



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİROZLU HASTALARDA HEPATOPULMONER
SENDROM SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin Sancar BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Macit Ümran SANDIKÇI

ADANA - 2008

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında desteğini ve tecrübesini benden esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr.Macit Ümran SANDIKÇI' ya,

Tezimin oluşma aşamasında ve devamında büyük emekleri olan saygıdeğer Prof.Dr. Salih ÇOLAKOĞLU' na, dahiliye eğitimim boyunca her türlü olanakları sağlayan, hekimlik mesleğinin en güzel yanlarını hissettiren başta Dahiliye ABD başkanı Prof.Dr. Hikmet AKKIZ olmak üzere tüm Dahiliye ABD' nin değerli Öğretim Üyelerine, Pek çok şeyi paylaştığım değerli Asistan arkadaşlarıma,

Bulduğum noktaya gelmemde yaşam onuruyla yanımda olan Babama, hayatımın her anını güzelleştiren, değiştiren, her şeyiyle yanımda olan sevgili eşime, desteklerini hiç esirgemeyen sevgili Aileme

Teşekkür ederim.

Hüseyin Sancar BOZKURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT- KEYWORDS	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer sirozu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik	8
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Prognoz	10
2.1.7. Tedavi	10
2.1.8. Komplikasyonlar	11
2.2. Hepatopulmoner Sendrom	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Patofizyoloji	18
2.2.3. Klinik belirtiler ve Tanı	24
2.2.4. Tedavi	28
2.2.5. Ayırıcı Tanı	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1 Hepatopulmoner sendromun tanısal kriteri	31
3.2 Çalışmanın yapılışı	34
3.3 İstatiksel analizler	35
4. BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1: Sirozlu hastaların etyolojik sınıflaması	5
Tablo-2: Child skorlaması	10
Tablo-3: Hepatopulmoner sendrom için tanı kriterleri	16
Tablo-4: Hepatopulmoner sendrom şiddetinin derecelendirilmesi	17
Tablo-5: Karaciğer hastalığının klinik durumu	32
Tablo-6: Karaciğer hastalığının fonksiyonel durumu	33
Tablo-7: Hastaların demografik özellikleri	36
Tablo-8: Hastaların siroz etyolojileri	37
Tablo-9: Hastaların Child-Pugh skorlamasına göre dağılımları	37
Tablo-10: Kronik karaciğer hastalarının fonksiyonel durumlara göre dağılımları	38
Tablo-11: Kronik karaciğer hastalarının klinik evrelere göre dağılımları	38
Tablo-12: Çalışmaya dahil edilen hastalarda hepatopulmoner sendrom sıklığı	38
Tablo-13: Ortodeoksisi saptanan hastaların kontrast ekokardiyografi ile değerlendirilmesi	39
Tablo-14: Oturur pozisyonundaki Pa 02 değerleri	40
Tablo-15: Pulse oksimetre ile oturur pozisyonundaki Sa 02 değerleri	41
Tablo 16 : Hepatopulmoner sendromlu hastaların yaş ile ilişkisinin istatistiği	42

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1: Karaciğer sirozundaki yapısal değişiklikler	7
Şekil-2: Hepatopulmoner sendromdaki moleküler değişiklikler	21
Şekil-3: Hepatopulmoner sendromda oksijene yanıt için öne sürülen mekanizma	22
Şekil-4: Hepatopulmoner sendromdaki kapiller şant ve dilatasyon	23
Şekil-5: Hepatopulmoner sendromun tarama ve terapotik kararları	27

KISALTMA LİSTESİ

ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Glutamat –oksalasetat transaminaz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CO:	Karbonmonoksit
DLCO:	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
ETA:	Endotelin reseptörü A
ETB:	Endotelin reseptörü B
HRCT:	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
HPS:	Hepatopulmoner sendrom
IPVD:	Intrapulmoner vasküler dilatasyon
KE-TTE:	Transtoraksik kontrast ekokardiyografi
KE-TEE:	Transözofageal kontrast ekokardiyografi
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT:	Karaciğer transplantasyonu
L-NAME:	Ng-nitro-L-arjinin metil ester
MELD:	Son ever karaciğer hastalığı modeli skorlama sistemi
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
NSAİİ:	Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar
OSKL:	Ortak safra kanalı ligasyonu
PaO₂:	Arteriyel oksijen basıncı
PA-a,O₂:	Alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı
PaCO₂:	Arteriyel karbondioksit basıncı
PAH:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PPHT:	Portopulmoner hipertansiyon
PVD:	Pulmoner vasküler direnç
SaO₂:	Arteriyel oksijen saturasyonu
SFT:	Solunum fonksiyon testi
99mTcMAA:	Teknesyum 99m işaretli makroaggrated albumin sintigrafi
TNF:	Tümör nekroz faktör
TIPS:	Transjuguler intrahepatik porto sistemik şant
Xe¹³³:	Radyoaktif Xenon
USG:	Ultrasonografi
V/Q:	Ventilasyon –perfüzyon

ÖZET

Sirozlu Hastalarda Hepatopulmoner Sendrom Sıklığının Araştırılması

Amaç: Ortodeoksisi olan sirozlu hastalarda transtorasik kontrast ekokardiyografi ile saptanan ve sirozun bir komplikasyonu olan hepatopulmoner sendromun sıklığının araştırılması.

Gereç ve Yöntemler : Çalışmaya 95 karaciğer siroz hastası (67/28 E/K) alındı. Hastaların yaş ortalaması $52,28 \pm 12,0$ idi. Hastaların kronik karaciğer hastalıklarının fonksiyonel, klinik evreleri ve etyolojik sınıflamaları yapıldı. Arteriyel kan gazı ve portabl pulse oksimetre ile hastaların yatar ve oturur pozisyonundaki oksijenasyon durumları değerlendirildi. Uygun hastalara nazal kanülden oksijen verilerek yanıt değerlendirildi. Oturur durumda hipoksemisi olan hastalarda ($Pa, O_2 < 85$ mmHg, $Sa, O_2 < \%97$) transtorasik kontrast ekokardiyografi ile hepatopulmoner sendrom sıklığı araştırıldı. Hepatopulmoner sendrom şiddetini ve evresini değerlendirmek için hastalara teknesyum 99m ile işaretli makroagregated albumin ile akciğer perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi yapıldı. Hepatopulmoner sendroma eşlik edebilecek diğer komorbid durumlar için akciğerin yüksek çözünürlüklü tomografisi çekildi. Sonuçların değerlendirilmesi için veriler SPSS 16 paket programına aktarıldı.

Bulgular : Çalışmaya dahil edilen 95 sirozlu hastada oturur pozisyonda hipoksemi (arteriyel kan gazı yöntemi ve pulse oksimetre ile) ve pozitif kontrast ekokardiyografi sonucuna göre 8 hasta hepatopulmoner sendrom ile uyumlu idi. 8 hastanın 4' ü tip I hepatopulmoner sendrom, 4' üde tip II hepatopulmoner sendrom olarak sınıflandırıldı. Child-Pugh sınıflamasına göre 8 hastanın 2' si B ve 6' sı C idi. 3 hastanın siroz etyolojisi HCV, 2 hastanın HBV ve 3 hastanın ise kriptojenik idi. 7 hastanın Pa, O_2 değeri ≤ 70 mmHg idi. Hastalara hepatopulmoner sendrom şiddeti ve evresi açısından yapılan teknesyum 99m işaretli akciğer perfüzyon sintigrafisinde ve pulmoner anjiyografide anlamlı sonuç saptanmadı. Hastaların çekilen akciğer yüksek çözünürlüklü tomografisinde eşlik eden komorbid durum saptanmadı. Hepatopulmoner sendrom hastalarının yaş ve Child-Pugh sınıflaması ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sonuç : 95 siroz hastasında hepatopulmoner sendrom sıklığı % 8,4 bulundu. Hepatopulmoner sendrom tanısı konulan hastalar ileri yaşta ve ileri evre karaciğer hastalığı olan hastalardı. Sirozlu hastaların oturur durumda hipoksemisi olanlarda hepatopulmoner sendrom sıklığını taramak için daha geniş vakalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler : Siroz, hepatopulmoner sendrom, hipoksemi, transtorasik kontrast ekokardiyografi

ABSTRACT

Investigation of Hepatopulmonary Syndrome frequency in Cirrhosis

Objective: The aim of this study is to investigate hepatopulmonary syndrome frequency in cirrhosis patients with orthodeoxy which could be confirmed by transthoracic echocardiography with contrast enhancement.

Material and method: Ninety five (95) patients (67/28 M/F) with the diagnosis of cirrhosis were included in the study. Mean age of the patients was $52,28 \pm 12,0$. The cirrhosis patients' functional, clinical and etiological classifications were made. Arterial blood gas samples and measurements of portable pulse oximetry were obtained in both supine and seated position breathing room air. The suitable patients' response to the oxygen therapy with nasal cannula was evaluated. Hepatopulmonary syndrome by transthoracic echocardiography with contrast enhancement was investigated in the patients with hypoxaemia ($Pa,O_2 < 85$ mmHg, $Sa,O_2 < 97\%$) in seated position. The severity and stage of hepatopulmonary syndrome were evaluated by MAA lung scanning and pulmonary angiography. Thoracic HRCT was used for excluding coexistent conditions. Data was entered into SPSS 16 packet program for statistical analysis.

Results: Eight (8) patients with whom hepatopulmonary syndrome was defined had hypoxaemia in seated position and positive contrast echocardiography. In these eight patients, four patients (4) had type I hepatopulmonary syndrome and four patients (4) had type II hepatopulmonary syndrome. Six (6) patients were in Child C class and two (2) patients were in Child B class. Cirrhosis etiology was HCV in three (3) patients, HBV in two (2) patients and in three (3) patients etiology was unknown. Pa,O_2 (arterial oxygen tension) was ≤ 70 mmHg in seven (7) patients. There was no significant result in MAA lung scanning and pulmonary angiography. There was no coexistent condition with thoracic HRCT in 8 patients. In our study, age and Child class B and C were associated with HPS.

Conclusion: In conclusion, eight of 95 (% 8,4) patients had hepatopulmonary syndrome. Patients with hepatopulmonary syndrome were advanced in years and in Child B and C classes. In cirrhosis patients with hypoxaemia in seated position, further studies are needed to investigate hepatopulmonary syndrome.

Key words: Cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, hypoxaemia, transthoracic contrast echocardiography

1. GİRİŞ

Siroz, bir çok etyolojik nedene bağılı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığının ulaştığı nihai evre olarak tanımlanmaktadır. Karaciğerde kronik bir hepatosellüler nekroz ve inflamasyon süreci ve nodüler rejenerasyonla birlikte olan fibrosis ile seyreden geri dönüşümsüz bir kronik karaciğer parankim hasarıdır. Etyolojik faktörlerden altta yatan kronik karaciğer hastalığının ne oranda siroza ilerlediği ve siroz gelişim sürecinin ne kadar zamanda oluştuğu bilgisi önemlidir.

Bir çok komplikasyonu olan sirozun komplikasyonlarından biride hepatopulmoner sendromdur. Arteriyel hipoksemi, intrapulmoner vasküler dilatasyon veya şantlarla giden hepatopulmoner sendrom özellikle transplant adaylarının belirlenmesi ve transplantasyondan sonraki değerlendirme sürecinde oldukça önemlidir.

Özellikle oturur pozisyonunda hipoksemisi [arteriyel kan gazı ile arteriyel parsiyel oksijen basıncı (P_{a,O_2}) <85 mmHg ve P_{a,O_2} <70 mmHg veya pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu (S_{a,O_2}) $<92\%$] olan hastalarda pozitif transtorasik kontrast ekokardiyografi intrapulmoner vasküler dilatasyon veya şant göstergesi olmaktadır. Bu hastalarda ayrıca teknesyum 99m ile işaretli makroaggregated albuminli akciğer sintigrafisi ile akciğer dışı tutulumun ve pulmoner anjiyografi ile de dilate damarların veya arteriovenöz bağlantıların gösterilmesi hepatopulmoner sendrom (HPS) tanısını desteklemektedir. Birçok çalışma özellikle arteriyel kan gazı örnekleme ile hipoksemisi olan sirozlu hastalarda HPS sıklığını araştırmıştır. Hipoksemili hastalarda HPS taraması için kontrast ekokardiyografi altın standarttır.

Çalışmamızda sirozlu hastalarda arteriyel kan gazı ve portabl pulse oksimetre ile hipoksemisi saptanan hastalara transtorasik kontrast ekokardiyografi yapılarak HPS araştırılmıştır. HPS ile uyumlu olan hastalara ayrıca teknesyum 99m ile işaretli makroaggregated albuminli akciğer sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi uygulanarak HPS şiddeti araştırılmıştır. HPS' ye eşlik edebilen diğer durumları dışlayabilmek amacı ile hastalara akciğerin yüksek çözünürlüklü tomografisi çekilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer sirozu

2.1.1. Tanım

Karaciğer sirozu çeşitli nedenlerle gelişen kronik karaciğer hastalığının ulaştığı nihai evreyi temsil eden bir hastalıktır.

Siroz belirgin klinik bulgu ve belirtileri olan patolojik bir tablodur. Tanım olarak karaciğerde kronik bir hepatosellüler nekroz ve inflamasyon süreci ile birlikte nodüler rejenerasyon ve fibrosis ile seyreden geri dönüşümsüz bir kronik karaciğer parankim hasarıdır. Sadece nodüler rejenerasyon yada sadece fibrozisin olması siroz tanımı için yeterli değildir, mutlaka iki patolojik sürecin birlikte yer alması gerekir. Sirozu oluşturan nedenler başlangıçta farklılıklar oluşturmakla birlikte, hastalığın sonunda aynı histolojik ve klinik özellikleri içerir. Altta yatan kronik karaciğer hastalığının ne oranda siroza ilerlediği ve siroz gelişim sürecinin ne kadar zamanda oluştuğu bilgisi hastalığın prognozunda önemlidir. Gerek alkol, gerekse viral hepatitlerde hastalığın seyri son derece değişken ve bireysel faktörlere bağlı olduğundan bu konuda güvenilir süre ve oranlar vermek mümkün değildir. B hepatitinde kronik hepatitden siroza gidiş oranı her yıl için % 1-12 arasında değişmektedir.¹ Delta virus infeksiyonlarında hem siroza gidiş oranı artmış, hem de süre daha da kısalmıştır. C hepatiti yüksek kronikleşme oranına rağmen siroza gidiş sürecinde B hepatitinden daha yavaş seyrlidir ve bu süreç 20-30 yıl civarında bir zamanda gerçekleşmektedir. Alkolik karaciğer hastalığı, kadınlarda erkeklerden daha az alkol kullanımı ile gelişebilmektedir. Alkolik siroz için genelde 10 yıldan daha uzun süreli bir alkol kullanımı sözkonusudur. Hemokromatozis zemininde gelişen sirozlar genelde 50 yaş civarında semptomatik olmaktadır, buna karşılık Wilson ve otoimmün karaciğer hastalığı çok daha erken yaşlarda karaciğer sirozu ile karşımıza gelebilir.

2.1.2. Sınıflandırma

Karaciğer sirozu morfolojik ve etyolojik şeklinde sınıflandırılabilir.

1- Morfolojik Sınıflandırma

A) Mikronodüler siroz

B) Makronodüler siroz

C) Mikst siroz

A) Mikronodüler siroz: Alkolizm, malnütrisyon gibi karaciğerin rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu durumlarda görülen nodül boyutlarının 5 mm altında olduğu durumdur.

