

Hepatopulmoner Sendrom

Deniz KÖKSAL¹, Aydın Şeref KÖKSAL², Dilek OĞUZ²

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü¹, Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü², Ankara

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda, karaciğer ve akciğeri birlikte tutabilen kistik fibrozis, α -1 antitripsin eksikliği, sarkoidoz gibi hastalıklar; pulmoner hipertansiyon, akut akciğer hasarı, restriktif veya obstrüktif akciğer hastalıkları, interstisyel fibrozis, pulmoner granülomlar, plevral effüzyon ve aralarında hepatopulmoner sendromun (HPS) da bulunduğu pulmoner gaz değişim anomalileri görülebilir. Hastaların %45'ine varan kesiminde arteriyel kan gazı anomalileri, %50'sine varan kısmında pulmoner fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir.

Bu derlemede, karaciğer hastalığı olan hastalarda görülen vasküler patolojilerin en sık nedeni olan HPS'den bahsedilecek, ayırıcı tanısı, klinik bulguları, patogenezi, teşhis ve tedavisi üzerinde durulacaktır.

TARİHÇE

İlk kez 1884 yılında Fluckiger adlı çalışmacı, muhtemelen sifilize bağlı sirozu olan bir hastada siyanoz ve parmaklarda çomaklaşma birlikteliğini bildirmiştir (1). 1935 yılında Snell hemoglobin desaturasyonu olan 3 karaciğer hastası tanımlamıştır (2). Daha sonra 1956 yılında Rydell ve Hoffbauer adlı çalışmacılar juvenil sirozu olan bir hastada hastalığın tanısından itibaren üç yıl içinde ilerleyici dispne ve oksijen desaturasyonu geliştiğini göstermişler ve tahmini şant hesaplaması yapmışlardır (3). Fluckiger ve Rydell tarafından tanımlanan vakalarda postmortem inceleme ile pulmoner vasküler dilatasyonlar gösterilmiştir. HPS terimi ilk olarak

1977 yılında Kennedy ve Kundson tarafından alkolik siroz komplikasyonları nedeniyle portokarval şant yapıldıktan 4 yıl sonra dispne ve hipoksemi gelişen bir hastada kullanılmıştır (4).

TANIM

HPS, karaciğer hastalığı, artmış alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadı ile karakterize bir klinik tablodur (5, 6). Başlangıçta HPS tanısı için intrinsik kardiyopulmoner hastalıkların ve hepatik hidrotoraksın ekarte edilmesi gerektiği düşünülmüşse de bugün HPS'nin diğer kardiyopulmoner hastalıklar ile birlikte görülebileceği bilinmektedir. İnsidansı %13 ile %47 arasında değişmektedir (7, 8).

KLİNİK BULGULAR

HPS'li hastalar sıklıkla karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulgular ile presente olurlar. Hastaların %80'inden fazlasında karaciğer hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar solunum sistemi ile ilişkili semptomlardan daha önce görülür. Bazı hastalarda pulmoner semptomlar karaciğer hastalığı bulgularından önce görülebilir. Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada 22 HPS'li hastanın %82'sinde öncelikli olarak karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulguların görüldüğü, solunum şikayetlerinin gelişmesi ile HPS tanısı konulana kadar geçen sürenin ortalama olarak $4,8 \pm 2,5$ yıl olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %18'inde başvuru semptomunun nefes darlığı olduğu ve karaciğer hastalığı tanısına ileri araştırmalar ile ulaşıldığı görülmüştür (9).

HPS, Child-Pugh A-C sirozda, non-sirotik portal hipertansiyonda, kronik grafit rejeksiyonunda ve fulminan hepatik yetmezlikte görülebilir (10). Başlangıçta sadece kriptojenik ve alkolik sirozlu hastalarda görüldüğü düşünülürse de, daha sonra kronik aktif hepatitte ve primer biliyer sirozda da görülebildiği anlaşılmıştır. Siroz etyolojileri arasında HPS gelişme riskini arttıran spesifik bir etyoloji yoktur. Non-sirotik portal hipertansiyonlu hastalarda da görülebilmesi sendromun gelişiminde portal hipertansiyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir. HPS ile protrombin zamanı, albumin, bilirubin ve karaciğer enzimleri gibi biyokimyasal testler, asit ve gastrointestinal kanama arasında ilişki bulunmamıştır (9). Bir yayında özefagus varisi ve spider nevi ile ilişki olduğu bildirilmiştir (11).

