

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA PULMONER VASKÜLER VE FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLER

Öznur Akkoca* • İrfan Soykan** • Metin Kır*** • Gülfem Çelik* • Hadi Yaşa** • Sevgi Saryal*
Abdulkadir Dökmeçi** • Gülseren Aras*** • Gülseren Karabıykoğlu*

ÖZET

KKH olan 34 olgu, pulmoner vasküler ve fonksiyonel değişiklikleri saptamak amacıyla çalışmaya alındı. Olguların PA akciğer grafileri çekildi, SFT, DLCO, AKG çalışıldı. Kantitatif total vücut Tc 99m MAA perfüzyon sintigrafileri yapıldı. En sık gözlenen semptom ve bulgular; dispne, asit, spider nevü. SFT, DLCO, AKG sonuçları normal veya hafif derecede değişiklik gösteriyordu. % 53.85 olguda DLCO'da, % 60.61 olguda PaO₂'da hafif derecede azalma, % 45.45 olguda P(A-a)O₂'de artma tespit edildi. % 82.61 olguda Tc 99m MAA sintigrafisinde şant fraksiyonunda artış gözlemlendi. Hem AKG hem de sintigrafisi yapılan 23 olgunun % 43.48'inde hipoksemi ve intrapulmoner şant bulguları gözlemlendi.

Sonuç olarak, KKH'da pulmoner vasküler ve fonksiyonel değişiklikler sıklıkla rastlanan bulgulardır.

Anahtar kelimeler: KKH, Hipoksemi, Intrapulmoner vasküler değişiklikler.

SUMMARY

The Pulmonary Functional and Vascular Changes in Patients with Chronic Hepatic Disorders

Thirtyfour patients with chronic hepatic disorders (CHD) were included to estimate the functional and structural pulmonary changes. Posteroanterior chest radiography, pulmonary function tests (PFT), arterial blood gases (ABG) were performed. Quantitative whole-body technetium 99 m macroaggregated albumin perfusion scanning was also performed. The most common clinical symptoms and findings were dyspnea, ascites, spider nevi. Normal or mildly decreased PFT, DLCO, AHG were observed. DLCO and PaO₂ were low in 53.85 %, 60.61 % of patients respectively, while P(A-a)O₂ was high in 45.45 % of patients. Increased right-left shunt fractions were observed in 82.61 % of patients. Hypoxemia and evidence of intrapulmonary shunting were obtained in 43.48 % of 23 patients who ABG and perfusion scanning were performed. In conclusion, pulmonary vascular and functional changes were frequently observed in patients with CHD.

Key words: CHD, Hypoxemia, Intrapulmonary vascular changes.

Kronik karaciğer hastalığı (KKH) olan hastalarda, arteriyel oksijenizasyon değişikliğine neden olan pulmoner vasküler dilatasyonlar gelişmektedir. İlk kez 1884'de Flückiger siyanoz, çomak parmak ve sirozun birlikte bulunduğu bir hastada akciğer-karaciğer hastalığının klinik ilişkisini ifade etmiştir. 1935'de Snell 3 olguda karaciğer hastalığı ile hemoglobin desatürasyonu arasındaki klinik ilişkiyi

göstermiştir. 1956'da Rydell ve Hoffbauer ilk kez 17 yaşında juvenil sirozlu bir olguda, postmortem olarak intrapulmoner arteriovenöz anastomozları göstermişlerdir (14,15,19). 1977'de Kennedy ve Knudson tarafından alkolik sirozlu, şiddetli hipoksemik ve egzersiz dispnesi olan bir olguda "Hepatopulmoner Sendrom" (HPS) terimi ortaya atılmıştır (13). HPS şu 3 kriterden oluşmaktadır; 1-Karaciğer hastalığı,

* Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hast. ve Tbc ABD.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Gastroenteroloji BD.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Nükleer Tıp ABD.