B) Makronodüler siroz: Nodül boyutlarının 5 mm üstünde olduğu durumdur. Sıklıkla viral hepatit sonucu gelişen sirozlardır.

C) Mikst siroz: Her iki morfolojik görünümün birlikte olması durumudur ve siroz olgularının çoğunluğunu oluşturur. Zaman içinde mikronodüler sirozlar makronodüler forma dönüşebilirler.

2- Etiyolojik sınıflama

Günümüz klinikte yaygın olarak kullanılan ve siroz oluşturan nedenlere dayanan sınıflandırma Tablo-1' de gösterilmektedir.

Tablo-1: Etiyolojik sınıflandırma

• **Viral hepatit**

Hepatit B

Hepatit C

Hepatit B+C

• **Biliyer siroz**

Primer

Sekonder

Sklerozan kolanjit

• **Otoimmün**

Otoimmün

hepatit sonucu

gelişen sirozlar

• **Steatohepatit**

Alkolik

Alkole bağlı olmayan

• **Kardiyovasküler**

Kalp yetmezliği

Budd-Chiari

• **Kriptojenik**

(nedeni bilinmeyen)

• **Metabolik**

Hemokromatozis

Wilson hastalığı

Alfa 1 antitripsin eksikliği

Tip IV glikojen depo hastalığı

Tirozinemi

Galaktozemi

• **İlaçlar ve toksinler**

Amiodaron

Metildopa

İzoniazid

Oksifenasetin

Vitamin A

Karbon tetraklorür

Ülkemizde karaciğer sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir.Yapılan çalışmalarda en sık 2 neden viral hepatitler ve alkol bulunmuştur. Son yıllarda kriptojenik siroz oranı artmaktadır.²

2.1.3. Patogenez

Hastalığın başlangıcında etyolojik bir nedene bağlı olarak gelişen bir hepatoselüler hasar ve buna eşlik eden iltihabi infiltrasyon söz konusudur.Uzun süre devam eden iltihabi infiltrasyon karaciğerde aşırı bağ dokusu birikimi olarak ifade

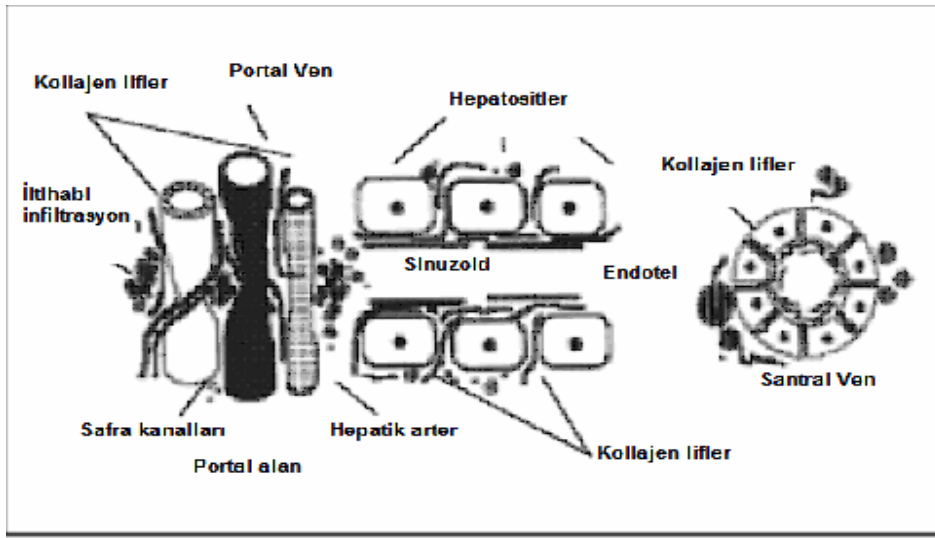
edilebilen fibroze neden olmakta, gelişen fibrozis karaciğerin normal yapısı ile mikrovasküler ilişkilerini bozmakta ve devam eden bu süreç neticesinde karaciğer sirozu gelişmektedir. Şekil-1’de gösterilen bu yapısal değişiklikler presinüzoidal alan, sinüzoidler düzeyi ve postsinüzoidal alanda (santral ven) farklı morfolojik oluşumlarla temsil edilmektedir.

Karaciğer sirozunun temel morfolojik görünümünü oluşturan fibrozis, ekstrasellüler matriksin yapımı (fibrinogenezis) ile yıkımı arasındaki dengenin bozulmuş olmasının bir neticesidir. Karaciğer hücresel yapısının yaklaşık % 65’ini hepatositler, % 35’ini ise nonparankimal hücreler oluşturur. Nonparankimal hücre topluluğunun büyük kısmını (% 70) endotelial hücreler oluşturur, Kupffer hücreleri % 20, yıldızlı hücreler (hepatik stellate hücreler) yaklaşık % 10’unu oluşturur. Ekstrasellüler matriksi çoğunlukla stellate hücrelerin sentezlediği fibronektin, laminin, tip-I kollagen, tip-III kollagen, tip-IV kollagen, decorin proteinleri oluşturmaktadır.

Karaciğer fibrozisinde başı çeken olay karaciğer ‘stellate’ hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivasyon hepatositlerin ve kupfer hücrelerinin salgıladığı faktörler sonucunda olur ve bu uyarılarla A vitamininden zengin dinlenme halindeki perisinüzoidal stellate hücreler bir miyofibroblast benzeri görev yüklenerek transforming growth factor $-\beta$ gibi sitokinlerin etkisi ile tip –I kollajen fibrilleri üreten A vitamini içeriği daha düşük, proliferasyon yapan fibrojenik hücreye dönüşürler. Hücre proliferasyonu primer olarak trombosit kaynaklı büyüme faktörü sitokini tarafından düzenlenir. Fibrinogenez ise transforming growth factor $-\beta$ tarafından uyarılır ve insandaki sirozda bunun m-RNA seviyeleri anlamlı ölçüde yükselmiştir. Aktive olan stellate hücreler ayrıca kontrakte olarak proteazları salgılayabilirler. Perisinüzoidal bölgede oluşan fibrozis zamanla subendotelial kalınlaşmaya ve sinüzoidlerde ‘kapillerizasyona’ yol açar. Bu da hepatosit-sinüzoid fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanır. Bu patolojik oluşum birçok kronik karaciğer hasarındaki ortak bir yoldur.

Fibrozisin geridönüşümsüz oluşunun kesin nedeni belli değildir. Sirozun klinik bulguları morfolojik değişikliklerden kaynaklanır ve sıklıkla karaciğer hastalığına neden olan etyolojik faktörden çok karaciğer hasarının şiddetini yansıtır. Fonksiyon gören hepatosellüler dokunun kaybı sarılık, ödem, koagülopati ve çeşitli metabolik anormallikler yapabilir. Fibrozis ve vasküler sıkışmalar portal hipertansiyon ve bunun

özofagus varisleri, splenomegali gibi komplikasyonlarını ortaya çıkarır. Asit ve hepatik ensefalopati hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyonun ortaklaşa yarattıkları bir sonuçtur.



Şekil-1: Karaciğer sirozunda yapısal değişiklikler¹

2.1.4. Klinik

Etyolojisi ne olursa olsun siroz subklinik bir hastalıktır ve genellikle ileri evrelere ulaşmadan belirti ve bulgular çok fazla değildir. Bu belirti ve bulgular doğrudan siroz hastalığının kendisinden kaynaklanabileceği gibi hastalığın bir sonucu olan hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyondan da kaynaklanabilir. Asit ve /veya sarılığın ortaya çıktığı olgulara "dekompanse", olmadığı olgulara "kompanse" siroz adı verilir ve bunlar etyolojisi ne olursa olsun tüm sirozlu hastalarda benzerdir. Kompense sirozlu hastaların % 30-40'ı asemptomatiktir; tanı genellikle başka amaçlarla yapılan laboratuvar incelemeleri sırasında yada başka bir nedenle yapılan laparotomi sırasında konulur. Semptomatik olgularda ise başlıca halsizlik, çabuk yorulma, kilo kaybı gibi semptomların yanısıra anemi, trombositopeni gibi laboratuvar bulgular bulunur.

Ateş sirozda sık rastlanan ve önemli komplikasyonlara işaret eden bir bulgudur. Devamlı olmayan bir ateş çoğunlukla hastalığın kendisinden kaynaklanır. Ancak hem değişik immün fonksiyon bozuklukları hem de makrofaj bozuklukları nedeniyle sirozda bakteriyel infeksiyonlarda sık görülür. Bunlar sıklık sırasıyla; spontan bakteriyel peritonit , üriner infeksiyon, üst solunum yolu ve bronkopulmoner infeksiyonlar ve cilt infeksiyonlarıdır.

Siroz belirti ve bulgularının bir kısmı hastalığın seyri sırasında gelişen endokrin komplikasyonlara aittir. Bu komplikasyonlar varolan karaciğer yetmezliği nedeniyle hormonların konjugasyon ve metabolize olmasındaki yavaşlamadan kaynaklanır. Bu bulguların başında feminizasyon bulguları gelir, bunlar başlıca jinekomasti, spider anjioma, palmar eritem ve vücut kıllanmasında değişikliktir. Hipogonadizm, diyabet ve hipoglisemi sirozun diğer endokrin komplikasyonlarıdır.

Laboratuvar bulgularıda siroz tanısında önemli yer tutar. Ancak bir hastada laboratuvar bulgularının normal olmasıyla siroz varlığının ekarte edilemeyeceğinin unutulmaması gerekmektedir. En sık kullanılan karaciğer fonksiyon testlerinden AST hastaların % 90' ında ALT ise ancak % 65' inde normalin üzerinde bulunur. Laboratuvar bulgularından siroz için en çok tanı koydurucu olan albuminde azalma ve protrombin zamanında uzamadır. Bilirubindeki artış ise akut hepatitteki durumdan farklı olarak ileri evre hastalığın ve kötü prognozun bir göstergesidir.

2.1.5. Tanı

Sirozun kanıtlanması, sebebin belirlenmesi ve fibrosis oluşumunun boyutunun değerlendirilmesinde ‘altın standart’; karaciğer biyopsisidir. Biyopsi örnekleri portal yolları ve merkezi bölgeleri saptayacak kadar büyük olmalıdır. Biyopside fibrozisin yanısıra rejenerasyon nodüllerinin görülmesiyle tanı konulur. Biyopsi materyalinde ayrıca siroz sürecinden sorumlu olan hepatosellüler nekrozda gözlenir. Karaciğerin temel yapısı bozulmuştur ve diffüz bir kollajen artımı vardır. Bu artış nedeniyle sinuzoidler kapillerlere dönüşmüştür yani hepatosit membranı ile kan arasındaki metabolik alışveriş sistemi bozulmuştur. Biyopsi ile bir yandan hastalığın derecesi ve aktivitesi saptanırken, öte yandan sirozun etyolojisi de belirlenebilir. Örneğin Hepatit B virüsü ile infekte hepatositlerde buzlu cam manzarası, alkolik sirozda yağlanmanın gösterilmesi, Wilson sirozunda dokuda bakır ve hemokromatoziste dokuda demir birikiminin gösterilmesi biyopsi ile mümkün olur.

Ultrasonografi (USG) siroz hastalığından kuşkulanan hastalarda ilk uygulanacak tetkiklerin başında gelir. Bu tetkikle karaciğerin büyüklüğü ve şekli gözlenir; karaciğerin sınırları düzensizleşmiş, eko paterni irregular olarak artmıştır; nodüler yapı sol lobun belirginleşmesi ve boyutta küçülme saptanabilir. Ayrıca USG ile portal hipertansiyon ve buna bağlı olarak splenomegali, portal ven akımının tersine dönmesi de saptanabilir. Ultrasonografi sirozun önemli bir sonucu olan hepatosellüler karsinom ve yine sirozlu hastalarda sık görülen safra taşlarının da saptanmasında önemlidir. Bilgisayarlı tomografi ve anjiografinin siroz tanısında ilave bir yararı yoktur. BT’ de genellikle USG’ de saptanan bulguların aynısı gözlenir.

Endoskopi de sirozlu bir hastanın değerlendirilmesinde önem taşır, özofagus varislerinin varlığı ve derecesinin saptanması, konjestif gastropatinin gösterilmesi mümkün olur.

Peritonoskopi ile de karın içine laparoskopla girilip karaciğer makroskopik olarak görülebilir ve gerekirse biyopsi alınabilir.

2.1.6. Prognoz

Hem modifiye Child-Pugh-Turcotte sınıflaması (Child skoru), hem de son evre karaciğer hastalığı modeli skortlama sistemi (MELD skoru) ileri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda prognozu değerlendirmekte hepatik sentez disfonksiyonu parametrelerini kullanırlar, bu değişkenler Tablo-2’de gösterilmektedir.³ Hepatik fonksiyonel rezervin belirlenmesinde duyarlılığı gösterilmiş ve geniş çapta kabul edilmiş dinamik testler halen mevcut değildir. Siroz hastaları, herhangi bir cerrahi durumunda artmış morbidite ve mortaliteye sahiptir ve bu risk, preoperatif child skorları ile korelasyon gösterir. Mortalitenin artışının en önemli göstergeleri serum albumin düşüklüğü ve protrombin zamanı uzamasıdır.

Tablo- 2: Child skorlaması³

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalpati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6 B:7-9 C: 10-15			

MELD skoru = $[0.957 \times \log(\text{kreatinin}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log(\text{INR}) + 0.643]$
x10

2.1.7. Tedavi

Siroz hastalığının kendisine yönelik tedavi olanakları ne yazık ki çok kısıtlıdır ve tedavi daha çok komplikasyonlara yöneliktir. Diyetle ensefalopati yoksa 1 gr/kg protein alımı önerilir. Ayrıca yeterli kalori alınması önerilir.

Siroz ile ilgili penisilamin ve kolşisin gibi antifibrotik ilaçlar pek çok kontrollü çalışmada denenmiş ancak anlamlı bir yarar gösterilememiştir. Bugün için tedavide en etkili yöntem karaciğer transplantasyonudur.

Sirozlu bir hastada cerrahi girişim özellikle peptik ülser, biliyer cerrahi gibi abdominal girişimler oldukça önemli risk taşır.

2.1.8. Komplikasyonlar

a-Portal Hipertansiyon ve özofagus varis kanamaları

b-Asit

c-Spontan Bakteriyel Peritonit

d-Hepatorenal Sendrom

e-Hepatik Ensafalopati

f-Hepatosellüler Karsinom

g-Hepatopulmoner Sendrom

a- Portal Hipertansiyon: Portal dolaşım, luminal gastrointestinal kanal, dalak, safra kesesi ve pankreas dahil olmak üzere, intraperitoneal organların venöz drenajı tarafından oluşturulan düşük basınçlı (<10 mmHg) bir sistemdir. Bu bölgelerden çıkan venler, splenik ven ile süperior ve inferior mezenterik venleri, bunlar da birleşerek portal veni oluşturur. Portal venöz basıncı non-portal venlerdeki (örneğin, inferior vena kava) basınç en az 5 mmHg aştığında, portal hipertansiyon oluşur; bu iki venöz sistemin basınçlarını eşitlemek amacıyla portosistemik kollateral damarlar gelişir. Bu kollateral damarlar yada varisler en sık özofagus ve proksimal midede oluşur ve burada klinik açıdan önemli kanamaya yol açarlar. Sirozdaki portal basınç artışı, primer olarak fibrotik karaciğerde kan akımına karşı oluşan direnç artışından kaynaklanır. İntrahepatik dirençteki artış, hem ekstrasellüler matriks tarafından akıma karşı oluşturulan kalıcı obstrüksiyonun, hem de aktive olmuş stellat hücrelerin (miyofibroblastlar) dinamik organ ve sinozoidal kontraksiyonunun bir sonucudur. Basınç hem direnç hem de akımın bir fonksiyonu olduğundan, sirozun hiperdinamik dolaşımına ve splanknik arterioller vazodilatasyona bağlı portal akım artışında portal basıncı artırır.

