

# Hepatopulmoner Sendrom

Esra BAĞLAR<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>1,2</sup>

Fatih Üniversitesi Hastanesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**I**leri evre karaciğer hastalığında vakaların çoğuna kardiyopulmoner patolojiler eşlik etmektedir. Eş zamanlı akciğer ve karaciğer hastalığı varlığı, alkol, ilaç ya da nikotin gibi ortak risk faktörü olan maddelerin kullanımına bağlı olabilir. İleri evre karaciğer hastalığına bağlı oluşan malnutrisyon sonucu immunsupresyon gelişimi de pulmoner enfeksiyonlara neden olarak eşlik eden akciğer semptomlarına yol açabilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığı olan hastalardaki enfeksiyonların %20-40'ını akciğer enfeksiyonlarının oluşturuyor olması dikkat çekicidir. Portal hipertansiyon sonucu oluşan ciddi asit ya da plevral efüzyonun neden olduğu kompresyon atalektazisi sonucu da şiddetli dispne gelişebilir. Ayrıca altta yatan karaciğer hastalığının etyolojisinde kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, sarkoidoz gibi hem akciğeri hem de karaciğeri etkileyen bir hastalık yer alabilir (1).

Bu hastalıkların yanı sıra kronik karaciğer hastalıklarında iki farklı akciğer sendromuna özellikle dikkat edilmelidir. Bunlar; hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyondur (PPHT). Bu iki sendromun patogenezinde portal hipertansiyon varmış gibi görünse de, patofizyolojik mekanizmaları birbirinden oldukça farklıdır. Karaciğer hastalarında PPHT ya da HPS gelişiminin hastanın kliniği, прогнозu ve spesifik tedavisi açısından büyük önemi vardır (1). Altta yatan karaciğer hastalığı olan bir hastada oksijenasyonda bozulma ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar (IPVD), arteriovenöz şantlar gibi vasküler anomaliliklerin oluşması hastada HPS gelişliğini düşündürür. Bu yazda HPS ayrıntılı olarak irdelenecektir.

## HPS TANIMI

HPS karaciğer hastalığı, bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler anomaliliklerle karakterize klinik bir sendromdur. Yapılan otopsi sonuçlarına göre HPS'a özgü patolojik özellik: pulmoner prekapiller ve kapiller damarlarda dilatasyonlar ve dilate damar sayısında artıstır. Ayrıca az sayıda plevral ve pulmoner arteriovenöz şantlar ve portopulmoner anastomozlar da görülebilmektedir (2).

## PREVALANS

Karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS sıklığı %4-29 arasında değişmektedir. Bu geniş aralığın nedeni kullanılan tanı kriterlerinin çeşitliliğidir (3).

## NEDENLERİ

HPS karaciğer hastalığının bir komplikasyonudur. Yaygın olarak sirozun eşlik ettiği ya da eşlik etmediği portal hipertansiyon sonucu olarak ortaya çıkar. Bunun dışında iskemik hepatitis gibi bazı akut karaciğer hastalıklarında da görülebilir (4). HPS'la ilişkili karaciğer hastalıkları Tablo 1'de görülmektedir (5). Karaciğer hastalığının nedeni, şiddeti ya da laboratuvar bulguları hastada HPS gelişeceği hakkında bilgi vermez.

## PATOGENEZ

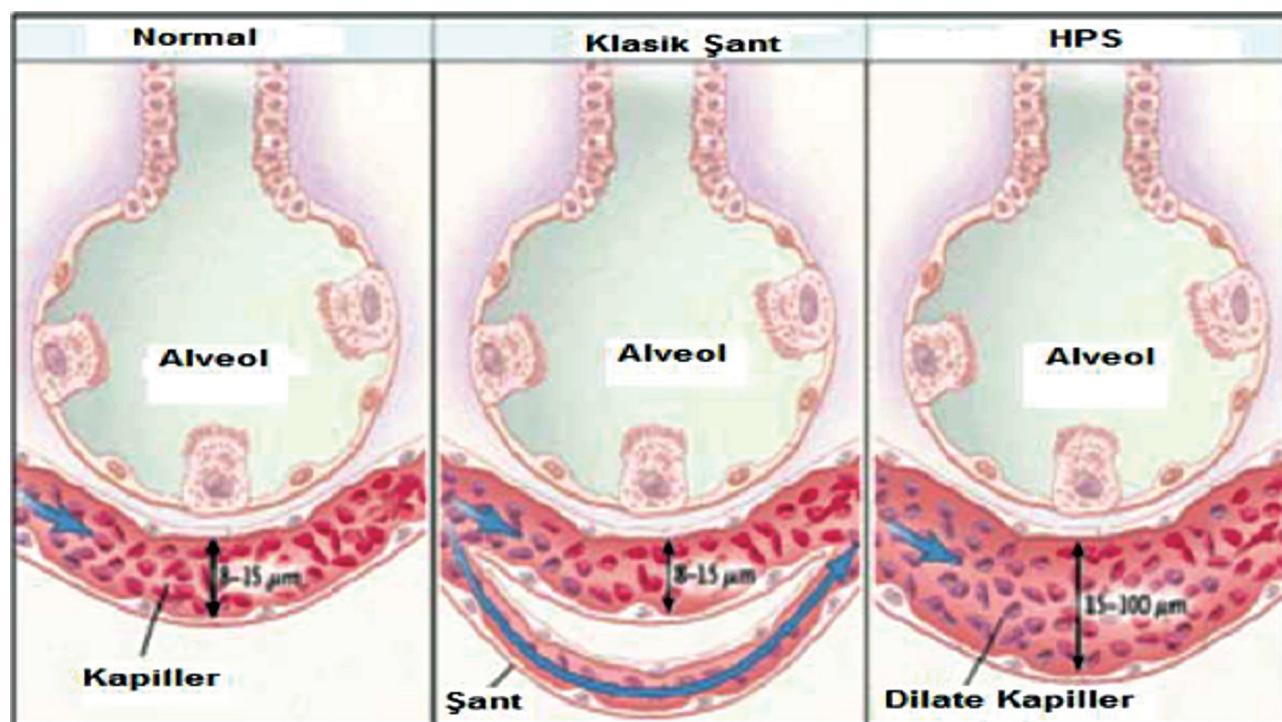
IPVD HPS gelişiminde anahtar rol oynar. Şekil 1'de HPS patogenezinde rol alan kapiller şant ve IPVD'lar gösterilmektedir (6).

