (%8,3)	9
Hepatit B ve C	1 (%8,3)	2
Hepatit B ve Delta	-	1

Tablo 4. HPS'li hastalarda arter kan gazı bulguları

Arter kan gazı parametresi	Bulgu
PaO ₂	
< 60 mmHg	n=1 hasta
60-70 mmHg	n=5 hasta
>70 mmHg	n=6 hasta
Ortalama PaO ₂ (mmHg)	69,1±4,6 (min 59- max 77)
Ortalama PaCO ₂ (mmHg)	31,5±2,9 (min 27- max 35)
Oksijen saturasyonu (%)	94,8±1,4 (min 91-max 97)
P _(A-a) O ₂ (mmHg)	28,5±8,3 (min 16-max 48)

Diğer gruplardaki hasta sayıları yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Hepatopulmoner sendromlu hastaların arter kan gazı değerleri Tablo 4'de görülmektedir. Hastaların 6'sında PaO₂ 70 mmHg üstünde iken, 5 hastada 60-70 mmHg ve 1 hastada 60 mmHg altındaydı. HPS'si olan 12 hastanın arka-ön akciğer grafilerinde, sadece bir hastada alt akciğer zonunda vasküler gölgelerde belirginleşme izlenmiş ve bunun HPS'ye bağlı olduğu düşünülmüştür. HPS'si olan ve olmayan hastaların semptom ve fizik muayene bulguları açısından karşılaştırılması Tablo 5'de görülmektedir. HPS'si olan grupta spider nevi (p=0,007) ve parmaklarda çomaklaşma (p=0,01) HPS'si olmayan gruba göre anlamlı

Tablo 5. HPS'si olan ve olmayan hastaların semptom ve bulgularının karşılaştırılması

Semptom veya bulgu	HPS'si olan (n=12)	HPS'si olmayan (n=58)	p
Nefes darlığı	4 (%33)	11 (%19)	0,4
Platipne	1 (%8)	1 (%1,7)	0,4
Eritem	4 (%33)	14 (%24)	0,7
Spider nevi	5 (%41)	3 (%5)	0,007*
Parmaklarda çomaklaşma	4 (%33)	1 (%1,7)	0,01*
Siyanoz	4 (%33)	12 (%20)	0,4

*İstatistiksel olarak anlamlıdır

olarak daha sık görülmektedir. Tablo 6'da HPS tanısında semptom ve bulguların tanısal duyarlılık özgüllükleri görülmektedir. Tüm semptom ve bulguların tanısal duyarlılıkları düşük, ancak spider nevi, parmaklarda çomaklaşma ve platipnenin tanısal özgüllüğü yüksek bulunmuştur.

Tablo 6. HPS'si olan hastalarda semptom ve bulguların tanısal duyarlılık ve özgüllükleri

Semptom veya bulgu	Duyarlılık	Özgüllük
Nefes darlığı	%33	%81
Platipne	%8	%98,3
Palmar eritem	%33	%76
Spider nevi	%41	%95
Parmaklarda çomaklaşma	%33	%98,3
Siyanoz	%33	%80

TARTIŞMA

Hepatopulmoner sendrom, karaciğer hastalarında sık görülen bir klinik tablo olup çalışmalarda %13 ile %47 arasında değişen insidanslarda görüldüğü bildirilmektedir (3, 4). Bizim çalışmamızda ise hipoksemiye neden olabilecek kardiyopulmoner patolojiler ekarte edildikten sonra (plevral effüzyon dahil) çalışmaya dahil edilen 70 kronik karaciğer hastasındaki HPS insidansı %17 olarak bulunmuştur. Bu rakamın literatürdeki insidans değerlerinin düşük tarafında olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin, HPS tanısının konulmasında alveolo-arteriyel gradiyentin üst sınırının bazı çalışmalarda gibi her hasta için 20 mmHg olarak değil de yaşa göre belirlenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hepatopulmoner sendrom, Child-Pugh A-C sirozda, non-sirotik portal hipertansiyonda, kronik graft rejeksiyonunda ve fulminan hepatik yetmezlikte görülebilir (21). Başlangıçta sadece kriptojenik ve alkolik sirozlu hastalarda görüldüğü bildirilmişse de, daha sonra kronik aktif hepatitte ve primer biliyer sirozda da görüldüğü anlaşılmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada non-sirotik portal hipertansiyonu olan hastalarda %9,7 oranında HPS görülmüştür (22). Siroz etyolojileri arasında HPS gelişme riskini arttıran spesifik bir etyoloji yoktur. HPS ile protrombin zamanı, albumin, bilirubin ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal testler arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da değişik karaciğer hastalıklarındaki HPS insidansları değerlendirildiğinde hepatit B'ye bağlı sirozu olan hastaların %16,6'sında, alkolik sirozlu hastaların %28,5'inde, kriptojenik sirozu hastaların %15,7'sinde ve hepatit C'ye bağlı sirozu olan hastaların %10'unda HPS olduğu görüldü. Alkolik sirozlu hastalardaki HPS insidansı diğer hastalık gruplarına göre daha fazla bulunmuşsa da gruplardaki hasta sayılarının az olması nedeni ile sağlıklı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Hastalar Child gruplarına göre değerlendirildiğinde Child A grubundaki hastaların %9,1'inde HPS görülürken Child B grubundaki %12,5'inde, Child C grubundaki %25,9'unda HPS görülmüştür. Child grubu A'dan C'ye doğru ilerledikçe HPS insidansının arttığı gözlenmişse de HPS'li hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar birleştirilerek yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hepatopulmoner sendromlu hastalarda en sık görülen pulmoner semptom nefes darlığıdır. Bir çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılmamasındaki 112 sirozlu hastanın %72'sinin nefes darlığı olduğu fakat bu hastaların çoğunun arteriyel oksijen basınçlarının normal olup, HPS'lerinin olmadığı bildirilmiştir. Öte yandan HPS'si olan hastaların %95'inden fazlasında nefes darlığının bulunduğu, nefes darlığının HPS varlığı için oldukça duyarlı fakat özgüllüğü düşük bir semptom olduğu sonucuna varılmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise HPS'si olan hastaların %33'ünde ve HPS'si olmayanların %19'unda nefes darlığı vardır. Nefes darlığı varlığının HPS tanısı için duyarlılığının %33 ve özgüllüğünün %81 olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak subjektif bir semptom olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, nefes darlığı olmasının HPS teşhisinden uzaklaştırmaması gerektiği düşünülmüştür.