Portal hipertansiyonun klinik bulguları splenomegali ve/veya abdominal venlerin dilatasyonu ve özofagus varisleridir. Non-sirotik portal hipertansiyonu olan hastalar genellikle iyi karaciğer fonksiyonuna sahiptir ve bu yüzden, klinik bulgular primer olarak hemodinamik değişiklikleri yansıtır. Şistosomiyazis veya portal ven trombozu gibi presinüzoidal lezyonları olan hastalarda, varis kanaması ve splenomegali ön plandadır. Veno-oklüzif hastalık veya Budd-Chiari sendromu gibi postsinüzoidal obstrüksiyon durumunda, ilk semptomlar tipik olarak hepatomegali ve hızla gelişen asit ve kilo artışıdır.

Asit, splenomegali, ensafalopati veya gastroözofageal varisler olan hastalarda portal hipertansiyon akla gelmelidir. Siroz hem hepatik sinüzoidal basınçta artışa, hem de portal basınç gradiyentinde (portal ven ile inferior vena kava arasındaki fark) artışa yol açar. Bu gradiyent 10-12 mm-Hg 'yı aşınca varisler oluşur. Kanın dalakta alıkonulması splenomegali ve konjesyon ile sekonder trombositopeni, nötropeni ve anemiye yol açar.

Varis Kanamaları: Mide/özofagus varislerine bağlı kanama, sıklıkla portal hipertansiyonun ilk komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Daha seyrek olarak, barsak cerrahisini takiben ostomileri olan hastalarda, duodenum, rektum veya peristomal alandaki portosistemik kollateral damarlardan ektopik varis kanamaları oluşur.

Varislere bağlı kanama siroz hastalarında görülen tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur. Özofagus varisleri yılda % 50 oranında gelişir ve sonuçta tüm siroz hastalarının % 90'ında oluşur. Sirozda varis prevalansı portal hipertansiyonun ve altta yatan karaciğer hastalığının derecesi ile orantılıdır. İlk varis kanaması epizodunu atlaman hastalarda, tekrarlayan kanama riski % 70'e varmaktadır ve çoğu epizod ilk kanamadan sonraki 6 ay içerisinde meydana gelmektedir. Her varis kanamasında mortalite % 30-50' dir ve ölüm riski, doğrudan altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir.

b- Asit: Peritoneal boşlukta sıvı toplanması halidir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sıklıkla dekompanseasyonun ilk belirtilerinden biridir. Hastaların en az % 80' ninde altta yatan sebep sirozdur, ancak kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, nefrotik sendrom, tüberküloz peritoniti, peritoneal malignensi ve pankreatik kanal sızıntısı gibi faktörlerde göz önünde tutulmalıdır. Siroz hastalarının yaklaşık % 50'de 10 yıl içerisinde asit gelişir. Siroz varlığında asit gelişmesi, kronik karaciğer hastalığının doğal seyrinde

önemli bir dönüm noktasıdır. Çünkü hastaların yaklaşık % 50' si yaklaşık 2 yıl içinde ölürlür.

Kronik karaciğer hasarında asit gelişimine katkıda bulunan bir çok faktör vardır. Sinuzoidal hipertansiyon plazma volümünü genişletir ve portal akımı artırır. Başlangıçta, albumin geçirgen sinuzoidal epitelden sıvı ile birlikte geçer, ancak fibroz ilerledikçe yalnızca proteinsiz sıvı sinuzoidden kaçarak hepatik lenfatiklere geçebilir. Lenf birikiminin sürmesi lenfatik drenaj kapasitesini aşar ve fazla sıvı karaciğerden periton boşluğuna sızar. Karaciğer disfonksiyonunun ilerlemesi ile hipoalbuminemi artar ve onkotik basınç azalır. Böbrekler tarafından sodyum reabsorpsiyonunun artması ve splanknik arterioller vazodilatasyon, portal akımı artırır. Giderek artan asit birikimine karşın, peritonun sıvı absorbe etme yeteneği sabittir ve bu nedenle biriken sıvı giderek artar.

c- Spontan Bakteriyel Peritonit: Spontan peritonit, sirozu ve asidi olan hastaların % 8' inde gelişen bir komplikasyondur. Siroz evresinin ilerlediğini gösterir ve mortalitesi yüksektir (% 50). Peritonitin gösterilebilir bir kaynağı yoktur. Asit sıvısı protein konsantrasyonu 1 mg/dl' nin altındaki hastalarda spontan peritonit riski yüksektir; asit sıvısındaki opsonik aktivitenin düşüklüğü bunda rol oynar. % 90 nonmikrobiyaldir ve başta E.coli olmak üzere aerobik gram (-) bakterilerce meydana getirilir, diğer etkenler streptokokus viridans ve streptokokus pnömonia' dır. Sirozlu bir hastada ani gelişen ateş yada karın ağrısı olduğu zaman bu komplikasyon mutlaka akla gelmelidir. Tanı için paracentez yapılır; asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısı 250/mm³' ün üzerindeyse tanı kesinleşir. Spontan bakteriyel peritonit 1 yıl içinde % 69 oranında tekrarlar bu nedenle norfloksasin ile profilaktik tedavi önerilmektedir.

d- Hepatorenal Sendrom: Hepatorenal sendrom aynı zamanda fonksiyonel renal yetmezlik olarak da bilinir ve böbreklerde intrinsik bir bozukluk olmadığı halde ciddi karaciğer yetmezliğine eşlik eden renal yetmezlik olarak tanımlanır. Hepatorenal sendrom kötüleştirici herhangi bir etken olmaksızın gelişebileceği gibi, efektif arteriyel kan hacmini azaltacak komplikasyonları (örneğin dehidratasyon, gastrointestinal kanama vb.) takibinde olabilir. Hepatorenal sendromun gelişmesi kötü prognoza işaret eder. Azoteminin gelişmesini takiben birkaç hafta içerisinde hastaların % 95' i ölmektedir. Renal fonksiyonların kendiliğinden düzelmesi nadirdir. Hepatorenal sendrom dolaşımda

aşırı bir bozuklukla kendini gösterir. Artmış plazma hacmi ve kardiyak debi (output) ile birlikte görülen portal hipertansiyon, direncin düşük olduğu splanknik dolaşım dışındaki tüm major arteriyel vasküler yataklarda artmış direnç ile birliktelik gösterir. Splanknik vazodilatasyonun bir sonucu olarak gelişen arteriyel dolumdaki yetersizlik, aşırı bir şekilde olunca renal hipoperfüzyon ve hepatorenal sendrom gelişmektedir. İntravasküler hacim kaybı olmadığı halde çok düşük idrar sodyumu (<10meq/L) ve oligoüri mevcuttur. Renal yetmezliğe sebep verebilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Örneğin akut tübüler nekroz ve aminoglikozidlere ve kontrast maddelere bağlı renal bozukluklar her ne kadar tipik olarak idrar sodyumunu artırırsalarda ayırd edilmelidirler. Karaciğer hastaları non steroidal anti-inflamatuar (NSAİİ) ilaçların ve aminoglikozidlerin neden oldukları renal vazodilatasyon inhibisyonuna özellikle duyarlıdırlar.

e- Hepatik Ensefalopati: Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişen nöropsikiyatrik bir bozukluktur ve kişilik, düşünme, motor fonksiyonlar ve bilinç seviyesinde değişiklikler ile karakterizedir. Genellikle geri dönüşlüdür fakat kötü prognozun işaretçisidir ve bu hastalarda 1 yıllık sağkalım % 40 civarındadır. Hepatik ensefalopatinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Barsak kaynaklı azot maddeleri birikirler ve beyin işlevlerinde bozukluğa neden olurlar. Kronik karaciğer hastalığında arteriyel amonyak düzeyleri sıklıkla artmış olarak tespit edilmektedir. Fakat kan amonyak düzeyi ile nöropsikiyatrik bozukluğun şiddeti arasında çok az korelasyon vardır. Yinede amonyağın hepatik ensefalopatinin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Düşünme ve bilinç düzeyindeki değişiklikler, belli belirsiz kişilik değişikliklerinden letarji ile komaya kadar bir yelpazede oluşabilir. Sirozlu hastaların % 50 ila 80'ininde subklinik ensefalopati olabilir ve kendini en çok uykusuzluk, gece – gündüz uyku döngüsünün yer değiştirmesi, konsantrasyonda zayıflama ve el-göz koordinasyonunda trafik kazalarına katkı sağlayan zayıflamalar şeklinde semptomlar ile gösterebilir.

f- Hepatosellüler Karsinom: Hepatosellüler karsinom parankimal hücrelerden kaynaklanan karaciğerin malign neoplazisidir. Hepatosellüler karsinom vakaların % 80' de siroz ile ilişkilidir. Batı ülkelerinde ve Amerika' da genellikle kronik hepatit C ve alkol kaynaklı sirozun bir komplikasyonu olarak, afrika ve asyada ise genellikle hepatit B

kaynaklı sirozun komplikasyonu olarak görülmektedir. Sirozu bilinen hastalarda erkek cinsiyet, 55 yaş üstü olmak, siyah ırk, anti-HCV (+)'liği ve trombosit sayısının < 75,000/mcL olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Hemokromatozis, aflatoksin (p53 gen mutasyonu ile ilgili), α -1 antitripsin eksikliği ve tirozinemi hepatosellüler karsinom ile ilişkili diğer durumlardır. Hastalarda lökositoz, anemi, serum alkalin fosfataz yüksekliği, artmış alfa-fetoprotein düzeyi ve artmış serum des-gama-karboksi protrombin düzeyi destekleyici laboratuvar bulgularıdır. Arteriyel faz spiral bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans tümörün yeri ve vaskülaritesinin değerlendirilmesi için önemlidir. Karaciğer biyopsisi tanı koydurucu olsada iğnenin yolu boyunca tümör hücrelerinin saçılması potansiyel bir risktir.

2.2. HEPATOPULMONER SENDROM

2.2.1. Tanım

1884' te Fluckiger kardiyak ve akciğer hastalığı olmayan, siyanozu ve dijital çomaklaşması olan sirozlu bir hastayı yayınladı.⁴ Hepatopulmoner Sendrom (HPS) terimi ilk olarak 1977' de Kennedy ve Knudson tarafından porto-kaval şantlı bir siroz hastasında cerrahiden 4 yıl sonra gelişen siyanoz ile kullanıldı ve HPS karaciğer hastalığı, oda havasında artmış alveolar- arteriyel gradient, intrapulmoner vasküler dilatasyonların olduğu bir triad olarak tanımlandı.⁵

HPS' nin nedenleri tam bilinmemektedir fakat vazokonstriktörler ve vazodilatörler (NO gibi) arasında, ve/veya vasküler hücre büyümesini uyaran ve inhibe eden hepatik faktörler (hepatik büyüme faktörü veya vasküler endotelial büyüme faktörü) arasındaki dengesizlikten kaynaklandığına inanılmaktadır.

HPS, karaciğer hastalığı ile ilişkili intrapulmoner vasküler dilatasyonların (IPVD) neden olduğu bir arteriyel oksijenasyon defekti olarak tanımlanmaktadır.⁶⁻⁸ Vasküler komponenti tipik olarak difüz veya lokalize dilate pulmoner kapillerleri daha az olarak da pleural ve pulmoner arteriovenöz bağlantıları kapsamaktadır. Sonuçta, HPS arteriyel deoksijenasyon, IPVD ve karaciğer bozukluğundan oluşan bir klinik triadı içermektedir. HPS esas olarak cinsiyet gözetmeksizin orta yaş grubunda görülmesine rağmen çocuklarda da görülebilmektedir.⁹

HPS diğ er birçok akut ve kronik karaciğ er bozukluklarında da görölmekle birlikte⁶⁻⁹, HPS' de en sık rastlanan hastalık, etyolojisi ne olursa olsun 'Siroz'dur.⁶⁻⁸ Pulmoner gaz değışim anormalliğı hafif-orta-şiddetli olabilen arteriyel deoksijenasyon ile karakterizedir.^{6,8,10-16} Artmış bir alveolar-arteriyel oksijen basınç farkı (PA-a,O₂) vardır. Buna karşın, arteriyel karbondioksit retansiyonu [arteriyel karbondioksit basıncı (Pa,CO₂) ≥45 mmHg] asla gelişmez.^{6,8,13,14} Aksine ileri derecede karaciğ er hastalığı olanlarda hiperventilasyon, hipokapni [(Pa,CO₂)≤ 35 mmHg] ve respiratuar alkaloz yaygındır. PA-a,O₂' nin hesaplanması erken arteriyel deoksijenasyonun saptanması için en hassas yaklaşımlardan biridir^{3,5}, çünkü PA-a,O₂, arteriyel oksijen basıncı düşük hale gelmeden artabilir. Deniz seviyesinde ve oda havasında soluk alıp verirken, dinlenmedeki PA-a,O₂' nin ≥15 mmHg olması anormal olarak dikkate alınabilir.^{15,16} 64 yaş üstü için PA-a,O₂' nin ≥20 mmHg olması anormal olarak dikkate alınmalıdır (tablo-3).¹⁴ Fakat, artmış bir PA-a,O₂ tek başına HPS varlığını doğrulamak için yeterli değıldir.¹³ IPVD' de olmak zorundadır ve pulmoner kapiller çap 15-60 µm olduğı zaman HPS' deki major yapısal bozukluk olan IPVD' ler ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Kontrast Ekokardiyografi (KE) ve Teknesyum-99m-işaretli makroaggrated albumin (99mTcMAA) perfüzyon sintigrafisi IPVD' lerin değılendirilmesinde kullanılan en iyi 2 yaklaşımdır.^{6,7}

Pulmoner anjiyografi ve konvansiyonel veya yüksek-rezolüsyonlu (HRCT) bilgisayarlı tomografi de ayrıca pulmoner damarların şekil, görünüş ve dağılımı hakkında bilgi vermesine rağmen¹⁸, tanısal yeterlilikleri henüz tam tespit edilmemiştir.