İPVD'ların gelişiminde hasarlı karaciğerin pulmoner vazodilatasyona yol açan maddeleri temizleyememesi, karaciğerden salınan vazodilatator maddelerde artış ve vazokonstriktör maddelerin inhibe edilmesi rol oynar. İPVD'ların portal hipertansiyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır, portal hipertansiyon sonucu barsak perfüzyonunun azalmasıyla gram (-) bakteri translokasyonu ve enteral endotoksin oranı artar. Bu süreç TNF-alfa, hemoksigenaz kaynaklı karbonmonoksit, nitrik oksid (NO) gibi vazoaktif mediatörlerin salinimini uyarır (7). İPVD'ların gelişiminde esas rol oynayan

yan mediatör NO'tır. Ana safra kanalları bağlanmış farelerde yapılan deneyel çalışmalar da NO'in HPS patogenezindeki önemini destekler. Bu model kullanılarak yapılan çalışmalar dan birinde NO mediatörlerinin fenilefrin ilişkili vazokonstriksiyonu azaltarak ve intralober pulmoner arterlerde endotelial NO sentetazı artırarak HPS gelişimine neden olduğu görülmüştür (8). Ek olarak endotelin sistemi, özellikle de endotelin tip B'nin anormal aktivasyonu ve reseptörlerinin sayısındaki artış, HPS patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. HPS'un deneyel modellerinde yapılan çalışmalarda endotelial tip B endotelin reseptörlerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu mediatör endotelial hücrelerden NO ürünlerinin salinimındaki artışla ilişkili bulunmuştur (9). HPS'un gelişiminde NO'in önemini destekleyen diğer bir hayvan çalışmada, pulmoner intravasküler makrofaj miktarını azaltmanın HPS'u önlediği, hatta geri döndürebildiği görülmüştür. Küçük pulmoner arterlerde artan aktive CD68 pozitif makrofajlar anjiogenetik, proliferatif ve vazodilatör büyümeye faktörlerinin (örneğin indükte edilebilir NO sentetaz gibi) üretimi ni artırarak patogenezde rol almaktadır (10). HPS'lu hastaların solunum havalarında NO miktarındaki artışın alveoloarteryal oksijen gradiyentindeki artışla korole olduğu bilinmektedir (11).

**Tablo 1.** Hepatopulmoner sendrom ilişkili karaciğer hastalıkları

Kriptojenik siroz	Sarkoidoz
Postnekrotik siroz	Hemakromatozis
Alkole bağlı siroz	Biliyer atrezi
Otoimmün siroz	Non sirotik portal hipertansiyon
Primer biliyer siroz	Tirozinemi
Kronik aktif hepatit	Gaucher hastalığı
Şiştozomiazis	Wilson hastalığı
Primer sklerozan kolanjit	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Langerhans hücreli histiositoz	



**Sekil 1.** HPS'da kapiller şant ve vasküler dilatasyonlar (normalde 8-15 mikron çapında olan arteriel kapiller HPS'da 15-100 mikron çapına kadar dilate olur.).

## KLİNİK BULGULAR

HPS'un klinik bulguları hepatik ve pulmoner disfonksiyonun bulgularıdır. Hastaların %80'inden fazlası karşımıza karaciğer hastalığı bulgularıyla çıkar, deneyimlere göre dispne başlangıç symptomudur (12).

HPS'lu çoğu hasta halsizlik, yorgunluk, anoreksi, asit, hepatomegalı ya da küçük karaciğer, splenomegalı, spider anjiom, palmar eritem, sarılık, asteriksiz, parmaklarda çomaklaşma, hiperetrofik osteoartropati, caput medusa, jinekomasti, testiküler atrofi, özofagus ve gastrik varislerden kanama gibi kronik karaciğer hastalığı bulgularıyla karşımıza çıkar. Bu bulgulardan derideki spider nevüslerin intrapulmoner vasküler dilatasyonlarının göstergesi olabileceğiyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada spidernevüsü olan hastalarda sistemik ve pulmoner vazodilatasyonların daha fazla olduğu, gaz değişim anomalilerinin daha şiddetli görüldüğü, hipoksemik pulmoner vazokonstrüksiyonun spidernevüsü olmayan hastalara göre daha az görüldüğü saptanmıştır. Alveoler-arteryal oksijen gradiyenti 20 mmHg olan spidernevüslü hastalarla, alveoler-arteryal oksijen basıncı 8 mmHg olan spidernevüsü olmayan hastaların karşılaşıldığı bir diğer çalışmada spidernevüslü hastalarda şant fraksiyonu ( $Q_s/Q_t$ ) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (13).