2-Arteriyel oksijenizasyonda bozulma ve alveoloarteriyel gradyente artış, 3-Intrapulmoner vasküler dilatasyonların olması (2,14,15,16,19,23).

Hem akut hem kronik karaciğer hastalarında HPS gelişebilmektedir. Fakat sıklıkla siroz ile sonuçlanan KKH olan olgularda pulmoner vasküler dilatasyonlar gösterilmiştir.

Bu çalışmada; KKH olan olgularda, pulmoner vasküler yapılar ve pulmoner fonksiyonlardaki değişiklikleri, ayrıca klinik bulgular ile pulmoner fonksiyon değişiklikleri ve vasküler dilatasyonlar arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

METOD

1994-1995 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yatarak tetkik edilen 34 KKH olan olgu çalışmaya alındı. Klinik ve radyolojik olarak solunum sistem ve/veya kardiyak hastalığı olmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların solunum sistem ve karaciğer hastalığı şikayetleri, geçirilmiş akciğer hastalığı anamnezi, KKH süresi, sigara anamnezi kaydedildi. Fizik muayene bulguları ve rutin tetkikleri yapıldı.

Olguların posteroanterior (PA) akciğer grafileri, solunum fonksiyon testleri (SFT), diffüzyon testleri, arter kan gazları (AKG) analizleri AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu tetkikler, her hasta için 48-72 saat içinde tamamlandı. PA akciğer grafilerinde diyafragma yüksekliği, akciğer volümlerinde azalma, plevra sıvısı, interstisyel gölge koyuluğu ve vasküler dallanma artışı değerlendirildi.

32 olgunun SFT, sulu sistem spirometreyle (2400 Pulmonary Function Laboratory, Sensor Medics) yapıldı. Ventilasyon ve ventilasyonu kontrol eden testler, akciğer volümleri ve mekanikleri, CO diffüzyon testleri yapıldı. FVC (zorlu vital kapasite), FEV1 (zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm), FEV1/FVC, MMF (ekspirasyon ortası hava akım hızı), TLC (total akciğer kapasitesi), DLCO (CO diffüzyon kapasitesi) ölçüldü. Testler en az iki veya üç kez uygulandı ve en iyi değer seçildi. Beklenenin yüzdesi için Kory-Polgar'ın referans değerleri kullanıldı. DLCO değerleri, Htc (Hb) miktarıyla Cotes ve ark.'nın metoduna göre düzeltilti (7). Olgulardaki restriktif değişiklikler; FEV1/FVC > %70, FVC < %75 ve obstrüktif değişiklikler; FEV1/FVC < %70, FEV1 < %75 'e göre değerlendirildi. DLCO, single breath metodu ile 26 olguda ölçüldü, (Jones-Meade Meto-

du'na göre). DLCO, < %80 olan değerler patolojik kabul edildi (9).

33 olgunun AKG'ne bakıldı. Analizör olarak, ABL 330 Acid-Base Laboratory (Radiometer, Copenhagen) kullanıldı. Oda havası solurken ve oturur pozisyonda iken brakial arterden alınan kanda parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO2), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PCO2), oksijen saturasyonu (SaO2) ve pH'ya bakıldı. Alveolar air equation'dan alveoloarteriyel oksijen gradyenti (P (A-a) O2) hesaplandı (4). PaO2 < 8 OmmHg ve P(A-a)O2 > 15 mmHg olan değerler patolojik kabul edildi.