Bu arteriyel deoksijenasyon, IPVD, karaciğ er hastalığı kombinasyonu, beraberinde hiperkapni ile olabilen hipoksemi ve arteriyel gaz değışiklik anormalliklerine yol açabilen (veya kötüleştiren) kronik obstrüktif akciğ er hastalığı (KOA), bronş astımı veya idiyopatik pulmoner fibrozis gibi kronik kardiyopulmoner hastalıkların varlığında bile HPS tanısını desteklemektedir.¹⁹

Tablo-3: Hepatopulmoner sendrom için tanı kriterleri⁷

Karaciğ er Hastalığı
PA-a, O ₂ * ≥15 mmHg veya Pa, O ₂ * <80 mmHg
Pozitif KE*

* PA-a, O₂ (alveoler –arteriyel oksijen basınç farkı): $FiO_2 (P_{atm} - PH_2O) - PaCO_2 / RER - PaO_2$; PA,O₂: alveoler oksijen basıncı; Pa,O₂: arteriyel oksijen basıncı; FiO₂: Fraksiyone inspiratuar oksijen; P_{atm}: atmosferik basınç; PH₂O: parsiyel su buharı basıncı; RER solunum değişim oranı (0.8 olarak varsayılmaktadır) KE: Kontrast Ekokardiyografi

HPS' nin şiddetinin evrelendirilmesi önemlidir, çünkü HPS' nin şiddeti sağkalımı etkilemektedir²⁰⁻²³ ve karaciğer naklinin zamanı ve risklerini saptamada faydalıdır.^{22,23} Oksijenasyon anormalliklerine dayalı HPS' nin şiddeti 4 evrede incelenebilir (Tablo-4).⁷ Daha şiddetli HPS daha büyük klinik semptomlara yol açar. IPVD' nin şiddetinin KE ile değerlendirilmesi zordur çünkü bu teknik kantitatif bir değerlendirme sağlamaz. TcMAA ile akciğer dışı tutulum ile kantitatif bir değerlendirme olabilir fakat bu işlem bir kaç merkez dışında yeterli düzeyde standardize edilmemektedir. Bu yaklaşımların anatomik pulmoner arteriovenöz bağlantıları veya difüz yada lokalize vasküler dilatasyonları saptamadaki duyarlılıkları benzerdir.²⁴

Tablo- 4: Hepatopulmoner sendromun şiddetinin derecelendirilmesi ^{20, *}

Evre	PA-a,O ₂ mmHg	Pa,O ₂ mmHg
Hafif	≥15	≥80
Orta	≥15	<80-≥60
Şiddetli	≥15	<60-≥50
Çok şiddetli	≥15	<50 (% 100 O ₂ ile <300)

*: Pozitif Kontrast Ekokardiyografi ile birlikte, PA-a,O₂: alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı; Pa,O₂: arteriyel oksijen basıncı

HPS prevalansı karaciğer hastalıklarında değişmektedir. Siroz hastalarında görülme sıklığı % 4 ila % 29²⁴⁻³⁰ arasında değişen oranda olup ortalama görülme sıklığı % 15' tir.^{6,24} Kronik viral hepatit gibi kronik karaciğer hastalıklarında HPS prevalansı daha düşük olup yaklaşık % 10 civarındadır.²⁶ Karaciğer transplantasyonu adayları arasında ise % 18 ile daha yüksek prevalansı vardır.¹³ Budd-Chiari sendromunda % 28' e varan yükseklikte prevalans bildirilmiştir.³¹

2.2.2. Patofizyoloji

HPS' deki temel yapısal bozukluk miks venöz kanın çok hızlı yada direk pulmoner venlere geçmesine olanak sağlayan pulmoner pre-kapiller ve post-kapiller damarların dilatasyonudur.⁶⁻⁸ Bozulmuş hipoksik vazokonstriksiyon yanıtı ile birlikte azalmış pulmoner vasküler yapı ortaya çıkabilir. Arterial deoksijenasyon bozukluğunu gösteren 3 intrapulmoner belirleyici etkenin [alveolar ventilasyon-perfüzyon (V/Q) bozukluğu, artmış intrapulmoner şant (ventile olmayan V/Q birimleri), esasen bir perfüzyon-difüzyon defektini yansıtan oksijene difüzyon zayıflığı] hepsi ileri HPS' de ortaya çıkabilir.^{6-8,32-34} Bunun aksine portopulmoner venöz bağlantıların arteriyel deoksijenasyonundaki rolü önemsizdir.⁶ Fakat bu 3 etkenin dolaylı etkileri değişkenlik göstermektedir. V/Q bozukluğunun aşırı perfüzyonlu normal ventile alveolleri olan akciğer alanlarının gelişmesini sağlamasından dolayı arteriyel deoksijenasyonda önemli olduğuna dair fikirbirliği olmasına rağmen, diğer 2 faktörün ilgisi spekülatif olarak kalmaktadır.³⁵ Karaciğer hastalığı olan hastaların bazılarında gerçek bir şantın arteriyel hipokseminde rol oynayabilmesine rağmen en sık neden alveoler ventilasyon –perfüzyon bozukluğu gibi gözükmetedir.³⁶

Karaciğer sirozunda intrakardiyak sağdan-sola şantın dışlandığı ve gerçek bir şantın hipoksemiye katkıda bulunduğu zaman olasılıkla o şant portopulmoner şant olarak kabul edilmektedir. Portal kanın oksijen saturasyonu yüksektir ve ileri derecede karaciğer hastalığı olan çoğu hastada görülen arteriel oksijenasyondaki azalmaları izah

etmek için kardiyak outputun % 20' sini aşan portal kanın oksijen saturasyonu hesaplanabilmektedir.³⁷

Karaciğer sirozunda değişken ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun nedenini Ruff. ve ark.' ları asiti olmayan 10 hastada ventilasyon ve perfüzyonun topografik dağılımını saptamak için radyoaktif xenon (Xe^{133}) kullanarak göstermeye çalıştılar.²⁵

Hastalar normal akciğer volümüne ve azalmış karbon monoksit (CO) difüzyon kapasitesine (DLCO) sahiptiler, 8'i azalmış PaO_2 ' ye ve artmış A-a, PO_2 'ye sahipti. 5 hastanın direk ölçümleri hem rezidüel volümde hemde fonksiyonel rezidüel kapasitede akciğer alt zonlarında gaz kaçakları gelişimini doğruladı. Bu araştırmacılar, karaciğer sirozundaki bu damar genişlemelerinin ve/veya interstisyel ödemin küçük havayollarına mekanik kompresyonu ile artmış kapalı volümlerin meydana gelebileceği tezini desteklemektedirler.

Hipoksemili karaciğer hastlarındaki bu pulmoner gaz değişimindeki 3 mekanizmanın bireysel rolleri HPS şiddetine göre değişmektedir (tablo-4). $Pa, O_2 \geq 80$ mmHg ve tek başına artmış PA-a, $O_2 (\geq 15$ mmHg) veya orta düzeyde hipoksemilili ($Pa, O_2 \geq 60$ -<80 mmHg) erken evre HPS' liler ılımlı bir ventilasyon-perfüzyon değişkenliği ve ılımlı intrapulmoner şant ile ilişkili olabilir. Fakat nadir olarak şiddetli HPS' lilerde ($Pa, O_2 \geq 50$ -<60 mmHg) ve ayrıca şiddetli hipoksemililerde ($Pa, O_2 < 50$ mmHg) arteriel deoksijenasyonun tüm 3 belirleyicisinde birarada bulunabilir. Alveoler oksijen basıncını artıran hiperventilasyon ve miks venöz oksijen basıncını artıran yüksek perfüzyon Pa, O_2 ' deki azalmayı azaltabilir.^{38,39} HPS' li hastalarda beraberinde olabilen KOAH, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi kronik akciğer bozukluklarının arteriyel desatürasyon üzerine olan etkisi ile mevcut tablo karışık bir hale dönebilir.

HPS' li sirotik hastalarda pulmoner vasküler sistemin birçok patolojik anormalliği bildirilmiştir.³⁹ Bunlar; alveolar pre-kapiller ve post -kapiller damarların lokalize veya difüz dilatasyonu, plevral ve pulmoner anatomik arter-ven bağlantıları ve portopulmoner venöz anastamozlardır.¹⁷ Fakat, bu patolojik bulguları ve IPVD' leri gösteren az sayıda çalışma vardır. Alveoler alanlardaki kapiller damarların dilatasyonu başlıca ön koşuldur ve hem insandaki hemde deneysel HPS' deki arteriyel deoksijenasyonun temel patofizyolojik bulgusudur.^{40,41} Ayrıca, hayvan modellerinde pulmoner mikrosirkülasyondaki makrofajların birikimi ve sayıca artmış pulmoner kapillerler

gösterilmiştir^{41,42}, bu durumda vaskülojenik bir yanıtı desteklemektedir. Hepatik sentez disfonksiyonun ve portal hipertansiyonun derecesinin HPS sıklığı ve şiddeti ile bağlantılı olup olmadığına dair tartışmalar olmasına rağmen çoğu klinik vaka karaciğer sirozu ve portal hipertansiyonda gösterilmiştir.^{26,43} Karaciğer sirozu olmaksızın ekstrahepatik portal ven obstruksiyonu ve hepatik ven obstruksiyonu olanlarda ortaya çıkan HPS' nin varlığının kanıtı, şiddetli hepatik disfonksiyonu ve sirozun HPS gelişimi için mutlak gerekli olmadığını göstermektedir.⁴⁴

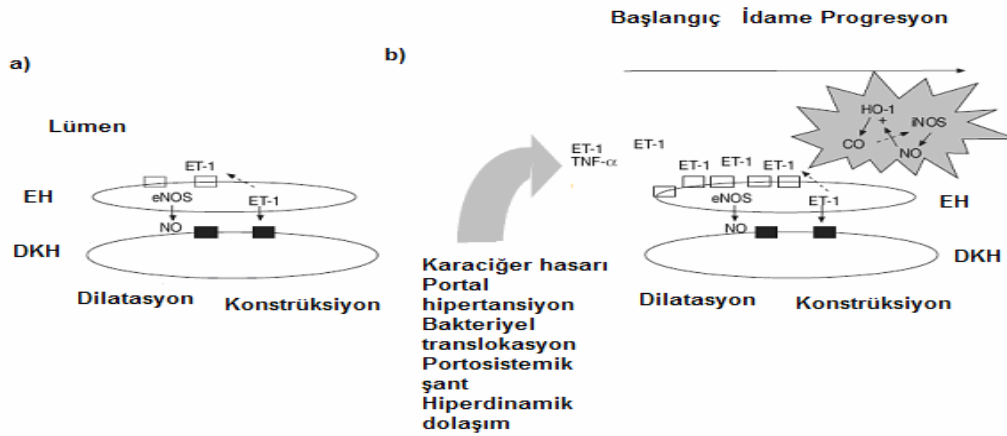
Ek olarak, HPS'nin akut ve kronik nonsirotik hepatitlerde de ortaya çıkışı portal hipertansiyonun tüm hastalarda olmayabileceğini göstermektedir.^{9,26}

Nitrik oksidin (NO) artmış pulmoner üretimi HPS' li sirotik hastalardaki IPVD gelişimi ile ilişkilendirilmektedir.⁴⁵⁻⁴⁹ HPS' li hastalarda exhale NO düzeyleri yüksektir ve karaciğer transplantasyonu sonrası HPS ortadan kalkınca veya minimal olunca normalize olmaktadır.^{46,47} Ancak, artmış endojen NO üretimi ve onun portal hipertansiyon, hiperdinamik sirkülasyon ve karaciğer hasarının derecesiyle olan ilişkisi halen net değildir. IPVD' ye katkıda bulunabilecek diğer mediyatörlerde henüz çalışılmamışlardır.

Deneyssel olarak, sadece kronik ortak safra kanalı ligasyonu (OSKL) ile HPS' li sıçan modeli tanımlanmıştır.^{50,51} Önceden yapılan birçok çalışmada eikozanoidlerin vazokonstriktör rollerine ve sayısal olarak artmış intravasküler makrofaj-benzeri hücrelere odaklanılmıştır.^{42,50} Sonraki birçok çalışma pulmoner NO üretimindeki artışın nedeni olarak, artmış pulmoner vasküler endotelial (eNOS) ve indüklenabilir (iNOS; makrofajlarda) NO sentaz ekspresyonu ve aktivitesini belirttiler.⁵²⁻⁵⁷ Intravenöz Ng-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) uygulanımı OSKL sıçanlarındaki hipoksemiye düzeltti buda HPS' deki aşırı pulmoner NO salınımının patojenik rolünü desteklemektedir.⁵⁸ İlave çalışmalar artmış hepatik üretimi ve düşük düzeylerdeki endotelin aracılı endotelin-1 (ET) salınımının OSKL' deki vazodilatasyonu ve pulmoner endotel NOS düzeylerindeki artışı tetikleyen mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir.^{53,54} Bu sirozda ve portal hipertansiyondaki ETB reseptör-ET-1 aracılı NO üretimini artırıyor gözükten pulmoner vasküler ETB reseptör ekspresyonundaki selektif bir artışla ilgilidir.⁵⁵ Diğer enzimlerin ve mediyatörlerin rolleri bu alandaki çalışmaların tekrar intravasküler makrofajların

birikimine odaklanmasına yol açmıştır. OSKL’de pulmoner iNOS ekspresyonunda bir artış gözlenmiştir.^{57,58}

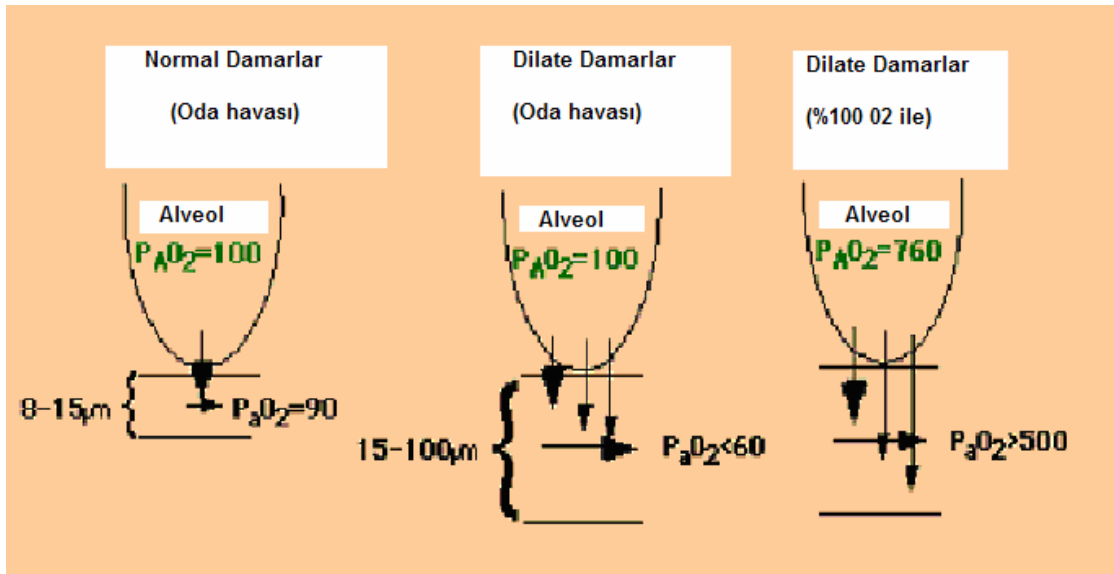
Ayrıca, OSKL’lerde norfloksasin tedavisi ile makrofaj birikimi azalmaktadır ve eNOS düzeylerini değil ama iNOS’u normalize etmektedir.⁵⁷ Bu durumda pulmoner makrofaj birikiminde bakteriyel translokasyonun rolünü ve IPVD’ye katkısını desteklemektedir. Makrofajlardaki Tümör Nekroz Faktör’ün (TNF) – α bir inhibitörü olan Pentoksifilin⁵⁹ sıçan modelinde HPS’yi önlemiştir.⁶⁰ Bazı çalışmalar ET1 ve TNF- α ’nın her ikisinin de deneysel HPS gelişimini etkileyebileceğini desteklemektedir.⁶¹ Son zamanlarda OSKL’de artmış hemoksijenaz 1 ekspresyonunun ve karbonmonoksit üretiminin bulguları IPVD progresyonundaki rollerini desteklemektedir.^{62,63}