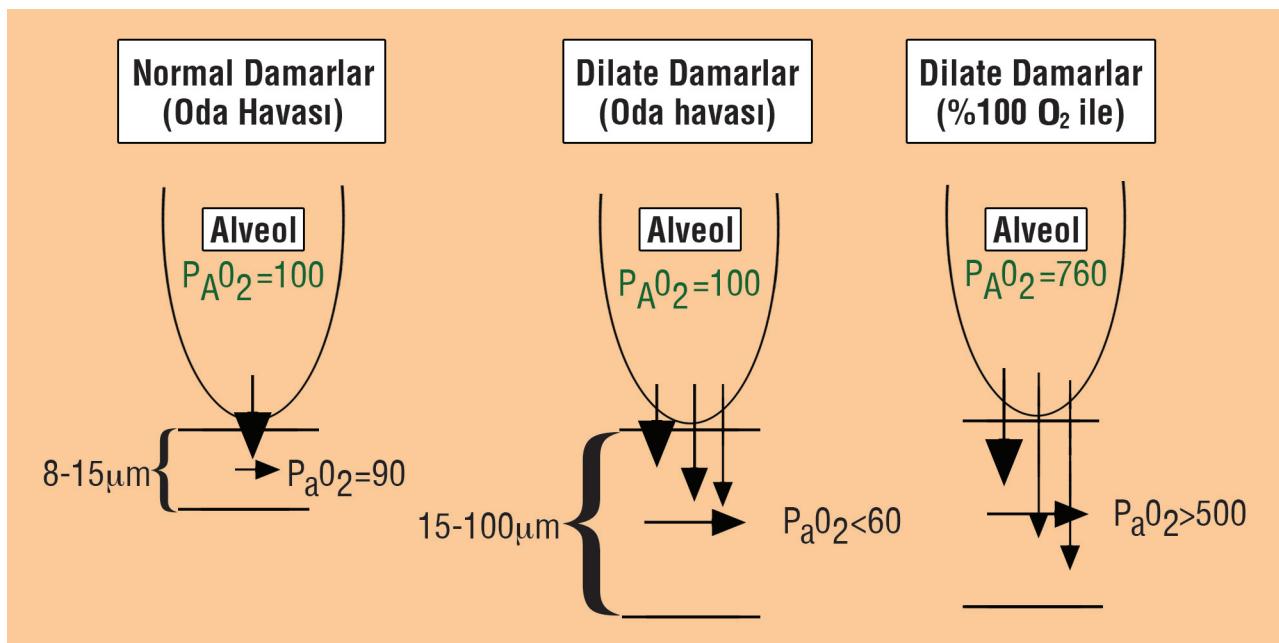
Kronik karaciğer hastalarında ortaya çıkan hiperdinamik sirkülasyon sonucu hastalarda istirahatte kardiyak output artar (7 lt/dk üzeri), sistemik pulmoner ve vasküler rezistans azalır, buna bağlı olarak daralmış bir arteriyel-miks venöz oksijen içeriği ortaya çıkar (14). Çok hastada genellikle karaciğer yetmezliğinden yıllar sonra gelişen dispne mevcuttur. Ancak dispne kronik karaciğer yetmezliği olan hastada HPS'a özgü bir bulgu değildir; hepatik hidrotoraks, PPHT, anemi, asit, kaslarda atrofi sonucu da gelişmiş olabilir. Dispneye HPS'a daha spesifik olan platipne ve ortodeoksi eşlik edebilir. Platipne; dik oturmak veya ayağa kalkmakla dispne gelişmesi ve yatar pozisyonda hastanın rahatlamasıdır. Ortodeoksi; hastanın yatar pozisyonundan dik oturur pozisyonu geldiğinde ya da ayağa kalktığında arteriyal oksijen basıncında 4 mmHg'dan fazla düşme olması, arteriyal oksihemoglobin saturasyonunda %5'ten fazla düşüş olması ve bunların hasta yatar pozisyonunda iken düzelmeleridir. Altta yatan karaciğer hastalığı olan hastada ortodeoksi gelişmesi HPS gelişmiş olduğunu yüksek oranda destekler, bunun yanı sıra postpnömonektomi, tekrarlayan pulmoner emboli, ASD, kronik akciğer hastalığında da ortodeoksi görülebilir. Yapılan bir çalışmaya göre HPS'lu %88 has-

tada ortodeoksi mevcuttur, %5 ya da daha az sıklıkta hasta sa dece siroz bulgularıyla karşımıza çıkar (16). HPS'da görülen platipne ve ortodeoksinin nedeninin akciğer bazallerinde yoğun olarak görülen intrapulmoner vazodilatasyonlar olduğu tahmin edilmektedir, hastanın dik oturur pozisyonuna gelme siyle ya da ayağa kalkmasıyla symptomlarının artması da bu nu destekler (16).

Hipoksemi karaciğer hastalıklarında yaygın görülen nonspesifik bir symptom olup sıklıkla asit veya pleval sıvıya bağlı gelişen kompresyon atelektazisi, PPHT ve HPS ile ilişkilidir. Şiddetli hipoksemi varlığı ( $PaO_2 < 60$  mmHg) eşlik eden kardiopulmoner hastalık yokluğunda HPS'u güçlü destekleyen bir bulgudur, PPHT ve atalektazide görülen hipoksemi genellikle orta şiddetli hipoksemidir (17). Karaciğer yetmezliğinin şiddetle hipoksemisinin şiddeti arasında bir ilişki bulunamamakla beraber en fazla risk Child C evresindeki hastalarda mevcuttur (18).

HPS ilişkili hipoksemi, normalde 8-15 mikron aralığında olan pulmoner kapiller damarların 15-160 mikron olduğu intravasküler pulmoner vazodilatasyonlar ve buna bağlı ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve oksijen difüzyon kapasitesindeki azalma ile ilişkilidir (19). Ventilasyon - perfüzyon uyumsuzluğu intrapulmoner vasküler dilatasyonlar sonucu artmış kan akım hızının sonucudur. Dilate damarlarda artmış akım hızına bağlı ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur ve miks venöz kan pulmoner venlere geçer. Oksijen difüzyon kapasitesinde azalma difüzyon-perfüzyon bozukluğunun sonucu olarak gelişir. İntrapulmoner vasküler dilatasyonlar sonucu alveolar kapillerin çapları arttıgından oda havasındaki parsiyel oksijen basıncı alveolar kapillerdeki gaz değişimi için yetersiz kalır. Oksijen desteğiyle parsiyel oksijen basıncının artırılması sonucu oksijenasyon sağlanması, patogenezinde intravasküler pulmoner dilatasyonların ağır bastığı hastalarda arteriyovenöz anatomik şantlar gelişmiş olan hastalara göre anlamlı düzelleme sağlar. Şekil 2'de HPS'da oksijene yanıt mekanizması gösterilmektedir (20).