En sık görülen pulmoner semptom nefes darlığıdır. Nefes darlığı eforla veya hastanın ayağa kalkması ile belirginleşmektedir (platipne) (9, 12). Bir çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılmaya aşamasındaki 112 sirozlu hastanın %72'sinin nefes darlığı olduğu fakat bu hastaların çoğunun arteriyel oksijen basınçlarının normal olup, HPS'lerinin olmadığı bildirilmiştir (13). Öte yandan HPS'li olan hastaların %95'inden fazlasında nefes darlığının bulunduğu, nefes darlığının HPS varlığı için oldukça duyarlı fakat özgünlüğü düşük bir semptom olduğu sonucuna varılmıştır.

Fizik muayene bulguları arasında en çarpıcı bulgular parmaklarda çomaklaşma, siyanoz ve spider nevidir. Solunum sistemi muayenesi sıklıkla normaldir. 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. Çomaklaşma ve siyanozun HPS için spesifik olduğu, spider nevinin ise faydalı bir klinik belirleyici olmadığı sonucuna varılmıştır (13). Diğer bir çalışmada ise spider nevisi olan hastalarda sistemik ve pulmoner vazodilatasyonun daha fazla olduğu bu yüzden spider nevinin intrapulmoner vasküler dilatasyonun kutanöz belirleyicisi olabileceği sonucuna varılmıştır (14). Benzer şekilde diğer bir çalışmada siroz ve hipoksemisi olan 9 hastanın 7'sinde spider nevi görülmüştür (15).

Hastaların %80'inden fazlasında, ayağa kalkma ile parsiyel arteriyel oksijen basıncında (PaO_2) 3 mm Hg veya daha fazla düşme olarak tanımlanan ortodeoksi görülür (16). Başvuru anındaki hipokseminin düzeyi altta yatan hastalık veya sirozun Child-Pugh skoru ile ilişkili değildir. Ortodeoksi dışında al-

veoler hiperventilasyon ve hipokapni, sistemik vazodilatasyon ve kardiyak atımda artma ile karakterize hiperdinamik dolaşım görülür. Hipoksemiye bağlı olarak eritrositöz görülebilir. HPS'li hastaların hematokrit değerleri benzer düzeyde ilerlemiş karaciğer hastalığı olan ancak HPS'si olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Solunum fonksiyon testlerinde, ekspiratuvar akım hızları ve akciğer hacimleri normal veya azalmış olabilirken, karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalmıştır. Akciğer grafisinde akciğer hacimlerinde azalma (%57), plevral efüzyon (%19,3), interstisyel (%13,8) ve pulmoner vasküler gölgelerde belirginleşme (%3,7) görülebilir (8). Alt zonlardaki interstisyel ve pulmoner damar gölgelerinde belirginleşme HPS için karakteristiktir.

Krowka ve arkadaşlarının Mayo Klinikte yaptıkları bir çalışmada HPS tanısı alan hastaların teşhisten sonra ortalama 2,5 yıl yaşadıkları bildirilmiştir. Gastrointestinal kanama, sepsis ve böbrek yetmezliği ana ölüm nedenleri olarak bildirilmiştir (9).

PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

HPS'de temel patoloji pulmoner vasküler sistemdedir. Yapılan patolojik çalışmalar iki tip vasküler patolojinin varlığını göstermiştir (5, 17):

Tip 1 vasküler patoloji: Prekapiller ve/veya kapiller vasküler dilatasyondur. Normalde 8-15 μ m olan pulmoner prekapiller ve kapillerlerin çapı, HPS'de 500 μ m'ye kadar genişleyebilmektedir (18). Pulmoner kapillerlerdeki genişlemeler neticesinde alveolün yakınındaki kan oksijenlenebilirken (19), dilate damarın ortasından geçen kan oksijenlenemez. Bunun nedeni oksijenin genişlemiş olan damarın ortasına kadar difüze olup hemoglobine bağlanamamasıdır. Bu hastalar oksijen tedavisinden fayda görmektedir.