Şekil-2: Deneysel olarak hepatopulmoner sendromdaki moleküler değişikliklerin bir modeli¹³⁵

a) normal mikrovasküler sistemde ETA reseptörü aracılığıyla parakrin endotelin (ET)-1 ile düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonu ve ETB reseptörü aracılığıyla ET-1’in endotelial NO sentaz ile NO üretimi ve vazodilatasyonun dengesi

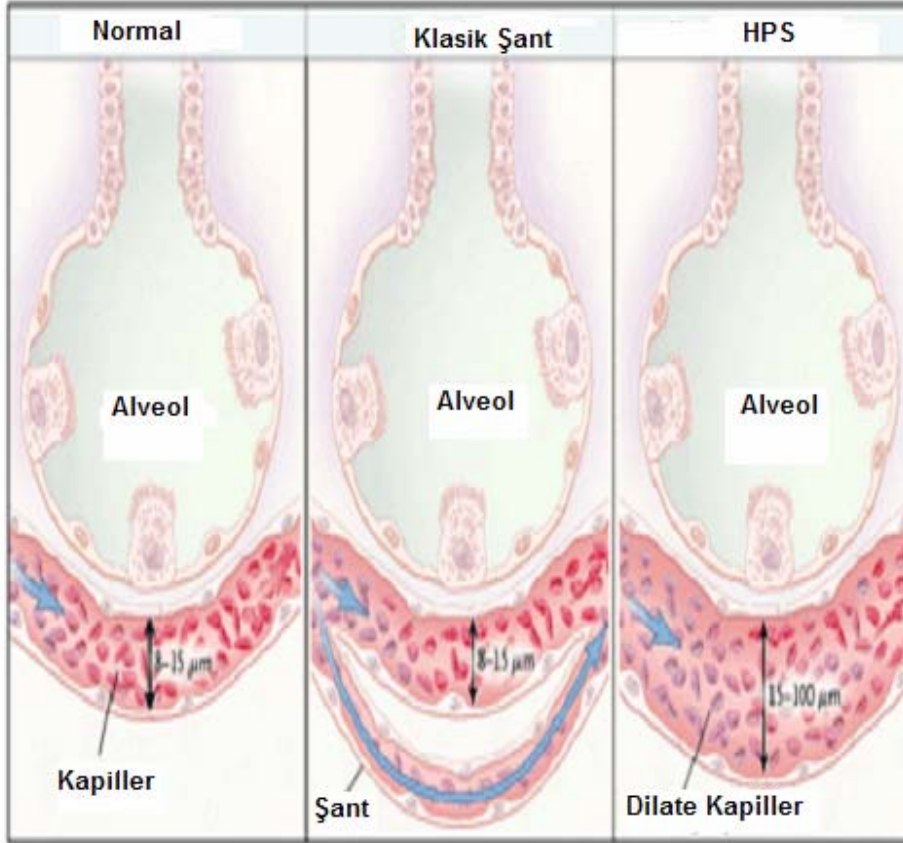
b) HPS gelişimi sırasında karaciğer hasarı ve portal hipertansiyonla direk veya indirek ilişkili bir takım değişiklikler venöz dolaşıma pulmoner mikrodolaşımda etki gösteren bir takım mediyatörlerin üretimi yada salınımı ile sonuçlanmaktadır. HPS başlangıcı sırasında, artmış pulmoner endotelial ETB reseptörleri ve karaciğer ET-1 üretimi ve salınımı eNOS ekspresyonundaki artışa ve mikrovasküler endotelial NO üretimine katkıda bulunurlar. Tümör nekroz faktör (TNF)- α aracılı intravasküler makrofaj-benzeri hücrelerin birikimide kronik safra kanalı ligasyonu sonrasında ortaya çıkmaktadır. Hemoksijenaz (HO)-1 ve indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) ekspresyonu bu hücreleri artırır ve HPS ilerleyişine katkıda bulunurlar. CO: karbon monoksit, EH: Endotelhücre, DKH: Düzkas hücresi



Şekil-3: Hepatopulmoner sendromdaki oksijene yanıt için öne sürülen mekanizma⁶⁵

Alveolo-kapiller oksijen dengesizliği olarak da adlandırılan difüzyon-perfüzyon bozukluğu alveoler kapiller vazodilatasyon ile meydana gelmektedir; alveol içi oksijenin parsiyel basıncı dilate damar merkezindeki kan akımında dengeye ulaşmada yetersiz

kalır. Alveoler oksijen artırıldığı zaman difüzyon gradyenti artar ve oksijenasyon düzelir
PAO₂: Alveoler oksijen parsiyel basıncı; PaO₂: Arteriyel oksijen parsiyel basıncı



Şekil-4: Hepatopulmoner sendromdaki kapiller şant ve kapiller dilatasyon¹³⁶

2.2.3. Klinik belirtiler ve Tanı

Karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyon ile ilişkili semptomların HPS' li hastaların % 82' de bulunmasına rağmen dispne (platipne) sadece % 18'de bulunmaktadır.^{61,62} Oturur pozisyonda artan veya ortaya çıkan dispne olarak tanımlanan platipne HPS' inin karakteristik fakat patognomonik olmayan bir özelliğidir. Parmaklarda çomaklaşma ve spider nevüs gelişimi en duyarlı klinik işaretler olarak desteklenmektedirler.^{61,62} Portal hipertansiyon, spider nevüsler, çomaklaşma ve hipoksemi ilişkisi güçlü olarak HPS' yi desteklemektedir.

HPS gelişimi altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti (Child-Pugh skoru gibi)^{63,64} ile tekbiçimde ilişkili olduğu gözükmemektedir. Platipne, HPS' nin tipik yakınmasıdır ve ortodeoksi (yatar pozisyondan oturur pozisyona geçtiğinde Pa,O₂' de ≥ 4 veya ≥ 5 mmHg' lik azalma) bulgusu ile ilişkilidir.²⁰ Efor dispnesi yavaş yavaş istirahatte olan hipoksemiye ilerleyebilir. Anemi ve karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan halsizliği hipoksemi aracılı HPS' den ayırt etmek zor olabilir. Spider nevüsler, parmaklarda çomaklaşma, dudak ve tırnak yataklarının siyanozu tamamen özgül olmamalarına rağmen genelde ileri evre HPS' lilerde ortaya çıkmaktadır.²⁰ HPS' lilerin yaklaşık 1/3' de KOAH, bronşial astım ve idiyopatik pulmoner fibrozis mevcuttur.⁶⁶⁻⁶⁹ Ayrıca sağdan –sola olan pulmoner bağlantıların akciğer dışı komplikasyonları olarak beyin apsesi⁷⁰ veya intrakranial kanama⁷¹ ve hipoksemi aracılı polisitemi⁷² bildirilmiştir.

Akciğer Fonksiyon Testleri (hem zorlu spirometrik sonuçlar hemde statik akciğer volümleri): Eğer komorbid durumlar yoksa HPS' lilerde tipik olarak normal sınırlardadır. Hafif-orta derecedeki ventilasyon anormallikleri bazı hastalarda olabilmesine rağmen⁷³⁻⁷⁵, anemi için uygun bir doğrulama sonrasında DL,CO kapasitesinde orta derecede bir azalma HPS için genel bir fonksiyonel belirteç olabilir.⁷⁶ Başarılı bir karaciğer transplantasyonundan 1 yıl sonra tüm fonksiyonel testler arasında karşılaştırıldığında DL,CO da devamlı düşme sürebilir (pulmoner kapiller ve venüllerdeki kollajen doku depolanması ile ilişkili olabilir). Bu yüzden DL,CO ölçümü HPS' lilerin rutin taranması için tavsiye edilmemektedir.⁷⁶⁻⁷⁸

Oda havasında yatar ve oturur durumda arteriyel kan gazı basınçları HPS'nin şiddeti ve evrelendirilmesi için zorunludur. Tek başına çok şiddetli hipoksemi genellikle hipokapni ile ilişkilidir. Pulse oksimetri ile arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi orta ve şiddetli HPS' liler için faydalıdır fakat karaciğer transplantasyonu öncesinde rutin arteriyel kan gazı değerlendirmesi yerine ayrıntılı bilgi sağlamaz (oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin şeklinden dolayı).

Hemodinamikler: Yüksek perfüzyon ve düşük sistemik vasküler direnç ve düşük pulmoner vasküler direnç (PVD) sirotik hastaların % 30-50' de mevcuttur ve özellikle orta-şiddetli HPS' lilerde genellikle Child-Pugh skoru ile ilişkilidir.⁷⁹⁻⁸³ Portal hipertansiyonlu hastalar geniş bir aralıkta olan düşük medyanlı bir PVD gösterir.⁷⁹ Sirozda ve portal hipertansiyondaki sistemik ve pulmoner vazodilatasyon vazokonstriktörlere bozulmuş yanıt ile sonuçlanan damar tonusundaki geniş bir azalmanın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.⁸³⁻⁸⁶ Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon HPS ile ilişkili veya ilişkisiz ileri evredeki sirozluların yaklaşık % 30' da yoktur veya çok hafiftir.⁸⁷⁻⁸⁹ Pulmoner vasküler tonusun ilerleyici kaybının IPVD' ye ve HPS gelişimine katkısı halen tartışmalıdır.

Biyokimyasal ve noninvazif exhale biyomarkerlar: Karaciğer fonksiyon testlerinin HPS tanısında yeri yoktur.⁶ Fakat HPS' de serum progesteron ve estradiol düzeyleri genellikle artmıştır⁸⁹ ve bu hormonlar spider nevüslerin ortaya çıkışı ile ilişkilidirler. Seks hormon düzeylerinin ve IPVD' nin karaciğer transplantasyonu sonrası normale dönmesi HPS'deki patojenik rolünü desteklemektedir.⁸⁹ Artmış exhale NO düzeyleri HPS' li veya HPS'siz ileri sirozlu hastalarda gözlenmektedir^{90,91} ve PA-a, O₂ ve yüksek perfüzyondaki anormal artış ile ilişkilidir.⁹⁰ NO etkilerini engelleyen metilen mavisi⁹² ve L-NAME⁹³ gibi medikal yada karaciğer transplantasyonu gibi inhibitör girişimlerin HPS'nin klinik yada fonksiyonel belirteçlerindeki parsiyel yada komplet rezolüsyonun bildirilmesi NO'nin arteriyel deoksijenasyon gelişiminde önemli bir rol oynayabildiği fikrini desteklemektedir.

Görüntüleme: Transtorasik Kontrast Ekokardiyografi (KE-TTE), HPS' nin başlıca yapısal özelliği olan IPVD' lerin saptanması için duyarlı, noninvaziv ve kaliteli bir görüntüleme yöntemidir ve HPS tanısında altın standart olarak dikkate alınmaktadır. KE-TTE, IPVD saptanmasında akciğer perfüzyon sintigrafisinden daha duyarlıdır.^{94,95}

İntravenöz 10 ml salin verilmesini takiben mikrokabarcıkların ($\leq 90\mu\text{m}$ çapında) oluşması ile sonuçlanmaktadır. Mikrokabarcıkların sol atriumda saptanması pozitif KE olarak dikkate alınmaktadır. Normal fizyolojik süreçte mikrokabarcıklar ilk geçiş ile yakalanıp alveollerce absorbe edilirler ve sol atriumda görülmemektedirler. Sağ atriumdaki mikrokabarcıkların hemen sol atriumda ortaya çıkması (3 kardiyak döngüden daha az süre içinde) atrium içi sağdan-sola şantı desteklemektedir.^{94,95} Karaciğer hastalığı (HPS ile birlikte veya HPS olmaksızın) olan hastalarının % 11-47'de Pozitif KE-TTE sonucu bulunmasına rağmen bunların sadece % 32-59'u arteriyel hipoksemiye sahiptir.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Pozitif KE-TTE sonucu olan ve normal arteriyel oksijenasyonu olan hastalar klinik olarak sessiz HPS formu olabilirler, fakat bunların sonuçları halen bilinmemektedir.¹⁰¹

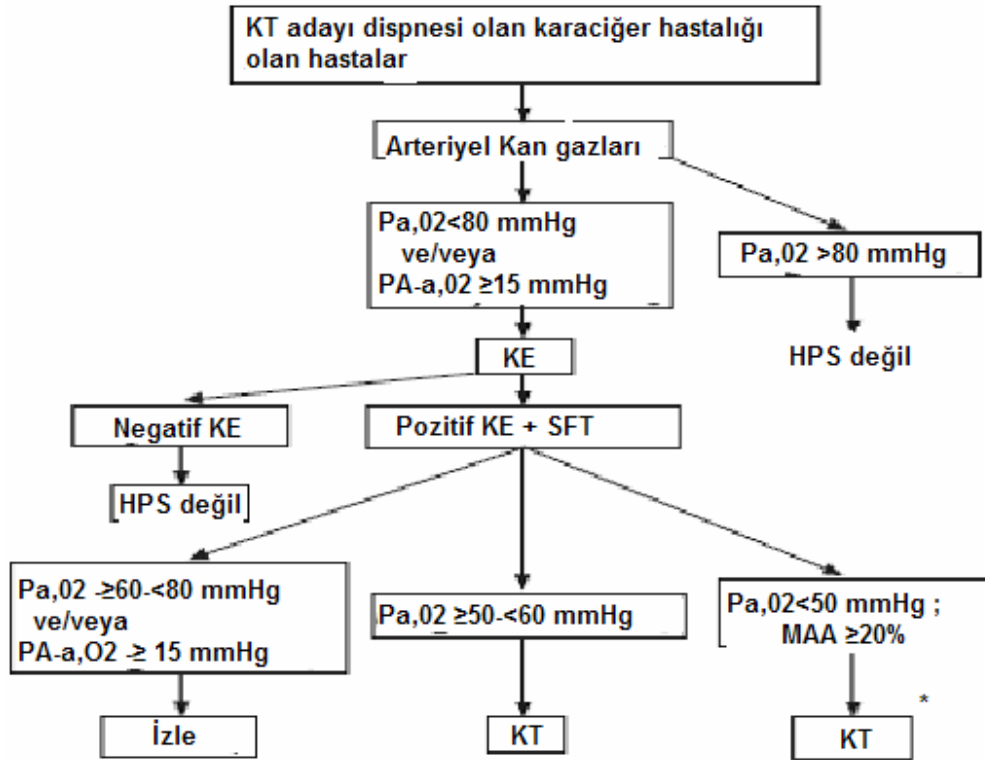
Transözofageal kontrast ekokardiyografi (KE-TTE) sirotik hastalardaki IPVD tanısı için KE-TTE' den daha duyarlıdır ve HPS olmayan hastalarda Pa,CO₂ ve DL,CO arasındaki ilişkiyi daha iyi göstermektedir.^{101,102} Fakat, KE-TEE daha pahalıdır ve sedasyon gerektirmektedir ve özofagus varisli hastalarda teorik olarak riskli olabilir.