HPS'lu hastalarda orta derecede hipoksemi varlığı hafif derecede intrapulmoner şant, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve oksijen difüzyonunda azalma sonucu ortaya çıkar. Şiddetli hipoksemili hastalarda ise diffüz genişlemiş pulmoner damarlar mevcuttur ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon kaybı sonucu sağdan sola şant oluşur, böylece az ventile olan alveollerin aşırı perfüzyonuyla, ventilasyon perfüzyon dengesizliği artar, oksijen difüzyonunda azalma ve ortodeoksi ortaya çıkar (21).



**Şekil 2.** Hepatopulmoner sendromda oksijene yanıt mekanizması

## TANI

HPS tanısı için hastada alta yatan karaciğer hastalığı tanımlandıktan sonra bozulmuş oksijenasyon ve intrapulmoner vasküler dilatasyonlar gösterilmelidir. HPS'da bozulmuş oksijenasyonu göstermek için hastada istirahatte ve dik oturur pozisyonda arteryal kan gazı bakılmalıdır. Bozulmuş oksijenasyonun en duyarlı göstergesi oda havasında bakılan alveolo-arteryal oksijen gradiyentinin (A-a oksijen gradiyenti) 15 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Parsiyel arteryal oksijen basıncının ( $\text{PaO}_2$ ) 80 mmHg'nın altında olması da bozulmuş oksijenasyonu gösterir. 65 yaş ve daha üstündeki hastalar için eşik değer parsiyel oksijen basıncının 70 mmHg'nın altında olması ve A-a oksijen gradiyentinin 20 mmHg'nın üzerinde olmasıdır. Kronik karaciğer hastalarında kompansatuar hiperventilasyon olduğundan, bu hastalarda A-a oksijen gradiyentini değerlendirmek için 2 ölçüm yapılması daha duyarlıdır. Sağdan sola şant fraksiyonu ölçümlü de bozulmuş oksijenasyonu derecelendirmede kullanılır. Sağdan sola şant fraksiyonu ölçümü, hastanın burnunun bir maşa ile kapatılıp, ağızına sıkıca oturtulmuş bir ağızlık takılarak hastaya 20 dk boyunca %100 oksijen solutulmasıyla hesaplanır (22).

$$\text{Qs}/\text{Qt} = ([\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2] \times 0.003) / [([\text{PAO}_2 - \text{PaO}_2] \times 0.003) + 5]$$

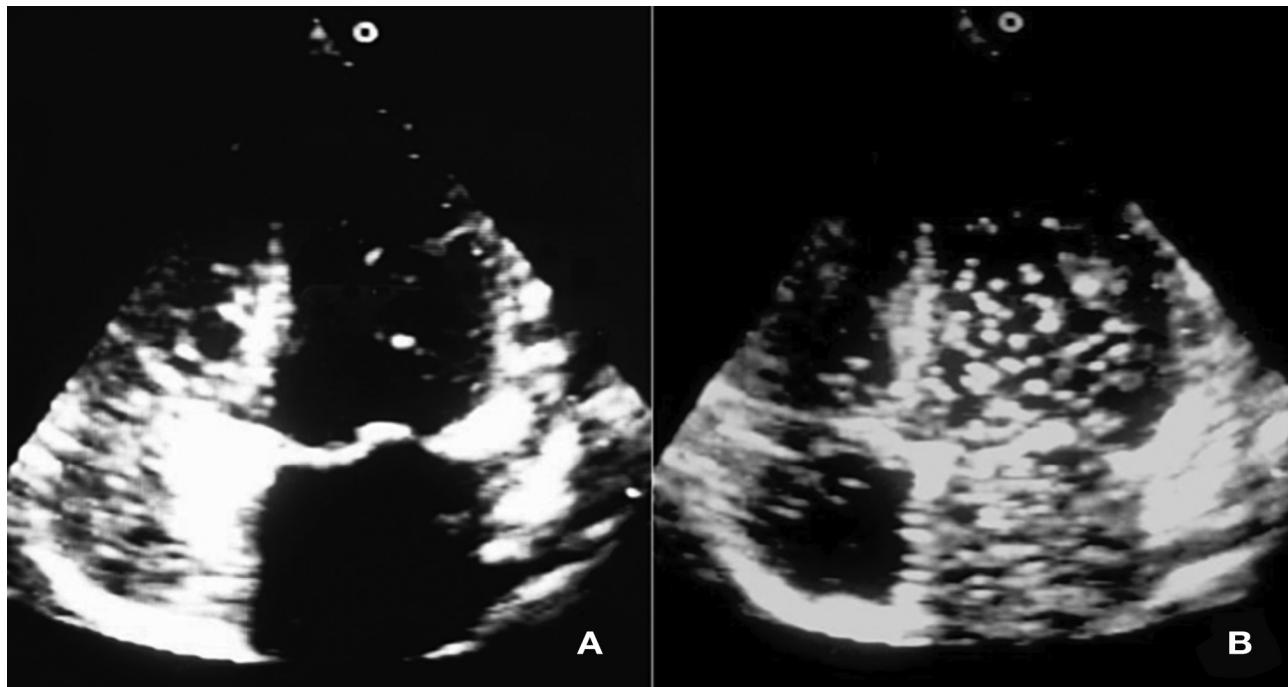
Qs: şant, Qt: total akım hızı, PAO<sub>2</sub>: Parsiyel alveolar oksijen basıncı, PaO<sub>2</sub>: Parsiyel arteryal oksijen basıncının göstermektedir.

Genel bir kural olarak  $\text{PaO}_2$  600 mmHg'nın altındayken  $\text{PaO}_2$ 'de her 100 mmHg düşüşte şantın %5 arttığı kabul edilir.

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem de İPVD'un gösterilmesidir. Kontrastlı ekokardiografi, teknisium-99 işaretli makroagrege albüm ve pulmoner arteriyografi, İPVD'ı göstermek için kullanılan yöntemlerdir. Genellikle tercih edilen yöntem kontrastlı ekokardiyografidir, çünkü Tc-99 işaretli makroagrege albumin sintigrafisine göre daha duyarlıdır ve pulmoner arteriografİYE göre daha az invazivdir.