Tip 2 vasküler patoloji: Direkt arteriyo-venöz anastomik şantlardır. Akciğerin plevral yüzünde pulmoner arter ve venler arasında direkt vasküler komünikasyonlar görülebilir (20, 21). Bu hastalarda gerçek şantlaşmalar nedeniyle oksijen verilmesine rağmen hipoksemi çok fazla düzelmez. HPS'li bir hastaya %100 oksijen verildiğinde PaO_2 200 mm Hg'nin üzerine çıkıyorsa tip 1 vasküler patoloji olduğu, %100 oksijen verilmesine rağmen arteriyel PaO_2 150-200 mm Hg'nin üzerine çıkamıyorsa tip 2 vasküler patoloji olduğu düşünülür.

HPS'li hastalarda görülen bu vasküler patolojiler daha çok akciğerlerin bazal kısımlarında görülmektedir. Hastalar yatar pozisyondayken ayağa kalktıkları zaman yer çekiminin de etkisiyle kan akciğer bazallerine yönelir. Dilate olan damarlardan ve direkt anatomik şantlardan kan akımının artması neticesinde sağdan sola şant oluşarak hipoksemi kötüleşir (ortodeoksi). Hipokseminin diğer bir nedeni de yine akciğer bazallerinde artan kan akımı nedeniyle ortaya çıkan ventilasyon ve perfüzyon uyumsuzluğudur. Normalde daha iyi ventile olan akciğer apekslerine gitmesi gereken kan daha az ventile olan akciğer bazallerine yönelmiştir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığındaki hiperdinamik dolaşım ve düşük pulmoner vasküler rezistans, kanın akciğerden hızla geçmesine ve sonuç olarak yeterince oksijenlenememiş kanın sistemik dolaşıma katılmasına neden olmaktadır.

İNTRAPULMONER VASKÜLER DİLATASYONLARIN NEDENLERİ

HPS'de intrapulmoner vazodilatasyonun patogenezini henüz açıklığa kavuşmuş değildir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda akciğerlerde nitrik oksit üretiminin arttığı bulunmuştur (22, 23). Fakat pulmoner nitrik oksit üretiminin nasıl tetiklendiği, portal hipertansiyon, hiperdinamik dolaşım ve karaciğer hasarı ile ilişkisi ve neden sadece sirozlu hastaların %8-15'inde görüldüğü bilinmemektedir.

HPS'de intrapulmoner vazodilatasyonun mekanizmasını araştırmak için ortak safra kanalı bağlanmış rat ile oluşturulan bir hayvan modeli geliştirilmiştir. İlk çalışmalarda pulmoner eykosanoid üretimindeki değişikliklerin ve intravasküler makrofajların pulmoner vasküler değişiklikleri tetiklediği bildirilmiştir (24, 25). Daha sonra yapılan çalışmalarda pulmoner mikrodolaşımda nitrik oksit sentezinin endotelial formunun arttığı ve nitrik oksit aktivitesinde artışa yol açarak vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir (26, 27). Karaciğer hasarının intrapulmoner vazodilatasyon üzerindeki rolünü araştıran çalışmalarda ortak safra kanalı bağlanan hayvanların karaciğerinde endotelin-1 düzeylerinin arttığı ve endotelin-1'in pulmoner vasküler endotel hücre kültüründe endotelial nitrik oksit üretimini direkt olarak uyarabildiği gösterilmiştir (28, 29).

HPS'deki vasküler değişikliklerin patogenezinde nitrik oksit ve endotelin-1'in dışında endotoksin, tümör nekrozis faktör α , somatostatın analogu (oktreotid), glukagon, prostasiklin, angiotensin-2, vazoaaktif intestinal peptid, kalsitonin, substans P,

atrial natriüretik faktör, platelet-activating factor gibi diğer mediyatörlerin de rol oynayabileceği düşünülmüşse de, bu mediyatörlerin hiçbirisi ile vasküler dilatasyon arasında net bir ilişki bulunamamıştır (30-35). Son olarak HPS'li hastalarda hipoksiye pulmoner vasokonstriksiyon yanıtının körelendiğinden bahsedilmekte olup, bunun patogenezinde nitrik oksit aracılığı ile vasküler sistemin angiotensin II'ye yanıtının bozulması sorumlu tutulmaktadır (36).