23 olguya AÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kantitatif tüm vücut technetium 99 m ile işaretli macroaggregated albumin (MAA) perfüzyon sintigrafisi yapıldı. 1-2 mCi Tc 99m ile işaretlenmiş MAA partikülleri intravenöz olarak uygulandı. Enjeksiyondan sonra sol ve sağ böbrek, beyin, sol ve sağ akciğerlerde toplanan partikül miktarı sintigrafik kamera ile tespit edildi. İntrakardiyak şant veya intrapulmoner sağ-sol şant varlığında MAA partikülleri akciğeri geçip sistemik sirkülasyonda bulunacağı prensibine dayanarak, şu formülle sağ-sol şant fraksiyonu hesaplandı (12);

$$\text{Şant fraksiyonu} = \left(\frac{X}{0.39} \right) \left(\frac{X}{0.39} + \text{TLC} \right)$$

X: Her iki böbrek ve beyindeki toplam partikül miktarı

Veri analizi için SPSS for Windows paket programı kullanıldı. Olgular sigara içme anamnezlerine göre gruplandı (sigara içenler, içmeyenler). SFT, AKG, şant fraksiyonunun gruplar arasındaki farklılıklarına Student's t testi ile bakıldı. Yine parametrelerin kendi arasındaki ilişkisine lineer korrelasyon eğrileriyle bakıldı. Klinik bulgularla bu parametreler arasındaki ilişki ise ki-kare testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

KKH tanısı alan 34 hastanın 11'i kadın (% 32.35), 23'ü erkekti (% 67.65). Ortalama yaş: 42.53 ± 14.39 yıld (min:17, maks:75) . Bu 34 olgunun içinde değişik etyolojik nedenlerle oluşmuş KKH olan olgular vardı (Kr. aktif hepatit, kriptojenik siroz, bilier siroz, alkolik siroz). KKH süresi ortalama 5.916 .46 yıld (1-20 yıl). 10 Olgunun sigara içicisi olduğu (% 29.41) örenildi. Bu 10 olgu için ortalama sigara içim miktarı 24.5 paket yıld. Olguların klinik semptom ve bulguları Tablo I' de gösterilmiştir.

PA akciğer grafilerinde 8 olguda volümlerde azalma, diyafragma yüksekliği, 7 olguda interstisyel

Tablo I . Klinik Semptomlar ve Bulgular

	n (%)
Dispne	10 (29.41)
Öksürük	7 (20.59)
Göğüs ağrısı	3 (8.82)
Özafagus varis kanaması	7 (20.59)
Bazallerde ince raller	4 (11.76)
Asit	18 (52.90)
Periferik ödem	8 (23.53)
Spider nevüs	18 (52.90)

gölge koyuluğunda artış, 1 olguda plevral effüzyon bulguları gözlemlendi.

Olguların sigara içme anamnezlerine göre SFT, AKG ve sağ-sol şant fraksiyonu sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında bu parametreler yönünden belirgin bir fark gözlenmedi.

Olguların SFT, AKG, Tc 99m MAA sintigrafilerinde bulunan patolojik sonuçların yüzdeleri Tablo III'de gösterilmiştir. Ortalama şant fraksiyonu 5.7 ± 3.7 idi ve % 82.61 olguda fraksiyonun arttığı (>3) gözlemlendi. Hipoksemik olan ve sintigrafisi yapılan 12 olgunun 10'unda (% 83.33) şant fraksiyonunun arttığı; yine hipoksemik olan ve DLCO'ya bakılan 15 olgunun 8'inde (% 53.33) DLCO'nun azaldığı izlendi.

Olguların klinik bulgularıyla PO₂, P(A-a)O₂, DLCO ve şant fraksiyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; sadece nefes darlığı ile DLCO arasında önemli ilişki tespit edildi (p<0.05). Şant fraksiyonuyla SFT, AKG, DLCO arasında bir ilişki gösterilmedi. Yine hastalık süresiyle SFT, AKG, DLCO ve şant fraksiyonu arasında bir ilişki tespit edilmedi.