## Kontrast Ekokardiyografi

Kontras ekokardiyografi intravenöz kontrast maddenin enjeksiyonuyla beraber yapılan ekokardiyografidir. Kontrast madde olarak genellikle çalkalanmış serum fizyolojik (bölgece 60-150 mikron çaplarında hava kabarcıkları meydana gelir) veya indosiyanın yeşili kullanılır. Normalde pulmoner kapiller 8-15 mikron çapında olduğundan verilen kontrast madde sonrası görüntülemeye hava kabarcıkları kalbin sağ taraflında görülür, pulmoner kapillerde filtreleme olacağından sola geçiş olmaz. İtrakardiyak şant varlığında ise enjeksiyon sonrası ilk 3 atımda kontrast madde kalbin sol tarafına geçer. İtrapulmoner vasküler şantın var olduğu HPS'lü hastalarda ise kontrast madde sağ kalpte görüldükten 3-6 atım sonrasında sol kalpte görülür. Resim 1'de hava kabarcıklarının 3 atım dan sonra kalbin sol tarafına geçiş gösterilmektedir.



**Resim 1.** Hava kabarcıklarının 3 atım sonrasında kalbin sol tarafına geçiş gösterilmektedir.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda sağdan sola şantın tespiti İPVD'ların göstergesi olarak kabul edilir. Hasta dik pozisyondayken intrapulmoner şantların sayı ve boyutlarında artış olacağından kontrast ekokardiyografinin hasta dik pozisyonda oturtularak yapılması, yatar pozisyonda yapılmasından daha duyarlıdır. Vurgulanması gereken önemli bir nokta da karaciğer hastalarında kontrast ekokardiyografi ile İPVD'ların saptanması HPS tanısı için yetersizdir, bu hastalarda bozulmuş oksijenasyon mutlaka gösterilmelidir. Altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda subklinik pulmoner vazodilatasyon olabilir ve bu hastalarda kontrast ekokardiyografi pozitif olmasına rağmen hipoksemi olmayıabilir (23). Transözofageal ekokardiyografi, transtorasik ekokardiyografiye göre hava kabarcıklarının pulmoner veden sol atriuma geçişini direk görüntüleyebildiğinden daha spesifiktir ama daha invaziv olduğundan az tercih edilir (24).

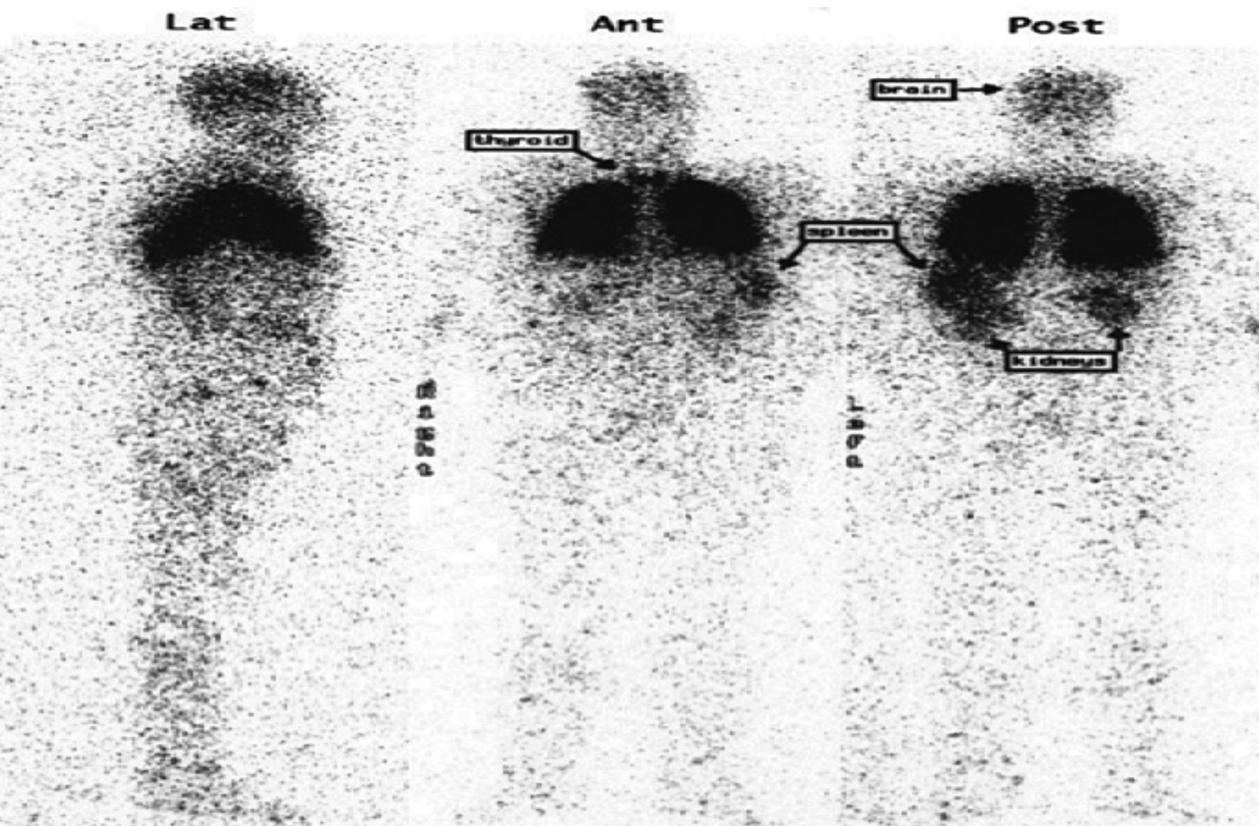
#### Teknisyum İşareti Makroagrege Albumin Sintigrafisi

İPVD'ları göstermede kullanılan bir diğer yöntemdir. 20 mikron çapındaki makroagrege albuminler normalde 8-15 mikron olan pulmoner kapiller yataktan geçemezler, ekstrapulmoner organlarda radyonüklid maddelerin görüntülenmesi intrapulmoner ya da intrakardiyak şant olduğu anlamına gelir (25). Resim 2'de radyonüklid maddenin karaciğer, böbrek, dalak ve beyinde görüntülenmesi gösterilmektedir.