TEŞHİS

HPS tanısı arteriyel desaturasyonun ve intrapulmoner vasküler dilatasyonun gösterilmesi ile konur. Kronik karaciğer hastalığında hafif hipoksemi sık bir bulgu olup hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (37). Şiddetli hipoksemi ($paO_2 < 60$ mmHg) ise tek başına sirozda daha az sıklıkta görülmekte olup genellikle eşlik eden kardiyopulmoner hastalık varlığında görülür. Hipoksemiye neden olacak akciğer hastalığı olmayan karaciğer hastasında şiddetli hipoksemi varlığı HPS şüphesi doğurur.

HPS'li hastanın tanısında arteriyel desaturasyonun gösterilmesi için arteriyel kan gazı incelemeleri, intrapulmoner vasküler dilatasyonun gösterilmesinde ise kontrast ekokardiyografi, akciğer perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner angiografi kullanılabilir.

A. Arter kan gazı incelemeleri: Arteriyel kan gazı incelemesinde PaO_2 'nin 70 mmHg'nin altında olması hipoksemi olarak tanımlanır. Kan gazının ayakta alınması arteriyel desaturasyonun gösterilme şansını artırır. İlerlemiş karaciğer hastalığında solunum hızının artmasına bağlı olarak hipokapni görülür. Bu yüzden parsiyel karbondioksit basıncını da göz önüne alan alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti $[P(A-a)O_2]$, gaz değişim anomalisinin varlığının değerlendirilmesinde arteriyel PaO_2 'ye göre daha sağlıklı bir göstergedir. $P(A-a)O_2$, şu şekilde hesaplanır:

$$P(A-a)O_2 = \text{Alveoldeki parsiyel } O_2 \text{ basıncı (} PAO_2 \text{)} - \text{Arteriyel parsiyel } O_2 \text{ basıncı (} PaO_2 \text{)}$$

$$PAO_2 = \text{İnspire edilen havadaki oksijen basıncı (} P_I O_2 \text{)} - (\text{Arteriyel parsiyel } CO_2 \text{ basıncı} / 0,8)$$

$$P_I O_2 = (\text{Atmosfer basıncı} - \text{atmosfer havasındaki su buharı basıncı}) \times \text{solunan havanın } O_2 \text{ fraksiyonu (} F_I O_2 \text{)}$$

$$= (760 - 47) \times 0,21$$

$$= 149 \text{ mmHg}$$

* Deniz seviyesinde atmosfer basıncı formüle konulmuştur. Rakım arttıkça atmosfer basıncı düşecektir. Örneğin Ankara için atmosfer basıncı 716 mmHg'dır.

Sonuç olarak deniz seviyesinde oda havası soluyan bir kişide $P(A-a)O_2$,

$[149 - (PaCO_2 / 0,8)] - PaO_2$ formülü ile hesaplanır.

HPS ile ilgili çalışmaların bir kısmında alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinin üst sınırı 20 mmHg olarak alınmıştır. Bu yaklaşım erken HPS teşhisi konma potansiyelini arttırırsa da $P(A-a)O_2$ 'nin üst sınırının yaş ile değiştiğinin bilinmesi oldukça önemlidir.

Yaşa göre beklenen $P(A-a)O_2 = 10 + 0,43 (\text{yaş} - 20)$ formülü ile hesaplanır.

%100'lük oksijen solunmasından sonra yapılan kan gazı tayini ile gaz değişim bölgelerindeki mikrovasküler dilatasyonlarla karakterize fonksiyonel şantlar ile gaz değişim alanlarının dışında yer alan anatomik şantlar ayırdedilebilmektedir.

Pulse oksimetre oksijen satürasyonu hakkında bilgi veren ve hipoksemi için tarama amaçlı kullanılabilen noninvazif bir methodur. İkiyüzyedi karaciğer transplantasyonu adayı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada %97 ve altındaki pulse oksimetri değerlerinin hafif hipoksemiye ($paO_2 < 70$) tespit etmede %96 sensitivitesinin, %76 spesifitesinin olduğu bildirilmiştir (38).