TARTIŞMA

Akut veya kronik karaciğer hastalığı olan olgularda pulmoner sirkülasyonda gelişen değişiklikler yapılan postmortem çalışmalarla gösterilmiştir. Pulmoner vasküler yatakta özellikle gaz transfer alanının yakınında prekapiller seviyede yaygın dilatasyonlar gelişir. Ayrıca bu vasküler yatakta arteriovenöz anastomozlar da gösterilmiştir (6, 14, 15, 19, 21, 24). Bu patolojilerin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Teorik olarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki mezenterik sirkülasyonda oluşan pulmoner vazodilatatörlerin (VIP, prostasiklin, PAF, EDRF, glukagon, substans P...) metaboliz-

masındaki yetersizlik nedeni ile veya bu maddelere karşı pulmoner vasküler endotelin aşırı sensitizasyonu ile oluşabileceği düşünülmüştür (14, 15, 21). Pulmoner vasküler yapıda oluşan anatomik değişikliğe bağlı olarak gelişen ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, alveolokapiller membrandaki O₂ diffüzyonunda bozulma, arteriovenöz şantlaşma mekanizmalarıyla hipoksemi gelişmektedir (2, 3, 6, 10, 12, 14, 15, 18, 21, 23).

Yapılan son çalışmalarda bu olgularda klinik tabloya genellikle karaciğer hastalığına bağlı semptomların hakim olduğu gösterilmiştir. Krowka ve ark.'nın 24 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, % 82 oranında asit, gastro intestinal kanama, hepatosplenomegali, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gösterirken, % 18 oranında olguda da dispnenin bulunduğunu bildirmişlerdir (16). Horvati ve ark. olgularında % 39 oranında efor dispnesi, % 71 oranında da spider nevüs gözlemişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da KKH'na bağlı semptom bulguların klinik tabloya hakim olduğu gözlemlendi; % 50 olguda asit, % 47 olguda spider nevüs bulunduğu, ancak % 29 olguda dispne şikayetinin olduğu, muayenede de % 12 olguda dinlemekle bazallerde ince rallerin olduğu izlendi. PA akciğer grafilerinde de literatürle uyumlu olarak, diyafragma yüksekliğinin ve bilateral alt loblarda belirgin interstisyel gölge koyuluğunda artış olduğu izlendi (12,14,21).

Rodriguez-Roisin ve Agusti'ye göre; PaO₂'yi belirleyen intrapulmoner (ventilasyon/perfüzyon) ve ekstra pulmoner (dakika ventilasyonu, kardiyak output) faktörler vardır. Buna göre sadece ventilasyon/perfüzyon dengesizliği hipoksemi ile beraber olmayabilir; ventilasyon miktarı ve kardiyak output PaO₂'nin normal kalmasını sağlayabilir (19). Bu ne-

Tablo II: Olguların Sigara Anamnezlerine Göre SFT, AKG sonuçları.

	Sigara İçen Ort±SD	Sigara içmeyen Ort±SD	Toplam Ort±SD
FVC	86.4±19.6	96.2±18.5	93.1±19.1
FEV1	84.6±21.9	90.2±17.8	88.5±19.0
FEV1/FVC	78.5±7.5	79.1±8.5	78.9±8.1
TLC	112.6±15.0	100.9±25.9	105.4±22.4
DLCO	71.2±23.5	90.8±34.2	84.8±32.2
PaO ₂	79.0±10.8	75.9±8.5	76.7±9.2
p(a-a)O ₂	15.4±10.3	17.4±9.1	16.8±9.4
SaO ₂	95.5±1.6	95.1±1.6	95.2±1.6

Ort: Ortalama

SD: Standart deviasyon

Tablo III: SFT, AKG ve Tc 99m MMA Sintigrafisi'nde Patolojik Sonuç Bulunan Olgu Sayıları ve Yüzdeleri.

	n	+(%)
SFT:	Restriktif	32 4 (11.76)
	Obstrütif	32 6 (17.65)
DLCO (%)	26	14 (53.85)
PaO2 (mmHg)	33	20 (60.61)
P(A-a) O2 (mmHg)	33	15 (45.45)
Tc99m MMA Scan (%)	23	19 (82.61)

n: Test yapılan olgu sayısı.