Beyinde ve böbreklerdeki radyonükleid madde oranı şant miktarıyla ilişkili olabilir. Teknisyum işaretli makroagrege alumin sintigrafisi şantın intrapulmoner mi intrakardiyak mı olduğunu değerlendirmede kontrast ekokardiyografiye göre yetersizdir.

#### Pulmoner Anjiografi

HPS tanısında standart kullanılan bir tanı yöntemi değildir, özellikle de oksijene iyi yanıt vermeyen HPS'lu hastalarda tercih edilebilir. İnvaziv bir yöntem olduğundan nadir uygulanır, genellikle pulmoner embolizm, pulmoner hipertansiyon, direk arteriyovenöz anastomozlar gibi hipoksemisin diğer nedenlerini dışlamada ve hastanın embolizasyondan yarar görüp görmeyeceği konusunda bilgi vermede faydalıdır (26). HPS'lu 7 hastada yapılan çalışmada 3 tip anjiografik patern saptanmıştır. Tip 1 minimal paternde normal damarlar ile ince diffüz örümcek ağına benzeyen damarsal bozukluklar vardır, bu tipte şiddetli hipoksemi, ortodeaksi ve %100 oksijene iyi yanıt görülür. Tip 1 minimal patern diffüz süngerimsi görünüm ya da lekeli anjiografik görünümü olan tip 1 ileri paterne ilerleyebilir, bu tipte %100 oksijene yanıt azalmıştır. Tip 2 patern ise arteriyovenöz komunikasyonlarla ilişkilidir ve oksijen destegine yanıtı azdır. Bu çalışmanın sonucuna göre pulmoner anjiografi прогноз hakkında bilgi verebilir ama ru-



**Resim 2.** Intrakardiyak şant yada İPVD'lar varlığında partiküller pulmoner vasküler yatağı atlayarak beyin, böbrek, dalak, karaciğer gibi ekstrapulmoner alanlara geçerler.

tin uygulamaya geçirilmesi için ek kanıtlara gerek vardır (27). Resim 3'te pulmoner anjiografi ile saptanmış İPVD'lar görülmektedir.

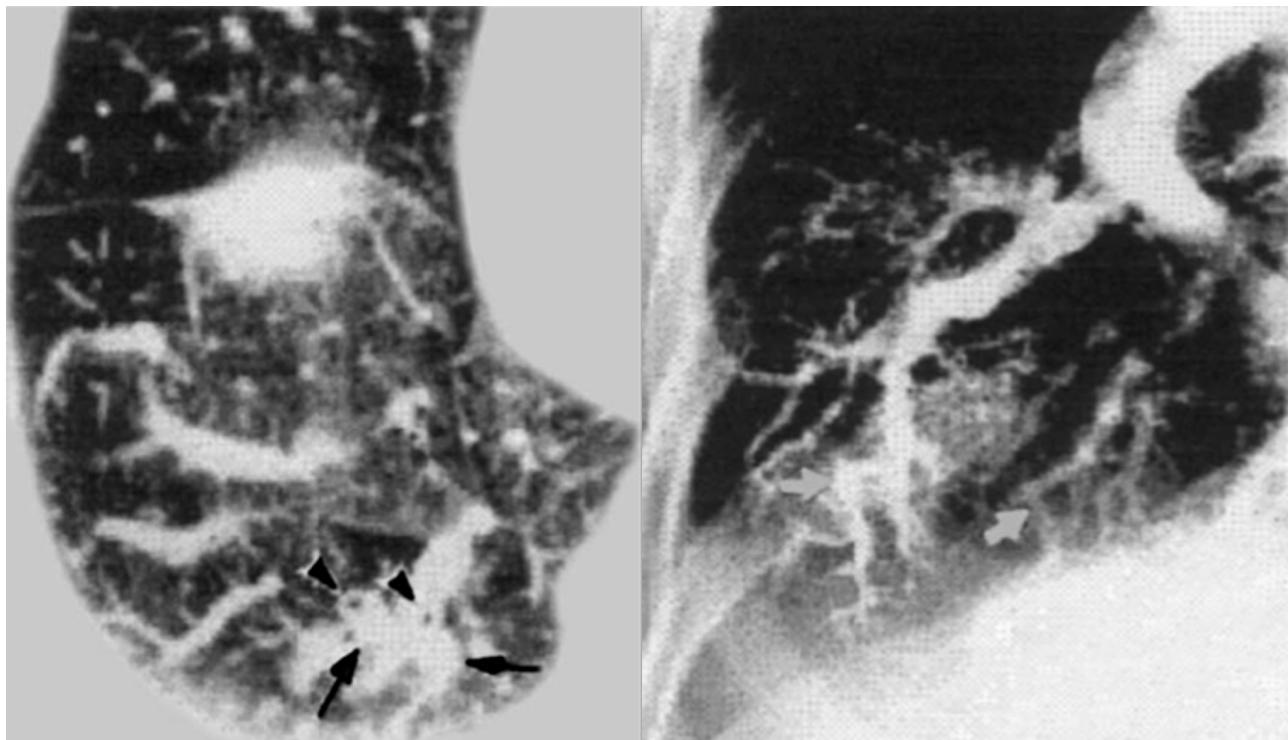
Bunların dışında tanıdan emin olunmayan hastalarda ek tanı yöntemleri olarak akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve solunum fonksiyon testleri kullanılabilir. Akciğer grafisinde HPS bulguları nadiren görülür, HRCT'de ise İPVD'ları destekleyen 2 karakteristik bulgu vardır; dilate periferal pulmoner damarlar ve pulmoner arterlerin bronşlara oranının artmasıdır (28). Solunum fonksiyon testindeki bozukluklar ise yaygındır ama spesifik değildir. Eşlik eden obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı yoksa hastalar genellikle normal ekspiratuvar akım hızına ve normal akciğer volümüne sahiptir ancak karbonmonoksit difüzyon kapasitesi hafiften şiddetliye varan oranlarda bozulmuştur. Yapılan bir çalışmada 18 HPS'lu hastanın 15'inde karbonmonoksit difüzyon kapasitesi beklenen altında saptanmıştır (29).