B. Kontrast ekokardiografi: İntrapulmoner vasküler dilatasyonun gösterilmesinde en sık kullanılan tetkik transtorasik kontrast ekokardiografidir. Serum fizyolojinin çalkalanmasıyla 60-90µm çapında mikrokabarcıklar oluşturulur ve periferik venden verilir. Kabarcıkların en az 3 kalp atımından sonra kalbin sol tarafında görülmesi intrapulmoner vasküler dilatasyonun bulgusudur. Kabarcıkların periferik venden verildikten hemen sonra, 3 atım içinde kalbin sol tarafında görülmesi ise intrakardiyak şanta işaret eder. Transözofageal kontrast ekokardiografi kalbin görüntülenmesini arttırdığı için transtorasik ekokardiografiye göre intrapulmoner vazodilatasyonun saptanmasında daha duyarlıdır ve transtorasik ekokardiografi ile gözden kaçan erken HPS'leri teşhis edebilir (39). Hipoksemik HPS'li hastalarda ise transtorasik ekokardiografiye daha üstün olduğunu gösteren bir çalışma yoktur. Plevral efüzyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden akciğer hastalığı olan hastalarda pozitif ekokardiografi hipoksemisinin akciğer hastalığına bağlı gelişmiş olma ihtimali de olduğu için HPS tanısı konulmasında yeterli değildir.

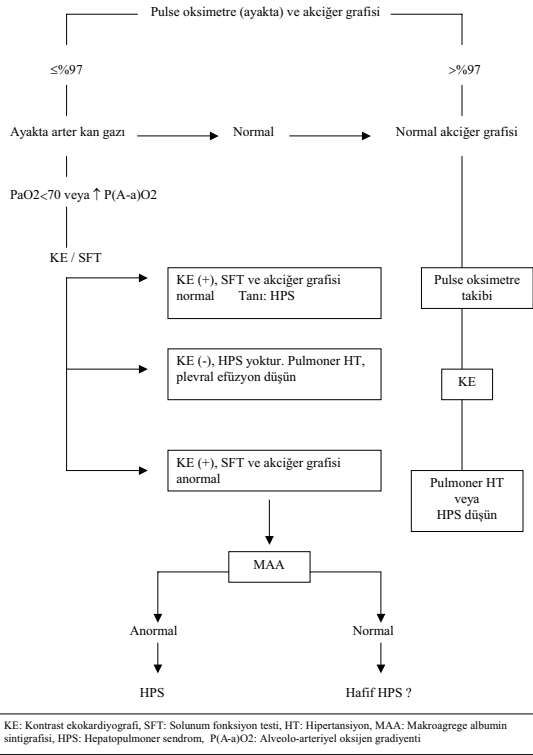
C. Akciğer perfüzyon sintigrafisi: İntrapulmoner dilatasyonun gösterilmesinde kullanılan diğer bir methodda teknisyum işaretli makroagrega albumin kullanılarak yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisidir. Bu methodda çapı 20 µm olan makroagrega albumin periferik venden enjekte edilir. Normalde pulmoner kapillerlerin çapları 8-15 µm olduğu için albuminin akciğerden geçmesi beklenmez. Beyin ve böbreklerden radyoaktif sinyaller alınması sağdan sola şantın olduğunu gösterir. Ekokardiografiye göre avantajlı ve dezavantajlı yönleri vardır. Önemli bir avantajı eşlik eden akciğer hastalığı varlığında da HPS için spesifik olmasıdır. Ayrıca intrapulmoner şantı kantifiye edebilir. Dezavantajları ise, intrapulmoner dilatasyonun saptanmasında kontrast ekokardiografiye göre daha az duyarlı olması, kalp fonksiyonları, intrakardiyak şant ve pulmoner arter basıncı hakkında bilgi verememesi sayılabilir. İntrakardiyak şant ile intrapulmoner şantı da ayırdedemez. Bu nedenlerle HPS taramasında kullanılması uygun değildir.