Teknesyum 99m' li makroagregat albumin ile akciğer perfüzyon taraması IPVD saptanmasında kullanılabilir. Makroagregatlar normal pulmoner vasküler ağda yakalanmaktadırlar. İntrakardiyak şant veya IPVD' si olanlarda bu partiküller pulmoner vasküler yatağı atlayarak ekstrapulmoner alanlara geçerler (beyin, böbrekler, dalak ve karaciğer). Bu yöntemin KE-TTE 'ye göre en önemli dezavantajı intrakardiyak şantlar ve IPVD arasındaki farklılığı ortaya koyamamasıdır. Ayrıca akciğer perfüzyon taramasının duyarlılığı KE-TTE 'den daha düşüktür.⁶⁸ Fakat bu radyoetiketli parçacıkların sistemik dağılımı kronik respiratuar komorbid durumlarda meydana gelmez. İntrakardiyak bağlantılar veya IPVD varlığında TcMAA aktivitesi karaciğer ve beyinde olur. Arteriyel deoksijenasyonun şiddetinin ve intrapulmoner şantın derecesinin ölçümü karaciğer transplantasyonunun yüksek riskindeki hastalarda HPS'inin sınıflandırılması için tamamlayıcı bilgi sağlayabilir.

Pulmoner anjiyografi ile HPS hastalarında iki tip patern gösterilmektedir. Tip-I veya difüz, ve Tip-II veya fokal tip.¹⁸ Tip-I patern normal damarlarla veya ince difüz örümcekvari arteriyel vasküler anormalliklerle karakterizedir. Tip-II patern, daha az sıklıkta, fokal arterio-venöz bağlantılardan oluşmaktadır. İleri dönem tip-I ve tip-II hastaları oksijene zayıf yanıt gösterirler (Pa,0₂ <300 mmHg). Böyle durumlarda vasküler

embolizasyon uygulanabilir fakat tip-II lezyonlar geri dönüşüzdür ve bu lezyonları olanlarda serebral embolizm ve/veya abse riski olabilir.⁷⁰

Akciğer tomografisi ile görüntülemeye konvansiyonel tomografi yöntemi HPS tanısı için çok az bilgi sağlamaktadır. Küçük bir çalışmada, BT ile periferik pulmoner arterlerin kontrol ve normoksemik sirotik hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde dilate olduğu gösterilmiştir.¹⁰³ Fakat retrospektif bir çalışma bu sonuçları doğrulamadı¹⁰⁴. Toraksın YRBT ile taranması kronik respiratuar durumların dışlanması açısından faydalı olabilir.¹⁹



Şekil- 5: Hepatopulmoer sendromun tarama ve terapötik kararlarını gösteren algoritma¹³⁵

KT: karaciğer transplantasyonu; Pa,0₂: arteriyel oksijen basıncı; PA-a,0₂: alveoler-arteriyel oksijen basınç farkı; KE: kontrast ekokardiyografi; SFT: solunum fonksiyon testi; MAA: makroagregated albumin. 1mmHg = 0.133 kPa * Postoperatif KT mortalitesi için yüksek risk

2.2.4. Tedavi

Farmakolojik tedavi: Somatostatin analogları¹⁸, β -blokerler^{104,105}, siklooksijenaz inhibitörleri,^{106,107} glukokortikoidler ve immünsüprese ilaçlar (siklofosfamid)¹⁰⁸, pulmoner vazokonstriktörler (almitrine)^{109,110}, nitrik oksid inhibitörleri^{92,93,111}, antimikrobiyaller^{57,112} ve garlik preparatı¹¹³ gibi çeşitli ilaç sınıfları HPS tedavisi için kontrolsüz çalışmalarda kullanılmışlardır. Bu çalışmaların hiçbiri oksijenasyon ve/veya IPVD' de tutarlı bir düzelme göstermemiştir.

Non-farmakolojik tedavi: Uzun dönem oksijen tedavisi ile şiddetli hipoksemili ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) HPS' li hastalarda tedavinin etkinliği hakkında yeterli veri yoktur. HPS patogenzinde portal hipertansiyon önemli bir rol oynuyor gözükmemektedir. Portal basınçtaki bir azalma HPS' de faydalı olabilir.^{114,115} HPS için transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) uygulanması çok az vakada yayınlanmıştır ve pulmoner gaz değişimi üzerine değişken kısa dönem etkiler göstermektedir.^{114,115} Bu yüzden TIPS' nin HPS' de terapötik bir yaklaşım olarak kullanılmasına dair yeterli güvenilir veri yoktur. Coil embolizasyon ile tip II anjiyografik paterndeki HPS' li bir vakada arteriyel oksijenasyonu düzeltmiştir.¹¹⁶

Karaciğer transplantasyonu (KT) ile HPS' nin komplet rezolüsyonunun $> \% 80$ ' de gözlendiği vakalar bildirilmiştir ve birçok merkez HPS' yi bir KT endikasyonu olarak görmektedir.¹¹⁷⁻¹²¹ Morbidite, şiddetli HPS' lilerde (KT öncesi şiddetli hipoksemi ve TcMAA ile anormal akciğer dışı tutulum) KT sonrası yüksek olabilir.^{22,23} Spontan HPS rekürrensi ve portopulmoner hipertansiyon (PPHT) KT öncesi veya sonrası HPS' lilerde sık olmamakla birlikte gelişebilir. Çocuklarda canlı vericiden KT ile HPS' de başarı sağlanmıştır¹²² fakat erişkinlerle ilgili yeterli veri yoktur.

Hepatopulmoner sendromun prognozu kötüdür. $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ olduğu zaman 1 yıllık sağkalım oranı $\% 16-38$ ' dir.⁶⁻⁸ Preoperatif geniş şantları veya pulmoner vasküler dilatasyonları olanlarda karaciğer transplantasyonu sonrası hepatopulmoner sendromun geri dönüşü çok yavaş ve muhtemelende tam değildir.⁶⁻⁸

2.2.5. Ayrıcı Tanı

HPS karaciğer hastalarında görülebilen bir diğer pulmoner vasküler hastalık olan portopulmoner hipertansiyondan (PPHT) farklılık göstermektedir. Karaciğer hastalığı ile veya karaciğer hastalığı olmaksızın PPHT pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak tanımlanabilir. PAH, normal sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arter wedge basıncı ile beraber istirahat ortalama pulmoner arter basıncının >25 mmHg veya egzersiz sırasında >30 mmHg olması olarak tanımlanabilir.

Sirozlu ve portal hipertansiyonlu hastalarda pulmoner arter basıncında orta derecede bir artma (<30 mmHg) gözlenebilir.¹²³ Bu artış bu hastalardaki kardiyak output ve/veya kan hacmindeki artma ile ilişkilidir ve bu hastalarda pulmoner vasküler direnç (PVD) normal, pulmoner arter wedge basıncı normal veya artmış olabilir.

Sirozlu ve portal hipertansiyon ile ilişkili PAH hastaların % 3 ila 4,7’de ortaya çıkabilir.¹²⁴ Temel patofizyolojik mekanizması HPS’ den farklıdır.

Burada özellikle küçük pulmoner arterlerin intimal proliferasyonu ve/veya kalınlaşması, medial düz kas hipertrofisi ve fibrozisi sözkonusudur. Bu damarlarda anormal lokal endotelial trombolitik aktivite ve hiperkoagülabl bir durumdan dolayı in situ tromboza yatkındırlar.¹²⁵ Artmış bu vazoproliferasyondan ötürü PVD artmıştır.

Hastaların juguler venöz basınçları artabilir ve triküspit regürjitasyon üfürümü ortaya çıkabilir. Sağ kalp boşluklarında dilatasyon ve sağ kalp yemeziği ve buna bağlı olarak da alt ekstremité ödemi gelişebilir.

Hastaların SFT’ lerinde DL_{CO} azalmıştır. Arteriyel kan gazında hafif-orta hipoksemi saptanabilir. Elektrokardiyografik olarak sağ atrial genişleme bulgusu, sağ ventrikül hipertrofisi veya sağ aks deviasyonu saptanabilir. Transtoraksik doppler ekokardiyografi ile artmış triküspit regürjitan zirve hızı, pulmoner kapak yetersizliği, paradoksal septal hareket, sağ ventrikül hipertrofisi-dilatasyonu saptanabilir.

Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısı için altın standarttır.¹²⁶ Bu yöntemle ölçülen basınç ve akım ölçümler hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılabilir.

Tedavisinde farmakolojik olarak prostosiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ile vazodilatör tedavi ile vazodilatör etki sağlandığı halde bu ilaçlar fibrotik ve proliferatif değişiklikler üzerine etkiye sahip

değillerdir. KT, HPS' nin aksine PPHT' de bir endikasyon değildir. KT' ye giden PPHT' li hastaların sağkalımları ve pulmoner hemodinamiklerindeki değişiklikleri değişkendir. Pulmoner hemodinamikleri kötüleşebilir, değişmeyebilir, düzelebilir veya normalize olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 95 sirozlu hasta alındı.

3.1. HPS 'nin tanısal kriteri

HPS tanı kriteri olarak;

a-Kronik Karaciğer Hastalığı

b-Geç pozitif kontrast ekokardiyografi (sağ atrial opaklaşmadan sonraki 3 kalp atımı sonunda sol atrial mikrokabarcık opaklaşması)

c-Yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçişte anormal oksijenasyon (arteryel kan gazı veya pulse oksimetre ile) dikkate alındı.

a- Siroz Tanısı: Çalışmaya alınan hastaların siroz tanısı klinik, biyokimya, ultrasonografik değerlendirmeye dayandırıldı. Portal hipertansiyon bulgusu olarak;

1- Özofagogastroduodenoskopi ile özofagogastrik varisler

2- Fizik muayane veya ultrasonografi ile asit

3- Ultrasonografik olarak splenomegali dokumente edildi.

Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel, etyolojik ve klinik evreye göre yapıldı. Karaciğer hastalığının şiddeti Child-Pugh skorlama yöntemi ile değerlendirildi;

Tablo-2: Modifiye Child-Pugh-Turcott skorlama sistemi

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalpati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	> 3.5 g	2.8-3.5	< 2.8g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	> 6 saniye
A: 5-6 B: 7-9 C: 10-15			

Skorlama sonunda 5-6 puanda olanlar Child-Pugh A, 7-9 puanda olanlar Child-Pugh B ve 10-15 puanda olanlar Child-Pugh C (Şiddetli karaciğer hastalığı) olarak dikkate alındılar.

Karaciğer hastalığının klinik evresinde asit durumu ve ensefalopati öyküsü dikkate alındı (Tablo-5) ;

Tablo- 5: Karaciğer hastalığının klinik durumu

	Kompanse	Dekompanse
Asit varlığı veya Hepatik ensefalopati öyküsü	Yok	Var

Karaciğer hastalığının fonksiyonel durumu karaciğer alanin aminotransferaz (ALT) enzimi ve serum total billuribin değeri ile değerlendirildi (Tablo-6) ;

Tablo-6: Karaciğer hastalığının fonksiyonel durumu

	Aktif	İnaktif
ALT >40 U/L veya T.Bilirubin >2 mg/dl	Evet	Hayır

b- Ekokardiyografik Kriter: HPS ile uyumlu olan siroz hastalarına Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na transtorasik kontrast ile kuvvetlendirilmiş ekokardiyografi uygulandı.Üst ekstremitte periferel veninden 10 ml salin solüsyonu verildikten sonra pozitif kontrast ekokardiyografiye sahip hastalar intrapulmoner vasküler dilatasyona sahip olarak nitelendirildi.

Pozitif kontrast ekokardiyografi, salin solüsyonunu verilmesini takiben sağ atrial opaklaşmadan 3 kalp atımı sonrası sol atriumda mikrokabarcıkların opaklaşması olarak dikkate alındı.⁷ Bu bulgular ile mikrokabarcıkların intrapulmoner geçişte dilate prekapiller veya kapiller veya direk arteriovenöz bağlantıları desteklendi. Sol atriumda 3 kardiyak döngüden daha az zamanda opaklaşmanın desteklediği intraatrial sağdan -sola şant hiç bir hastada görülmedi.

c- Anormal oksijenasyon kriteri: Hastaların yatar (10 dakika sonunda) ve oturur (20 dakika sonunda) pozisyonundaki oksijenasyonunu değerlendirmek için arteriyel kan gazı (radial arter) örnekleme ile Pa,0₂ ölçümü ve portabl (Nellcor Puritan Bennett Inc. N-560) pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümü uygulandı.

3.2. Çalışmanın Yapılışı

Çalışmaya 2006-2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 95 siroz hastası alındı. Hastaların kronik karaciğer hastalıklarının fonksiyonel, klinik evreleri ve etyolojik sınıflamaları yapıldı.

Hastaların oksijenasyon durumu arteriyel kan gazı örnekleme ve pulse oksimetre ile değerlendirildi. 59 hastaya arteriyel kan gazı örnekleme yapıldı. Arteriyel kan gazı örnekleme sırasında oturma pozisyonunda $Pa_{O_2} < 85$ mmHg olması⁷ HPS için anlamlı kabul edildi. 36 hastada oksijenasyon pulse oksimetre ile değerlendirildi. Pulse oksimetre ile oturma pozisyonunda Sa_{O_2} 'nin $< 97\%$ ^{65,127-130} olması HPS için anlamlı kabul edildi. HPS ile uyumlu olan hastalara oturma pozisyonunda 15 dakika nazal kanülden oksijen verilerek oturma pozisyonunda arteriyel kan gazı ve pulse oksimetre ile oksijen tedavisine yanıt değerlendirildi. 15 dakikalık nazal kanül oksijen uygulaması sonrası $Pa_{O_2} > 90$ mmHg ve $Sa_{O_2} > 97\%$ olması tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. Oksijene yanıt veren hasta grubu HPS tip I ve oksijene yanıt vermeyen hasta grubu HPS tip II olarak sınıflandırıldı.

Oturma pozisyonunda hipoksemik olan hastalara güçlendirilmiş transtoraksik kontrast ekokardiyografi uygulandı. Pozitif kontrast ekokardiyografi sonucu olan hastalara HPS şiddetini ve intrapulmoner şant değerlendirmesi için teknesyum 99m işaretli makroaggrated albumin akciğer sintigrafisi, eşlik eden hastalık durumu dışlanması için akciğer YRBT ve arteriovenöz bağlantıları, difüz yada fokal örümcekvari arteriyel vasküler anormallikleri gösterebilmek amacıyla pulmoner anjiyografi çekildi. Kontrast ekokardiyografi ile intrakardiyak sağdan-sola şant dışlandı.

HPS ile uyumlu olan hastaların fizik muayane ile platipne, dijital çomaklaşma, spider nevüs durumları, fizik muayane ve ultrasonografi ile asit durumları değerlendirildi.

3.3. İstatiksel Analizler

Veriler SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 16.0, Chicago, IC, USA) paket programı ile analiz edilmiştir. Yaş ve kan gazı değerleri ortalama, SD, median, min ve max değerleri ile, cins ve etiyoloji gibi kesikli değişkenler sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 95 siroz hastası dahil edilmiştir. Hastaların 67'si erkek 28'i kadındı (Tablo-7). Hastaların yaş ortalaması $52,28 \pm 12,0$ idi.

Tablo-7: Hastaların demografik özellikleri

	Hasta
Yaş* (yıl)	$52,28 \pm 12,0$ 54 (20-83)
Cinsiyet (E/K)	67/28 (% 70,5/% 29,5)

* Ortalama $\pm$ Standart Sapma, Ortanca Değer (Alt Değer-Üst Değer) olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların kronik karaciğer hastalığı etyolojilerine bakıldı (Tablo-8).