Hastalığın şiddetini gösteren henüz kabul gören bir sınıflama

olmasa da alveoloarteryel oksijen gradiyenti ve parsiyel oksijen basıncının değerlendirilmesi önerilmiştir (30). Bu sınıflama Tablo 2'de gösterilmektedir.

## HASTALIĞIN SEYRİ

Karaciğer hastalığına HPS'un eşlik etmesi kötü prognostik göstergedir. Gözlemsel bir çalışmanın sonucuna göre HPS'lu hastalarda mortalite %78 iken, şiddetli karaciğer hastalığı olan ama HPS'un eşlik etmediği kontrol grubunda mortalite %43 olarak saptanmıştır. HPS'lu hastalarda ortalama sağkalım süresi 24 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %23 iken, HPS'un eşlik etmediği hastalarda ortalama sağkalım 87 ay ve 5 yıllık yaşam oranı %63 bulunmuştur. HPS'lu hastalarda bu süre tıbbi koşullarla ve ileri yaşla beraber daha da kötüleşebilir (31). HPS'lu hastalarda ölüm nedeni multifaktöryeldir ve gastrointestinal kanama, hepatoselüler kanser, sepsise bağlı multiorGAN yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi karaciğer hastalığının komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Primer ölüm nedeninin progresif solunum yetmezliği olduğu vakalar nadirdir (32).



**Resim 3.** Pulmoner anjiografi ile saptanmış İPWD'lar gösterilmektedir.

## TEDAVİ

HPS'da kullanılan henüz etkili bir medikal tedavi yoktur, en çok önerilen, başarı şansı yüksek tedavi karaciğer transplantasyonudur. Oksijen desteği hipoksemik semptomları olan hastalarda sıkılıkla önerilen bir tedavidir. Medikal tedaviler NO ürünleri ve portal basıncın düşürülmesi hedeflenerek denenmiş tedavilerdir. Diyetle NO sentetazın substratı olan L-arginin kısıtlanmıştır ama uzun dönemde bir fayda sağlanamamıştır. Metilen mavisi guanilat siklaz inhibitörü olduğundan intravenöz olarak uygulanmıştır. Bir vakada inhale N-nitro-L-arginin uygulanmasıyla oksijenasyonda artış bildirilmiştir ama uzun dönemde N-nitro-L-arginin ve metilen mavisi uygulamaları amacına ulaşamamıştır (33). Terlipressin, somatostatin analogları, indometazin gibi siklooksigenaz inhibitörleri, almitrin bismesilat, antibiyotik tedavisi, beta blokörler, glukokortikoidler az yarar sağlamış ve oksijenasyonda sürekli iyileşme sağlayamamış medikal tedavilerdir. Birkaz vaka raporunda TIPS yerlestirmenin HPS'da düzelleme sağladığı bildirilmiştir ancak bununla ilgili klinik sonuçlar çeşitlidir ve rutin uygulama olarak önerilmez (34). Ek olarak TIPS hiperkinetik dolaşımı artırıp, pulmoner vazodilatasyon ve şantlara neden olarak hipoksemiyi artırma riskine sahiptir. "Plasma

**Tabelo 2.** HPS şiddetini gösteren sınıflama

Hafif: A-a O<sub>2</sub> gradiyenti > 15 mmHg, PaO<sub>2</sub> > 80 mmHg

Orta: A-a O<sub>2</sub> gradiyenti > 15 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 60-80 mmHg

Şiddetli: A-a O<sub>2</sub> gradiyenti > 15 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 50-60 mmHg

Çok şiddetli: A-a O<sub>2</sub> gradiyenti > 15 mmHg, PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg

exchange" tedavisi ve intrapulmoner dilate damarlara coil embolizasyonu denenmiş ama başarısız olmuş tedavilerdir. Günümüzde NO sentetaz inhibitörlerinden pentoksifilin ve bir antioksidan olan quercetin tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (35,36). Karaciğer transplantasyonu HPS'a bağlı kısıtlı hipoksemisi olan hastalarda endikedir. Şiddetli hipoksemi kontraendikasyon olarak düşünülmüş ama sonraki deneyimlerde karaciğer transplantasyonu yapılan bazı hastalarda şantlarda azalma ve oksijenasyonda çarpıcı bir şekilde düzelleme görülmüştür (37). Gözlemsel bir çalışmanın sonucuna göre karaciğer transplantasyonu yapılan HPS'lu hastaların surveyinde HPS'u olmayan ve transplantasyon yapılan hastalara göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. "AASLD" Guidelines'lar tüm HPS'lu hastaların karaciğer transplantasyonu yönünden değerlendirilmesini önermiştir (38).

## **SONUÇ**

HPS'lu hastalarda düzelme sağlayan tedaviler uzun dönem oksijen desteği ile karaciğer transplantasyonu olarak görülmektedir.

Uzun-dönem oksijen desteği HPS'lu hipoksemik hastaların semptomlarında düzelme sağlamıştır ancak bunlar yaşı ve hipoksemiyi indükleyen kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi alta yatan akciğer hastalığı olan hastalarla yapılan çalışmalar ve düzensiz klinik gözlemlerdir.