X: Patolojik sonuç bulunan olgu sayısı ve yüzdesi.

denle PaO2 tek başına oksijenizasyon patolojisini göstermeyebilir. Çünkü bu hastalarda hiper ventilasyon ve hiper sirkülasyon vardır. Alveoloarteriyel oksijen gradyentinin oksijenizasyon patolojisini göstermede, daha değerli bir parametre olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (14,19).

Bizim olgularımızda AKG'de hafif derecede hipoksemi ve alveoloarteriyel gradyente artış vardı. Krowka ve ark'nın, kontrast 2 yönlü EKO veya Tc 99m MAA perfüzyon sintigrafisi ile vasküler değişiklikleri gösterdikleri olguların fonksiyon incelemelerinde, oda havası solurken ve yatar pozisyonda iken % 59 oranında olguda belirgin hipoksemi (< 60 mmHg) ve O2 gradyentinde de % 90 olguda artış tespit etmişlerdir (16). Hourani ve ark. nın çalışmasında ortalama P(A-a)O2: 30.7 mmHg ve % 45 olguda gradyente artış gösterilmiştir(12). Bizim çalışmamızda, % 60.61 olguda PO2'de azalma (ort PO2: 76.76 ± 9.18), % 45.45 olguda P(A-a) O2'de artma (ort P(Aa) O2:16.799.40) gözlemlendi. Bu oranlar literatürle uyumlu olmakla beraber; ortalama değerlerin (literatürden farklı olarak) normal değerlere yakın olduğu (hafif derecede değişiklikler) görüldü. Literatürdeki çalışmalarda, alınan olgular genellikle ileri evre karaciğer hastası ve transplantasyonu planlanan olgulardı. Bu çalışmada bu ortalamaların düşük olması olgularımızın daha erken evre hastalıklar olmasıyla açıklandı.

KKH olan olgularda oluşan alveolokapiller membrandaki O2 diffüzyonundaki bozulma; intrapulmoner vasküler patolojiler, kardiyak outputun artması ve eritrosit kapiller geçiş zamanının kısalması, küçük havayolları fonksiyon bozuklukları nedeni ile olmaktadır (10,12,14,15,22). Hedenstierna ve ark. % 50 oranında olguda DLCO'da azalma oldu-

ğunu, ortalama DLCO'nun % 66 olduğunu göstermişlerdir (10). Hourani ise DLCO'nun % 52 oranında olguda azaldığını göstermiştir (12). Biz 26 olgumuzda diffüzyon testi yapabildik ve literatürle uyumlu olarak % 54 olguda DLCO'nun azaldığını gözledik. Bu olguların çoğunluğu hafif derecede DLCO azalması gösteriyordu. Bu nedenle ortalama DLCO normal sınırlar içinde kaldı (% 84.8). Hipoksemik olguların % 53.33'ünde DLCO'da da azalma gözlemlendi. Bu sonuç, olgularda hipoksemi mekanizması içinde DLCO'nun etkisini gösterme açısından önemli olabilir. Olguların SFT'lerinde belirgin bir değişiklik gözlenmesi de (Tablo II); 4 olguda restriktif, 6 olguda obstrütif fonksiyon bozukluğu vardı. Restriksiyonun, diyafragma fonksiyonlarının kısıtlanmasına, plevra sıvısına ve interstisyel akciğer patolojilerine bağlı olduğu, obstrüksiyonun da daha çok sigara içenlerde olması nedeniyle sigaraya bağlı olduğu düşünüldü.