Tablo-8: Hastaların siroz etyolojileri

Etyoloji	n	%
Etyoloji bilinmiyor	18	18,9
HBV	44	46,3
HCV	18	18,9
alkol	9	9,5
otoimmün	2	2,1
diğerleri (metabolik vs..)	4	4,2
Toplam	95	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların Child-pugh skorlamasına göre dağılımına bakıldı (Tablo -9)

Tablo-9: Hastaların Child-Pugh skorlamasına göre dağılımı

	n	%
Child A	14	14,7
Child B	41	43,2
Child C	40	42,1
Toplam	95	100,0

Hastaların siroz hastalığının fonksiyonel ve klinik durumlarına bakıldı (Tablo 10 , tablo-11).

Tablo-10: Kronik karaciğer hastalarının fonksiyonel duruma göre dağılımı

Fonksiyonel Durum	n	%
inaktif	30	31,6
aktif	65	68,4
Toplam	95	100,0

Tablo-11: Kronik karaciğer hastalarının klinik evrelerine göre dağılımı

Klinik	n	%
kompanse	24	25,3
dekompanse	71	74,7
Toplam	95	100,0

Çalışmaya dahil edilen 95 siroz hastasında oturur pozisyonda hipoksemi ve pozitif kontrast ekokardiografi sonucuna göre 8 (% 8,42) hasta HPS ile uyumlu idi (Tablo-12). 8 HPS hastasının 4' ü oksijen tedavisine yanıtı (% 50) HPS tip-I ve 4' ü oksijen tedavisine yanıtı (%50) HPS tip-II olarak değerlendirildi.

Tablo-12: Çalışmaya dahil edilen hastalarda HPS sıklığı

HPS	n	%
HPS saptanmadı	87	91,6
Tip-I HPS	4	4,2
Tip-II HPS	4	4,2
Total	95	100,0

Çalışmaya dahil edilen 95 hastadan 59'unda arteriyel kan gazı örnekleme ile 18 hastada ortodeoksi saptandı ve portabl pulse oksimetre ile de 36 hastadan 7 tanesinde ortodeoksi saptanıp kontrast ekokardiyografi uygulandı ve 1 hasta HPS ile uyumlu

saptandı (Tablo-13). 8 hastadan 4'ü (% 50) oksijene yanıt veren tip-I HPS olarak, 4'üde (% 50) oksijene yanıtızsız tip-II HPS olarak değerlendirildi.

Tablo-13: Ortodeoksi saptanan hastaların kontrast ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Pozitif Kontrast ekokardiyografi	n	%	Geçerli %	Kümülatif %
negatif	11	11,6	57,9	57,9
grade 1	4	4,2	21,1	78,9
grade 2	1	1,1	5,3	84,2
grade 3	3	3,2	15,8	100,0
Total	19	20,0	100,0	
Diğerleri	76	80,0		
Toplam	95	100,0		

Çalışmaya dahil edilen hastalardan arteriyel kan gazı örnekleme ile oturur pozisyonundaki Pa,0₂ değerleri tablo-14' de gösterilmektedir.

Tablo-14: Oturur pozisyonda Pa,0₂ değerleri

Pa, 0 ₂		n	%	Geęerli %	Kümülatif %
	45,00	1	1,1	1,7	1,7
	49,00	1	1,1	1,7	3,4
	50,00	2	2,1	3,4	6,8
	51,00	1	1,1	1,7	8,5
	53,00	1	1,1	1,7	10,2
	58,00	1	1,1	1,7	11,9
	60,00	2	1,1	1,7	13,6
	62,30	1	1,1	1,7	15,3
	70,00	1	1,1	1,7	16,9
	70,20	2	1,1	1,7	18,6
	82,00	2	2,1	3,4	22,0
	83,00	1	1,1	1,7	23,7
	84,00	1	1,1	1,7	25,4
	84,20	1	1,1	1,7	27,1
	85,00	5	5,3	8,5	35,6
	86,00	3	3,2	5,1	40,7
	87,00	3	3,2	5,1	45,8
	88,00	3	3,2	5,1	50,8
	88,90	1	1,1	1,7	52,5
	90,00	1	1,1	1,7	54,2
	92,00	1	1,1	1,7	55,9
	92,40	1	1,1	1,7	57,6
	93,00	4	4,2	6,8	64,4
	94,00	2	2,1	3,4	67,8
	95,00	4	4,2	6,8	74,6
	96,00	3	3,2	5,1	79,7
	97,00	5	5,3	8,5	88,1
	98,00	6	6,3	10,2	98,3
	99,00	1	1,1	1,7	100,0
	Toplam	59	62,1	100,0	
	Diğerleri	36	37,9		
Total		95	100,0		

Çalışmaya alınan hastalardan pulse oksimetre ile satürasyon değerleri (SaO₂) tablo-15’te gösterilmektedir.

Tablo-15: Pulse oksimetre ile oturur durumda SaO₂ değerleri

Sa, O ₂	n	%	Geçerli %	Kümülatif %
91,00	1	1,1	2,8	2,8
92,00	1	1,1	2,8	5,6
93,00	2	2,1	5,6	11,1
94,00	1	1,1	2,8	13,9
95,00	2	2,1	5,6	19,4
96,00	1	1,1	2,8	22,2
97,00	9	9,5	25,0	47,2
98,00	11	11,6	30,6	77,8
99,00	8	8,4	22,2	100,0
Toplam	36	37,9	100,0	
Diğerleri	59	62,1		
Total	95	100,0		

HPS ile uyumlu olan 8 hastanın 3’ ünde altta yatan siroz hastalığının etyolojik nedeni HCV (% 37,5), 2’sinde HBV (% 25) ve 3’ ünde altta yatan siroz hastalığının etyolojisi kriptojenik (% 37,5) idi. 8 hastanın 3’ ünün cinsiyeti kadın (% 27,5) ve 5’nin cinsiyeti erkek (% 62,5) idi.

HPS ile uyumlu olan 8 hastanın 6’ sının Child skoru C (% 75) ve 2’sinin Child skoru B (% 25) idi. 8 HPS hastanın 7’ de asit (% 87,5) mevcuttu ve 1 HPS hastasında asit saptanmadı (% 12,5). Arteriyel kan gazı yöntemiyle ortodeoksisi olan 7 hastanın ortalama PaO₂ değerini 56,46 mmHg (min.=49, maks.=70) saptadık. Pulse oksimetre ile 36 hastada SaO₂’ yi ≤%97 olarak dikkate alarak 1 hastada HPS saptadık. HPS ile uyumlu olan hastalarda eşlik eden hastalıkları dışlamak amacı ile hastalara akciğer YRBT çekildi ve hastalarda komorbid durum saptanmadı, intrapulmoner vasküler dilatasyonu veya şanti göstermek amacı ile hastalara MAA akciğer sintigrafisi ve 3 hastaya da pulmoner

anjioografi çekildi, fakat anlamlı bir sonuç elde edilemedi. 8 HPS hastasından 2'sinde (% 25) platipne, dijital çomaklaşma ve spider nevüs mevcuttu, kalan 6 hastanın 1' inde (% 12,5) tek başına platipne, 1' inde de hem platipne hemde spider nevüs mevcuttu (% 12,5).

8 HPS hastasının hepsinde kronik karaciğer hastalığı fonksiyonel olarak aktifti (% 100).

8 HPS' li siroz hastasının yaş ortalaması ($58,75 \pm 11,63$) diğer 87 siroz hastasının yaş ortalamasından ($51,68 \pm 11,9$) önemli ölçüde ilerideydi

Tablo- 16: Hepatopulmoner sendromlu hastaların yaş ile ilişkisinin istatistiği

	yaş
Mann-Whitney U	251,500
Wilcoxon W	4079,500
Z	-1,295
Asymp. Sig. (2-tailed)	,195

5. TARTIŞMA

Hepatopulmoner Sendrom siroz hastalığının bir komplikasyonu olup % 4-29 oranında sıklığı nevcuttur.²⁷⁻³⁰ Ortalama görülme sıklığı % 15'tir.^{6,24} Hepatopulmoner Sendrom'un nedenleri tam bilinmemektedir fakat vazokonstriktörler ve vazodilatörler (NO gibi) arasında, ve/veya vasküler hücre büyümesini uyaran ve inhibe eden hepatik faktörler (hepatik büyüme faktörü veya vasküler endotelial büyüme faktörü) arasındaki dengesizlikten kaynaklandığına inanılmaktadır.⁶⁻⁸ Diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilmese rağmen²⁶ HPS' ye yol açan en sık karaciğer bozukluğu etyolojisi ne olursa olsun 'Siroz' dur.⁶⁻⁸

HPS, karaciğer hastalığı ile ilişkili intrapulmoner vasküler dilatasyonların (IPVD) neden olduğu bir arteryal oksijenasyon defekti olarak tanımlanmaktadır.⁶⁻⁸ Vasküler komponenti tipik olarak difüz veya lokalize dilate pulmoner kapillerleri daha az olarak da pleural ve pulmoner arteriovenöz bağlantıları kapsamaktadır. Sonuçta, HPS arteriyel deoksijenasyon, IPVD ve karaciğer bozukluğundan oluşan bir klinik triadı içermektedir.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda uygun yöntemlerle hepatopulmoner sendrom taraması yapılan çalışmaların amacı siroz hastalarındaki tek tedavi seçeneği olan karaciğer transplantasyonu için aday olan hastaların karaciğer transplantasyonuna uygunluğunu ve transplantasyon sonrası sağkalımlarının ve mortalite risklerinin tahminlerinin belirlenmesidir. Bizim çalışmamızda amacımız siroz hastalarında HPS sıklığını araştırmaktı.

Çalışmamızda 95 siroz hastasında HPS ile uyumlu olan 8 hastanın 6'sı Child C ve 2'si Child skoru B sınıfında idi. Benzer bulgu Schenk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 98 siroz hastasıyla yaptıkları bir çalışmada 33 HPS hastasının 9'u Child B ve 24'ü Child C sınıfında idi ve çalışmaya alınan 98 siroz hastasının % 66'sı erkek, % 34'ü kadın cinsiyetliydi.^{14,127} Amir Houshang Muhammed Alizadeh arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaş ve Child C sınıflaması HPS ile anlamlı ölçüde ilişkiliydi.¹²⁸

Çalışmamızda siroz hastalığı olan hastalarda arteriyel kan gazı yöntemi veya portabl pulse oksimetre ile oturur pozisyonundaki oksijenasyon bakılarak hastaları değerlendirdik. 95 siroz hastasında 8 hastada (% 8,4) ortodeoksisi olup kontrast ekokardiyografi ile HPS tanısı konuldu. 59 hastada oturur pozisyonunda arteriyel kan gazındaki hipoksemi için Pa_{O_2} cut-off değerini <85 mmHg olarak aldık¹³⁵ ve 7 hastada pozitif (% 11,86) saptadık, 7 hastanın ortalama Pa_{O_2} değeri % 56,47 idi. Benzer olarak Vedrinne ve arkadaşlarının 37 siroz hastasındaki Pa_{O_2} cut-off değeri <80 mmHg olarak aldıkları çalışmada HPS sıklığını % 8 bulmuşlardır.¹²⁹ Sherlock ve arkadaşlarının Pa_{O_2} <80 mmHg aldıkları çalışmada HPS sıklığını 33 hastada % 58 saptamışlardır.¹³⁰ Krowka ve arkadaşlarının 38 sirozlu hastalarda kontrast ekokardiyografi ile HPS sıklığını araştırmada Pa_{O_2} cut-off değerini <70 mmHg aldıkları çalışmada HPS sıklığını Vedrin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucuna benzer şekilde % 5 bulmuşlardır.⁹⁵ Hopkins ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada gene kontrast ekokardiyografi ile Pa_{O_2} 'yi <70 mmHg alarak HPS sıklığını 53 hastada % 15 bulmuşlardır.⁹⁶ Abrams ve arkadaşlarının 40 siroz hastasında Pa_{O_2} 'yi <70 mmHg olarak aldıkları bir çalışmada HPS sıklığını Hopkins ve arkadaşlarının bulgusuna benzer olarak % 17,5 bulmuşlardır.¹³¹ Schenk ve arkadaşları da bir başka çalışmada Pa_{O_2} <70 mmHg alarak HPS sıklığını 98 hastada % 34 olarak saptamışlardır.¹⁴ Portabl pulse oksimetre ile oturur durumda 36 siroz hastasında Sa_{O_2} 'si <92 olan ve kontrast ekokardiyografi ile pozitif sonuç veren 1 hasta (% 2,6) saptadık. Peter Deibert ve arkadaşları 316 kronik karaciğer hastasında Portabl pulse oksimetre (Onyx,Nonin,USA veya Sirecrust 610,Siemens,Almanya markalı) ile oturur pozisyonunda $Sa_{O_2} \leq 92$ olanlarda kontrast ekokardiyografi ile HPS sıklığını % 5,4 olarak saptamışlardır.¹³² Gene aynı çalışma sonucunda pulse oksimetre ile ileri derecede şiddetli hipoksemisi olanlarda portabl pulse oksimetre ile HPS bakılmasını tavsiye etmektedirler.

Oturur pozisyonunda hipoksemisi saptanan hastalara transtorasik kontrast ekokardiyografi ile HPS araştırıldı. Uygun 19 hipoksemik hastadan 8' de (% 42) pozitif kontrast ekokardiyografi sonucu alındı. Benzer sonuç Hopkins ve arkadaşlarınca yapılan hipoksemik 53 siroz hastasında % 47' lik pozitif kontrast eko ile alındı.⁹⁶ Vedrinne ve arkadaşları, Hopkins ve arkadaşlarınca yapılan çalışma sonucuna uygun olarak kontrast transözofageal ekokardiyografi ile oturur durumda arteriyel hipoksemisi olan ($Pa_{O_2} < 80$ mmHg) 37 siroz hastasında % 51 pozitif sonuç saptamışlardır. Stoller ve arkadaşları Pa_{O_2}

$O_2 < 70$ mmHg olan 98 siroz hastalarında transtorasik kontrast ekokardiyografi ile % 15 HPS sıklığını saptamışlardır.¹³³