D. Pulmoner anjiyografi: Pulmoner anjiyografi intrapulmoner dilatasyonun tespitinde kullanılan invazif bir yöntemdir. İki tip bulgu görülür: Tip 1 vasküler patolojide arteriyel safhada pulmoner damarlarda diffüz 'sünger' benzeri görünüm, tip 2 patolojide küçük arterio-venöz kommunikasyonlar görülür. Angiografi %100 oksijene yanıtı kötü olan ($paO_2 < 150$ mmHg) tip 2 vasküler patolojili hastalarda embolizasyon için kullanılabilir (40).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin akciğerdeki dilate pulmoner damarları gösterebildiğini ve dilatasyonunun derecesi ile gaz değişim anomalisi arasında korelasyon olduğunu bildirilmiştir (41). Şekil 1'de sirozlu hastalarda pulmoner disfonksiyonun araştırılmasında ve HPS teşhisinde kullanılacak bir algoritma görülmektedir.

TEDAVİ

HPS'li hastalardaki hipoksemi başlangıçta nazal kanül aracılığı ile verilen dakikada 2-4 litrelik oksijen ile düzeltilebilirken daha sonra oksijen gereksiniminin artması ile transtrakeal oksijen desteği gerekebilir. İlaç tedavisi olarak vazodilatör antagonistleri ve pulmoner damarlar üzerinde konstrüksiyon etkisi olan değişik ajanlar denenmişse de günümüzde halen etkinliği konusunda hem fikir olmayan klasik bir tedavi mevcut değildir.



Şekil 1. Sirozlu hastalarda pulmoner patolojinin araştırılması

a. Somatostatın analogu (oktreotid): Salem ve arkadaşları tarafından bildirilen bir vakada subkutan yolla oktreotid verilen bir hastanın intrapulmoner arteriyo-venöz şantının gerilediği ve hastanın transplantasyon yapılmasına uygun duruma geldiği bildirilmiştir (42). Oktreotid ile ilgili olarak daha sonra yapılan çalışmalarda ise Schwartz ve arkadaşları 3 hastada Krowka ve arkadaşları 7 hastada düzelme olmadığını bildirmişlerdir (9, 43).

b. Almitrine bismesylate: Almitrine kronik obstrüktif akciğer hastalarında hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu arttıran bir ilaçtır. HPS'li hastalarda ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu gidermek amaçlı sınırlı sayıda denenmiştir. Krowka ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada günde iki defa 50-100 mg dozlarında almitrine verilen 5 hastanın 4'ünde oksijen düzeylerinde değişiklik görülmez iken 1 hastada ayakta iken PaO₂'de 10 mmHg'lik bir düzelme gözlenmiştir (19). Daha sonra yapılan bir çalışmada da almitrine bismesylate verilen 6 HPS'li hastanın PaO₂ değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir (44).

c. Prostaglandin inhibitörleri: Prostaglandin inhibitörleri ile yapılan ilk çalışmada Shijo ve arkadaşları

n bir hastaya 30 dakika içinde intravenöz yoldan prostaglandin F2a verip takip eden 6 gün boyunca oral indometazin vermişlerdir. Oksijenizasyonda hafif bir düzelme (44'den 50 mmHg'ye) ve alveolo-arteriyel gradiyentte hafif bir düşme (81'den 76'ya) gözlemişlerdir (45). Altı HPS'li hastaya 50 mg intravenöz İndometazin verilen bir çalışmada ise oksijen değerlerinde düzelme gözlenmemiştir (46).

d. Kemoterapi ve kortikosteroidler: Cadranel ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir vakada angioimmünoblastik lenfadenopatisi ve non-sirotik karaciğer hastalığı (nodüler rejeneratif hiperplazi) olan bir hastaya 12 ay süre ile siklofosamid ve kortikosteroid verildiğinde başlangıçtaki şiddetli hipokseminin (PaO₂=40 mmHg) ve bozuk olan ventilasyon perfüzyon oranının düzeldiği bildirilmiştir (47).

e. Sarımsak: Bir çalışmada en az altı ay süre ile sarımsak tozu verilen 15 HPS hastasının 6'sında pO₂'de 10 mmHg'nin üzerinde düzelme ve bir hastada pO₂'nin 46 mm Hg'den 80 mm Hg'ye çıktığı gözlenmiştir (48). Bu konuda randomize, plasebo kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

f. Sempatomimetikler ve β-adrenerjik blokerler: İsoproterenol ve fenilefrin gibi sempatomimetikler ve aminofilin ile ilgili vaka takdimlerinde bu ajanların oksijenizasyonda düzelme sağlayamadığı bildirilmiştir (49). β-adrenerjik blokerler kardiyak atım hacminde azalma yapmalarına rağmen arteriyel oksijenizasyon üzerinde etkili değildirler (50).

g. Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TİPS): Üç vaka takdiminde TİPS'in HPS'li hastalardaki gaz değişim anomalilerini düzelttiği öne sürülmüştür. Fakat bu çalışmaların birisinde takip süresinin kısa olması ve diğerinde hastada aynı zamanda TİPS'den fayda görebilecek hepatik hidrotoraks bulunması bu vakalarda TİPS'in rolü hakkında fikir edinmemizi engellemektedir (51, 52). Üçüncü vakada TİPS'den 6 ay sonra arteriyel oksijenizasyonda 20 mmHg'lik bir düzelme bildirilmişse de sintigrafik çalışmada intrapulmoner şantın devam ettiği görülmüştür. Arteriyel oksijenizasyondaki düzelmenin, kardiyak atım hacmindeki artışa bağlı olarak, pulmoner kan akımının normal ventilasyon perfüzyon oranı olan alanlara redistribüsyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (53). Fonksiyone TİPS'i olan iki vakada HPS geliştiği bildirilmiştir (54). Bütün bu bilgilerin ışığında TİPS'in HPS tedavisindeki yeri konusunda karar verebilmek klinik çalışmalara ihtiyaç olduğuna karar verilmiştir.

h. Karaciğer nakli: Karaciğer nakli yapılan ilk HPS'li hastaların sonuçları ümit verici olmayıp hi-

pokseminin nakil sonrası dönemde de devam ettiği bildirilmiştir (55). Bu yüzden 1988 yılına kadar şiddetli hipoksemi karaciğer nakli için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir (56). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda karaciğer nakli sonrasında hem oksijenizasyonda düzelme olduğu hem de şantın geri döndüğü bildirilmiştir (57-59). Nakil sonrasında HPS'nin geri dönme yüzdesi için değişik serilerde değişik rakamlar verilmektedir. Geri dönüşümü predikte etmek günümüz şartlarında mümkün değilse de teorik olarak karaciğer nakli sonrasında oksijenizasyonun düzelme şansı Tip 1 HPS'de Tip 2 HPS'ye göre daha fazladır. Arteriyel hi-

pokseminin düzelmesi için geçen süre değişken olup 1 yıldan uzun sürebilmektedir.

i. Vasküler embolizasyon: Felt ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 5 hafta içinde üç defa yavaş yavaş halka ile embolizasyon uygulanan bir hastada Pa-O₂'nin 38 mmHg'den 53 mmHg'ye yükseldiği bildirilmiştir (60). Bu konuda yapılan diğer çalışmalar da göz önüne alındığında embolizasyonun Tip 1 hastalarda etkisinin sınırlı olduğu ve özellikle hipoksemik olup %100 oksijene yanıtı kötü olan veya karaciğer nakline yanıtız Tip 2 hastalarda daha başarılı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlagelformigen Finger und Phalanger ohne chronische Veranderungen an den Lungen oder am Herzen. Wien Med Wochenschr 1884; 34: 1457.
2. Snell AM. The effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood: changes in the serum proteins: reduction in the serum proteins; reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. Ann Intern Med 1935; 9: 690-711.
3. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956; 21: 450-60.
4. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 1977; 72: 305-9.
5. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. Hepatology 1997; 25: 1282-4.
6. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: A pulmonary vascular complication of liver disease. Clin Chest Med 1996; 17: 35-48.
7. 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: 516-9.
8. 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.
9. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993; 104: 515-21.
10. 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.
11. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Rodriguez-Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. J Hepatol 1990; 10: 251-7.
12. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodore J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular shunts. N Engl J Med 1976; 294: 941-3.
13. 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.
14. Robin ED, Horn B, Goris ML, et al. Detection, quantitation, and pathophysiology of lung spiders. Trans Assoc Am Physicians 1975; 88: 202-16.
15. Andrivet P, Cadranet J, Housset B, et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacine. Chest 1993; 103: 500-7.
16. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. Semin Liver Dis 1993; 13: 414-22.
17. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 1998; 11: 1153-66.
18. Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, et al. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. Clin Sci 1969; 37: 803-14.
19. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease. Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. Mayo Clin Proc; 1987; 62: 164-73.
20. Giampalmo A. The arteriovenous angiomatosis of lungs with hypoxemia. Acta Med Scand 1950; 248: 1-67.
21. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathological changes in the lung vasculature in chronic liver disease. Clin Chest Med 1996; 17: 1-13.
22. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. Eur Respir J 1995; 8: 1883-85.

23. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26: 842-47.
24. Chang SW, Ohara N. Increased pulmonary vascular permeability in rats with biliary cirrhosis: role of thromboxane A₂. *Am J Physiol* 1992; 264: 245-52.
25. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J Clin Invest* 1994; 94: 2009-19.
26. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and the hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1997; 272: 779-84.
27. 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.
28. 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: 571-78.
29. 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.
30. King PD, Rumbaut R, Sanchez C. Pulmonary manifestations of chronic liver disease. *Dig Dis* 1996; 14: 73-82.
31. Panos RJ, Baker SK. Mediators, cytokines, and growth factors in liver-lung interactions. *Clin Chest Med* 1996; 17: 151-69.
32. Song JY, Choi JY, Ko JT, et al. Long-term aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* 1996; 97: 917-20.
33. Ebeid AM, Escourrou J, Soeters PB, et al. Hepatic inactivation of vasoactive intestinal peptide in man and dog. *Ann Surg* 1978; 188: 28-33
34. 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.
35. 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.
36. Castro A, Jimenez W, Claria J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993; 18: 367-72.
37. Furukawa T, Hara N, Yasumoto K, et al. Arterial hypoxemia in patients with hepatic cirrhosis. *Am J Med Sci* 1984; 287: 10-13.
38. Abrams GA, Fallon MB, Nail C, et al. Van Leeuwen DJ, Eckhoff DE, Bynon SJ, et al. Pulse oximetry: utility in detecting arterial hypoxemia in subjects with cirrhosis (Abstract). *Hepatology* 1999; 30 (Suppl): 435A.
39. Aller R, Moya JL, Moreira V, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243-48.
40. 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.
41. Lee KN, Lee HJ, Shin WW, et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549-53.
42. Salem O, Dindzans V, Freeman J, et al. Liver transplantation following preoperative closure of intrapulmonary shunts (abstract). *Hepatology* 1989; 10: 569.
43. Schwartz SM, Pound DC. Hepatopulmonary syndrome: failure of response to somatostatin analogue (abstract). *Gastroenterology* 1992; 102 (Pt2): A882.
44. Nakos G, Evrenoğlu D, Vassilakis N, et al. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993; 87: 93-8.
45. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, et al. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* 1991; 99: 1027-29.
46. Andrivet P, Cadranet J, Housset P, et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency: effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-7.
47. Cadranet JL, Milleron BJ, Cadranet J-F, et al. Severe hypoxemia-associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 526-27.
48. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with allium sativum L. (garlic): a pilot study. *J Clin Gastro* 1998; 27: 232-35.
49. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, et al. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977; 63: 746-54.
50. Agusti AGN, Roca J, Bosch J, et al. Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 306-10.
51. Reigler JL, Lang KA, Johnson SP, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978-83.
52. Selim KM, Akrididias EA, Zuckerman E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 109: 978-83.

-
53. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995; 23: 102-5.
54. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, et al. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 728-31.
55. Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, et al. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4 (1 Suppl): 79S-83S.
56. Maddrey WC, Van Thiel Dh. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988; 8: 948-59.
57. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome : effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17: 115-23.
58. Silverman A, Cooper MD, Moller JH, et al. Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J Pediatr* 1968; 72: 70-8.
59. Levin DP, Pison CF, Brandt M, et al. Reversibility of intrapulmonary shunting in cirrhosis after liver transplantation demonstrated by perfusion lung scan. *J Nucl Med* 1991; 32: 862-64.
60. Felt RW, Kozak BE, Rosch J, et al. Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated with coil-spring embolization. *Chest* 1987; 91: 920-22.