Karaciğer transplantasyonun HPS'lu hastalarda mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Karaciğer transplantasyonu yapılan HPS'lu hastalarda mortalite %21 olarak görülmekteyken, karaciğer transplantasyonu yapılmayan HPS'lu hastalarda mortalite %78 olarak gerçekleşmektedir. Karaciğer transplantasyonu yapılan HPS'lu hastalarda 5 yıllık yaşam oranı %76 olarak görülmüştür, bu oran HPS'lu olmayan karaciğer hastalarının 5 yıllık yaşam oranı ile anlamlı bir fark göstermemektedir.

Erken post-operatif dönemde, hastalar için en riskli dönemdir, bu dönemi atlatan hastalar düzelme eğilimindedir. Gözlemsel bir çalışmanın sonucuna göre transplantasyonu izleyen ilk 10 haftayı atlatan HPS'lu hastalar en az 1 yıllık yaşama oranına sahiptirler. Bu hastalarda mortaliteyi belirleyen risk faktörleri; preoperatif oda havasında arteriyel oksijen basıncının 50 mmHg'nin altında olması ve preoperatif şant fraksiyonunun %20'nin üzerinde olmasıdır (39).

Karaciğer transplantasyonu sonrası mortalitenin bir nedeni de, transplantasyon sonrası genellikle düzelen gaz değişim anomalileridir. Gözlemsel bir çalışmanın sonucuna göre transplantasyon öncesi ve sonrası kapsamlı bir kadiyopulmo-

ner değerlendirme yapılan 74 kronik karaciğer hastasının transplantasyon öncesi %50'sinin A-a oksijen gradiyenti 15 mmHg'nin üzerinde ve %22'sinin  $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ 'nın altında iken, transplantasyon sonrası A-a oksijen gradientinde azalma ve  $\text{PaO}_2$ 'de artış saptanmıştır, ama karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düzelme olmamıştır, bu da subklinik pulmoner vasküler değişikliklerin kalıcı olduğunu göstermiştir (40).

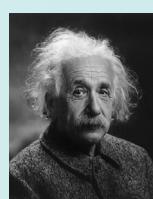
HPS'lu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası iyileşme süresi değişkendir. Bazı çalışmalara göre şant fraksiyonu ve hipoksemide günler içinde düzelme gözlemlenirken, bazılarında bu süre 2 ile 14 ay arasında değişmektedir (41). Bu süre değişikliğinin nedeni transplantasyon sonrası farklı zamanlarda bakılan oksijenasyon değerlendirilmesi olarak düşünülmüştür. Ayrıca hipoksemisin derecesinin intrapulmoner şantlara göre ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğuyla ilişkili olmasının kısmen de olsa bu süreyi kısalttığı düşünülmüştür. Süre değişikliğinde bir başka olası neden de ne kadar vasküler remodelling oluştuğudur. Bu görüş te gaz değişim bozukluklarının NO ilişkili vazodilatasyondan çok vasküler remodellingle ilişkili olduğu varsayımdan kaynaklanmaktadır (42).

Transplantasyon sonrası oksijenasyonda düzelmenin tahmin edilebilmesiyle ilgili çok az şey bilinmektedir ama bir çalışmaya göre makroagregre albumin ile yüksek şant fraksiyonu olan hastaların operasyon sonrası oksijenasyonunda iyileşmenin daha az olduğu saptanmıştır (43). Genel olarak hipoksemisi düzelmeyen hastalar HPS'un spontan rekurrensi, ya da pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından yeniden değerlendirilmelidir (44).

## **KAYNAKLAR**

1. Hooper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
2. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
3. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
4. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69-75.
5. Patel AN, Patel K, Mador MJ. Hepatopulmonary syndrome and liver sarcoidosis: a tale of two diseases. *South Med J*. 2009 Aug;102(8):844-7.
6. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: Prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate* 2011.
7. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-85.
8. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-14.
9. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin -1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am Physiol* 1999;277:G944-52.
10. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080-91.

11. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-5.
12. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Semin Liver Dis* 1993;13:414-22.
13. 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.
14. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, et al. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990;97:1165-70.
15. Seward JB, Hayes DL, Smith HC, et al. Platypnea-orthodeoxia: Clinical profile, diagnostic work-up, management and report of seven cases. *Mayo Clin Proc* 1984;59:221-31.
16. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42.
17. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989;10:593-616.
18. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-24.
19. Andrivet P, Cadranel 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.
20. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
21. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-91.
22. Chiang ST. Anomogram for venous shunt (Qs-Qt) calculation. *Thorax* 1968;23:565.
23. Naeije R, Melot C, Hallemand R, et al. Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis. *Semin Respir Med* 1985; 7:164.
24. Nemec JJ, Davison MB, Marwick TH, et al. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:79-83.
25. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:59-65.
26. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
27. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104:515.
28. Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:77-83.
29. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:42-8.
30. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:2378.
31. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: Natural history, treatment and outcomes. Uptodate 2011.
32. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
33. Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med* 2000;133:738-40.
34. Benítez C, Arrese M, Jorquera J, et al. Successful treatment of severe hepatopulmonary syndrome with a sequential use of TIPS placement and liver transplantation. *Ann Hepatol* 2009;8:71-4.
35. Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *J Nutr* 2009;139:1339-46.
36. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004;23:752-8.
37. Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, et al. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4:79S-83S.
38. Swanson KL. Should we screen for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates? *Liver Transpl* 2007;13:183-4.
39. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
40. Martínez-Pallí G, Gómez FP, Barberà JA, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006;12:5878-83.
41. Al-Hussaini A, Taylor RM, Samyn M, et al. Long-term outcome and management of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatr Transplant* 2010;14:276-82.
42. Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome: more than just a matter of tone? *Hepatology* 2006;43:912-4.
43. Gupta S, Castel H, Rao RV, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354-63.
44. Aucejo F, Miller C, Vogt D, et al. Pulmonary hypertension after liver transplantation in patients with antecedent hepatopulmonary syndrome: a report of 2 cases and review of the literature. *Liver Transpl* 2006;12:1278-82.



**Albert Einstein**  
**1879-1955**

*İnsan aklın sınırlarını zorlamadıkça hiçbir şeye erişemez.*