Pulmoner vasküler değişiklikleri tespit edebilmek amacıyla 23 olguda yapılan Tc 99m MAA perfüzyon sintigrafisinde, 19 olguda (% 82.61) şant fraksiyonunun arttığı gözlemlendi. Bu teknikle vasküler dilatasyonlar ve şantlar nedeniyle akciğerleri hızla geçip, beyin ve böbrekte toplanan maddenin ölçümü ile şant fraksiyonu hesaplanabilmektedir (8,12). Hourani ve ark. sağ-sol şantfraksiyonu ile PaO2 arasında önemli bir ilişki saptarken DLCO ile gösterememişlerdir (12). Bu çalışmada ise şantfraksiyonu ile fonksiyonel parametreler arasında belirgin bir ilişki tespit edilmedi. Hem AKG, hem de sintigrafik tetkiki yapılan 23 olgunun 12'sinde hipokseminin olduğu, bunların 10'undayani hipoksemik olguların %83'ünde fraksiyonun aynı zamanda şant fraksiyonunun arttığı gözlemlendi, arttığı gözlemlendi. 23 olgunun % 43.48'inde hem hipoksemi hem de pulmoner vasküler değişiklikleri gösteren sintigrafik bulgular elde edilmiş oldu.

KKH olan olgularda oluşan pulmoner vasküler ve fonksiyonel değişiklikleri değerlendirmek amacıyla kullanılan AKG, DLCO ve sintigrafik tetkiklerin önemi büyüktür. Bu olgularda sintigrafik çalışmayla pulmoner vasküler dilatasyon ve anastomozların gösterilmesi hipoksemi ve alveoloarteriyel gradyente artışın tespit edilmesi hepatopulmoner sendrom tanısı için gereklidir. Oluşan bu tablonun klinik ve laboratuvar özelliklerini daha iyi aydınlatmak amacıyla daha çok sayıda olguyu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Agusti AGN, Rodriguez-Roisin R. Effect of pulmonary hypertension on gas exchange. *Eur Respir J* 6:1371, 1993.
2. Akkoca Ö. Hepatopulmoner sendrom. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 15:282, 1995.
3. Andrivet P, Cadranet J, Housset Betal. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency, effects of indomethacin. *Chest* 103:500, 1993.
4. Bates DV. *Respiratory function in disease*. 3rd ed. 1989, Philadelphia: W.H. Saunders Comp. Page:265.
5. Hurke CM, Safai C, Nelson DP, Raffur TA. Pulmonary arteriovenous malformations: A critical update. *Am Rev Respir Dis* 134:334, 1986.
6. Castaing Y, Manier G. Hemodynamic disturbances and Va/Q matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest* 96:1064, 1989.
7. Cotes JE, Debbs JM, Elwood PC et al. Iron deficiency anemia: Its effect on transfer factor for the lung and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise. *Clin Sci* 42:325, 1972.
8. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Respir Dis* 114:59, 1976.
9. Grippi MA, Metzger LF, Krupinski AV, Fishman AP. Pulmonary function testing. In: Fishman AP ed. *Pulmonary diseases and disorders*. 2nd ed. 1988 Newyork: McGraw Hill Comp. Page:2469.
10. Hedenstierna G, Söderman C, Eriksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Br Respir J* 4:711, 1991.
11. Hopkins WE, Waggoner AD, Harzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 70:516, 1992.
12. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin D Petal. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 90:693, 1991.
13. Kennedy TC, Knudson RI. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 72:302, 1977.
14. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concept in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 105:1528, 1994.
15. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 11:138, 1990.
16. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome, clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 104:515, 1993.
17. Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER et al. Intrapulmonary vascular dilatations in liver transplant candidates. *Chest* 97:1165, 1990.
18. Nakos G, Evrenoglu D, Vassilakis N, Lampropoulos S. Hemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 87:93, 1993.
19. Rodriguez-Roisin R, Agusti AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 47:897, 1992.
20. Ruff F, Hughes JMB, Stanley Netal. Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 50:2403, 1971.
21. Stanley NN, Williams AJ, Dewar A, Blendis LM et al. Hypoxia and hydro thoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 32:457, 1977.
22. 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* 11:54, 1990.
23. Uğurman F, Önde G. Karaciğer sirozunda hipoksemi ve hepatopulmoner sendrom. *Solunum Hastalıkları* 6:307, 1995.
24. Williams A, Trewby P, Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 34:447, 1979.