Fizik muayene bulguları arasında en çarpıcı bulgular parmaklarda çomaklaşma, siyanoz ve spider nevidir. Bir çalışmada 15 HPS'li hastanın 11'inde spider nevi, 7'sinde parmaklarda çomaklaşma ve 5'inde siyanoz görüldüğü bildirilmiştir. HPS'si olmayan 112 olguda ise bu bulgular sırasıyla 42, 2 ve 0 hastada görülmüştür. Spider nevinin duyarlılığı %73, özgüllüğü %63, çomaklaşmanın duyarlılığı %47, özgüllüğü %98, siyanozun duyarlılığı %33, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. Çomaklaşma ve siyanozun HPS için özgün olduğu, spider nevinin ise faydalı bir klinik belirleyici olmadığı sonucuna varılmıştır (16). Rodriguez-Roizin ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise spider nevisi olan hastalarda sistemik ve pulmoner vazodilatasyonun daha fazla, gaz değişim anomalilerinin daha belirgin ve hipoksi sonucunda pulmoner vazokonstriksiyonun daha az olduğu görülmüş ve bu yüzden spider nevinin intrapulmoner vasküler dilatasyonun kutanöz belirleyicisi olabileceği sonucuna varılmıştır (23). Andrivet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da siroz ve hipoksemisi olan (ortalama $P_{aO_2}=64$ mmHg) 9 hastanın 7'sinde spider nevi olduğu görülmüştür (18). Bizim çalışmamızda ise tüm semptom ve bulguların tanısallık duyarlılığı düşük bulunmuştur. Semptom ve bulgular arasından spider nevi, parmaklarda çomaklaşma ve platipnenin tanısallık özgüllüğü yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak HPS karaciğer hastalarında sık görülen bir klinik tablodur. Altta yatan karaciğer

hastalığının etyolojileri ve Child A-C grupları arasında HPS insidansı açısından fark bulunmamıştır. Semptom ve bulguların HPS için tanısal

duyarlılığı düşüktür. Spider nevi, parmaklarda çomaklaşma ve platipne HPS için yüksek tanısal özgüllüğe sahip semptom ve bulgulardır.

KAYNAKLAR

1. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1282-4.
2. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
3. Hopkins WE, Waggoner AD, Brazilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-19.
4. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, et al. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.
5. Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, et al. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969; 37: 803-14.
6. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1883-5.
7. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842-7.
8. Luo B, Abrams G, Fallon M. Endothelin-1 in the bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol* 1998; 28: 571-8.
9. Zhang M, Luo B, Chen G, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: 944-52.
10. King PD, Rumbaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis* 1996; 14: 73-82.
11. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-69.
12. Ebeid AM, Escourrou J, Soeters PB, et al. Hepatic inactivation of vasoactive intestinal peptide in man and dog. *Ann Surg* 1978; 188: 28-33.
13. Hortnagl H, Singer EA, Lenz K, et al. Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. *Lancet* 1984; 1: 480-83.
14. Caramelo C, Fernandez-Gallardo S, Santos JC, et al. Increased levels of platelet-activating factor in blood from patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 7-11.
15. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-21.
16. Sood G, Fallon MB, Niwas S, et al. Utility of a dyspnea-fatigue index for screening liver transplant candidates for hepatopulmonary syndrome (Abstract). *Hepatology* 1998; 28 (Suppl): 742A.
17. Robin ED, Horn B, Goris ML, et al. Detection, quantitation, and pathophysiology of lung spiders. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-16.
18. Andrivet P, Cadranet J, Housset B, et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-7.
19. Heinemann HO, Emirgil C, Mijnsen JP. Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *AM J Med* 1960; 28: 239-46.
20. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
21. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices: Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1998; 319: 983.
22. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 556-60.
23. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-92.