8 HPS hastasının teknesyum 99m ile işaretli makroagregated ile akciğer perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi ile görüntülenmesinden anlamlı sonuç elde edilemedi. Akciğer perfüzyon sintigrafisi ile özellikle akciğer dışı tutulum (özellikle beyin) hipoksemisi şiddetli ve akciğer dışı tutulumun en olasılıkla olması gerektiği grup child sınıflaması C olan hastalarda beklenirken Krowka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada portal hipertansiyon şiddeti ile oksijenasyon ilişkisi anlamlı bulunmadı.²⁰ Benzer sonuçlar Abrams¹³¹ ve arkadaşları¹³⁰, Whyte ve arkadaşlarınca¹³⁴ yapılan çalışmalarda Child Pugh sınıflaması ile hipokseminin şiddeti ve akciğer dışı tutulumunun direk bağlantılı olmadığı bulundu. Çalışmamızdaki akciğer perfüzyon sintigrafisi ve pulmoner anjiyografi ile anlamlı sonuç elde edememizin nedeni bu yöntemlerin düşük duyarlılıkları ve örnek büyüklüğünün yetersiz olması olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sirozlu hastalarda hepatopulmoner sendrom sıklığı % 8,4 olarak bulunmuştur. Karaciğer transplantasyonuna uygun aday belirlemede ve transplantasyon sonrası sağ kalım ve mortalite tahminine olanak sağlayan Hepatopulmoner Sendrom araştırılmıştır. Hepatopulmoner Sendrom, kronik karaciğer hastalığının Child skoru B ve C sınıfı olanlarda ve ileri yaş grubunda olanlarda görülmüştür. Oksijenasyon durumu arteriyel kan gazı yöntemi ve pulse oksimetre ile değerlendirilmiştir ve uygun hastalarda noninvazif bir yöntem olan transtorasik kontrast ekokardiyografi ile Hepatopulmoner Sendrom tanısı konulmuştur. Hepatopulmoner Sendroma eşlik edebilen durumları dışlamak amacı ile hastalara akciğer yüksek çözünürlüklü tomografi çekilmiştir. Sirozlu hastalarda Hepatopulmoner Sendrom taraması için daha geniş vakalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Sonsuz A.**, Karaciğer sirozunun etyolojisi ve patogenezi .İstanbul Üniversitesi *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* **2002**; 28: 87-91.
2. **Ökten A.**, Türkiyede kronik hepatit ,siroz , hepatosellüler karsinoma etyolojisi *Güncel Gastroenteroloji* **2003**; 7:187-191.
3. **Farnsworth N. et al.**, Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg. Nov* **2004**;188(5): 580-583.
4. **Fluckiger M.**, Vorkommen von trommelschlägelförmigen Fingerendphalangen . ohne chronische Veränderungen an der Lungenoder am Herzen. *Wien Med Wschr* **1884**;34:1457.
5. **Kennedy TC, Knudson RJ.** Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* **1977**; 72:305-314.
6. **Rodriguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J.** The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* **1992**; 47: 897–902.
7. **Krowka MJ, Cortese DA.** Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnosis and therapeutic considerations *Chest* **1994**; 105: 1528–1537.
8. **Lange PA, Stoller JK.** The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* **1995**; 122: 521–529.
9. **Silverman A. et al.** Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J Pediatr* **1968**; 72: 70–80.
10. **Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY.** Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* **1988**; 29: 129–131.
11. **De BK et al.** Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* **2002**; 122: 897–903.
12. **Caldwell SH et al. and the Hepatopulmonary Syndrome Study Group.** The hepatopulmonary syndrome masquerading as pulmonary Langerhans-cell hystiocytosis. *Ann Intern Med* **1994**; 121: 34–36.
13. **Martinez GP et al.** ,Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* **2001**; 34: 651–657.
14. **Schenk P et al.** Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* **2002**; 51: 853–859.

15. **Cardu's J, Burgos F, et al.** Increase in pulmonary ventilation–perfusion inequality with age in healthy individuals *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 156: 648–653.
16. **Crapo RO et al.** Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400meters.*AmJ Respir Crit Care Med* **1999**; 160: 1525–1531.
17. **Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L.** Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* **1966**; 274: 291–298.
18. **Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA.** Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* **1993**; 104: 515–521.
19. **Martinez G et al.**, Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* **1999**; 30:882–889.
20. **Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al.** Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest* **2000**; 118: 615–624.
21. **Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, et al.** Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* **1999**; 67: 712–717.
22. **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**; 37:192–197.
23. **Krowka MJ et al.** Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* **1997**; 72: 44–53.
24. **Whyte MK et al.** Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 1998; 29: 85–93.
25. **Fallon MB, Abrams GA.** Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* **2000**; 32: 859–865.
26. **Teuber G et al.** Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* **2002**; 13: 311–318.
27. **Abrams GA et al.** Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* **1995**; 109:1283–8.
28. **Aller R et al.** Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography: advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* **1999**; 44:1243–8.
29. **Park SC et al.** Echocardiographic findings before and after liver transplantation. *Am J Cardiol* **1985**; 55:1373–8.
30. **Jensen DM, Pothamsetty S, Ganger D, et al.**, Clinical manifestations of cirrhotic patients with intrapulmonary shunts. *Gastroenterology* **1994**; 106:A912.
31. **De BK, Sen S, Biswas PK, et al.** Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* **2002**; 122: 897–903.

32. **Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder KAI.** Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* **1989**; 140:1631–1635.
33. **Castaing Y, Manier G.** Hemodynamic disturbances and VA/Q matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest* **1989**; 96:1064–1069.
34. **Eriksson LS et al.** Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* **1990**; 12: 1350–1357.
35. **Wagner PD.** Impairment of gas exchange in liver cirrhosis. *Eur Respir J* **1995**; 8: 1993–1995.
36. **Naeije R.** Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* **2003**; 133: 163–169.
37. **Nakamura T et al.** Measurement of blood flow through porto-pulmonary anastomosis in portal hypertension. *J Lab Clin Med* **1965**; 65:114–21.
38. **Ruff F et al.** Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* **1971**; 50:2403–13.
39. **Schraufnagel D, Kay J.** Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* **1996**; 17: 1–15.
40. **Agusti AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R.** Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* **1996**; 17:49–66.
41. **Schraufnagel D et al.** Lung capillary changes in hepatic cirrhosis in rats. *Am J Physiol* **1997**; 272: L139–L147.
42. **Chang SW, Ohara N.** Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J Clin Invest* **1994**; 94: 2009–2019.
43. **Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al.** Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* **1998**; 11:1153–1166.
44. **Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, et al.** Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* **2001**; 8: 83–86.
45. **Vallance P, Moncada S.** Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* **1991**; 337:776–778.
46. **Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al.** Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* **1998**; 129:375–378.
47. **Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al.** Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* **1997**; 26:842–847.
48. **Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, et al.** Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* **1995**; 8: 1883–1885.
49. **Rolla G, Bucca C, Brussino L.** Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome. *N Engl J Med* **1994**; 331:1098.
50. **Chang SW, O'Hara N.** Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 148:798–805.

51. **Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, Hou Z, Luo B.** Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* **1997**; 272: 779–784.
52. **Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD.** The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* **1997**; 113: 606–614.
53. **Luo B et al.** Endothelin-1 in the rat bile duct ligation model of hepatopulmonary syndrome: correlation with pulmonary dysfunction. *J Hepatol* **1998**; 29:571–578.
54. **Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB.** Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* **1999**; 277: 944–952.
55. **Tang L, Ling Y, et al.** Increased pulmonary vascular endothelin-B receptor expression in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* **2002**; 36: 320.
56. **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: 879–885.
57. **Rabiller A et al.** Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166:514–517.
58. **Zhang XJ, Katsuta Y, Akimoto T, Oshuga M, Aramaki T, Takano T.** Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol* **2003**; 39: 724–730.
59. **Endres S, Fulle HJ, Sinha B, et al.** Cyclic nucleotides differentially regulate the synthesis of tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β by human mononuclear cells. *Immunology* **1991**; 72: 56–60.
60. **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: 752–758.
61. **Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB.** ET-1 and TNF- α in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2004**; 286: 294–303.
62. **Carter EP et al.** Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2002**; 283: L346–L353.
63. **Zhang J, Ling Y, Luo B, et al.** Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* **2003**; 125: 1441–1451.
64. **Castro M, Krowka MJ.** Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* **1996**; 17:35–48.
65. **Lange PA, Stoller JK.** The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* **1995**; 122: 521–529.
66. **Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB.** Diagnostic utility of contrast

- echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* **1995**; 109:1283–1288.
67. **Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S.** Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* **1993**; 103:500–507.
 68. **Krowka MJ.** Hepatopulmonary syndromes. *Gut* **2000**; 46:1–4.
 69. **Anel RM, Sheagren JN.** Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: E131–E136.
 70. **Molleston JP, Kaufman BA, Cohen A, et al.** Brain abscess in hepatopulmonary syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **1999**; 29:225–226.
 71. **Shijo H, Sasaki H, Nishimaru K, Okumura M.** Recurrent intracranial hemorrhagic episodes in hepatopulmonary syndrome. *Intern Med* **1992**; 31: 786–790.
 72. **Garcia-Casasola G, Nacher J, Fernandez C, Guijarro C, Bilbao J, Zapatero A.** Severe polycythemia as the first clinical presentation of hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* **2003**; 37:89–91.
 73. **Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS.** Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* **1991**; 90:693–700.
 74. **Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL.** Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* **1990**; 141:1026–1032.
 75. **Ewert R, Mutze S, Schachschal G, Lochs H, Plauth M.** High prevalence of pulmonary diffusion abnormalities without interstitial changes in long-term survivors of liver transplantation. *Transpl Int* **1999**; 12: 222–228.
 76. **Go´mez FP et al.** Incomplete gas-exchange resolution after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* **2003**; 22: 45.
 77. **Stanley NN et al.** Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* **1977**; 32: 457–471.
 78. **Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP.** Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* **1991**; 100:520–528.
 79. **Kowalski HJ, Abelmann WH.** The cardiac output at rest in Laennec’s cirrhosis. *J Clin Invest* **1953**; 32:1025–1033.
 80. **Kontos HA, Shapiro W, Mauck HP, Patterson JL.** General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. *Am J Med* **1964**; 37:526–535.
 81. **Murray JF, Dawson AM, Sherlock S.** Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* **1958**; 24:258–267.
 82. **Campillo B, Bories PN, Benvenutti C, Dupeyron C.** Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* **1996**; 24: 707– 714.

83. **Campillo B et al.** Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* **1995**; 22:1423–1429.
84. **Daoud FS, Reeves JT, Schaefer JW.** Failure of hypoxic vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* **1972**; 51:1076–1080.
85. **Lunzer MR et al.** Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* **1975**;2: 382-385.
86. **Naeije R, Hallemans R, Mols P, Me'lot C.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. *Chest* **1981**;80:570–574.
87. **Me'lot C, Hallemans R, Mols P, Lejeune P.** Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis. *Semin Respir Med* **1985**; 7:164–170.
88. **Vachieri F, Moreau R, Hadengue A, et al.** Hypoxemia in patients with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* **1997**; 26: 492–495.
89. **Aller R, de Luis DA, Moreira V, et al.** The effect of liver transplantation on circulating levels of estradiol and progesterone in male patients: parallelism with hepatopulmonary syndrome and systemic hyperdynamic improvement. *J Endocrinol Invest* **2001**; 25:4–10.
90. **Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, et al.** Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 165:332–337.
91. **Matsumoto A, Ogura S, Hirata Y, et al.** Increased nitric oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med* **1995**; 123:110–113
92. **Schenk P, Madl C, Rezale-Majd S, Lehr S, Muller C.** Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* **2000**; 133:701–706.
93. **Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G.** Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled NG- nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* **2003**; 362:43–44.
94. **Krowka MJ.** Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: distinctions and dilemmas. *Hepatology* **1997**; 25:1282–1284.
95. **Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA.** Intrapulmonary vascular dilatations (IVPD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrastenhanced echocardiography. *Chest* **1990**; 97:1165–1170.
96. **Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B.** Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in endstage hepatic disease. *Am J Cardiol* **1992**; 70:516–519.
97. **Rodriguez-Roisin R, Roca J.** Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* **1997**; 11:387–406.
98. **Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, et al.** Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patients with early liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* **1998**; 33: 988–992.
99. **Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK.** Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol* **2001**; 20:24–27.

100. **Castro M, Krowka MJ.** Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* **1996**; 17:35–48.
101. **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**; 44:1243–1248.
102. **Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR.** Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* **1999**; 211:549–553.
103. **McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD, McDermott VG.** The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* **1996**; 166: 1379–1385.
104. **Agusti AGN, Roca J, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R.** Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* **1990**; 142:306–310.
105. **Lambrecht GL, Malbrain ML, Coremans P, Verbist L, Verhaegen H.** Orthodeoxia and platypnea in liver cirrhosis: effects of propranolol. *Acta Clin Belg* **1994**; 49:26–30.
106. **Shijo H, Sasaki H, Yuh K, Okumura M.** Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* **1991**; 199:1027–1029.
107. **Song JY, Choi JY, Ko JT, Bae EJ, Kim HS, Noh CI.** Longterm aspirin therapy for hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics* **1996**; 197:917–920.
108. **Cadranel J, Milleron B, Cadranel JF, et al.** Severe hypoxemia associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. *Am Rev Respir Dis* **1992**; 146:526–527.
109. **Krowka MJ, Cortese DA.** Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo ClinProc* **1987**; 62:164–173.
110. **Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N, Lampropoulos S.** Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* **1993**; 87:93–98.
111. **Boker KHW, Hoper M, Lehman M, Fabel H, Manns MP.** Effect of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME on vascular resistance and arterial oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* **1994**; 20:333.
112. **Anel RM, Sheagren JN.** Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:131–136.
113. **Abrams GA, Fallon MB.** Treatment of hepatopulmonary syndrome with Allium sativum L. (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* **1998**; 27: 232–235.
114. **Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH.** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* **1995**; 109: 978–983.
115. **Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, et al.** Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*

- 2001; 7:147–149.
116. **Schenk P, Scho" niger-Hekele M, Furrmann V, Madl C, Silberhumer G, Mu" ller C.** Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **2003**; 125:1042–1052.
 117. **Krowka MJ, Cortese DA.** Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* **1990**; 11:138–141.
 118. **Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ.** Is severe hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach. *Eur Respir J* **1994**; 7: 839–842.
 119. **Fewtrell MS, Noble-Jamieson G, Revell S, et al.** Intrapulmonary shunting in the biliary atresia/polysplenia syndrome: reversal after liver transplantation. *Arch Dis Child* **1994**; 70: 501–504.
 120. **Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW.** Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* **1997**; 25: 1228–1232.
 121. **De Goyet JV, Gibbs P et al.** Original extrahepatic approach for hepatic portal revascularization and relief of portal hypertension related to late portal vein thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* **1996**; 62: 71–75.
 122. **Kikuchi H, Ohkohchi N, Orii T, Satomi S.** Living-related liver transplantation in patients with pulmonary vascular disease. *Transplant Proc* **2000**; 32: 2177–2178.
 123. **Herve' P, Lebrech D, Brenot F, et al.** Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* **1998**; 11:1153–1166.
 124. **Castro M, Krowka M, Schroeder D, et al.** Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* **1996**; 71:543–551.
 125. **Sankey EA, Crow J, Mallot SV, et al.** Pulmonary platelet aggregates: possible cause of sudden perioperative death in adults undergoing liver transplantation. *J Clin Path* **1993**; 46: 222–227.
 126. **Krowka MJ.** Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* **2003**; 9:1336–1337.
 127. **Schenk P et al.** Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* **2003**; 125:1042–1052.
 128. **Amir Houshang Mohammad Alizadeh et al.** Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* **2006**; 28:1954–1956.
 129. **Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, et al.** Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* **1997**; 111:1236–40.
 130. **Sherlock S.** Disorders of the liver and the biliary system.. *Oxford: Blackwell, 1989.*
 131. **Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, et al.** Use of macroaggregated lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* **1998**; 114:305–310
 132. **Deibert P et al.** Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease : role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterology* **2006**; 6:15.

133. **Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, et al.** Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* **1995**; 163:133–8.
134. **Whyte MKB, Hughes JMB, Peters AM, et al.** Analysis of intrapulmonary right to left shunt in hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* **1998**; 29:85–93.
135. **Rodriguez R. – Roisin et al.** Pulmoner-hepatik vasküler disorders. *Eur Respir J* **2004**; 24:861-880.
136. **Uptodate.** Version 16.2. Erisim: (<http://www.uptodate.com>) **2008**. Erisim tarihi: 12.07.2008.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Hüseyin Sancar BOZKURT

Doğum Tarih ve Yeri : 07.04.1979 - Mazgirt / TUNCELİ

Medeni Durum : Evli

Adres : Sümer mah, 69073.sokak Gür Apt. Kat:5 D:14
Seyhan / ADANA

Telefon : 03222253396

E-posta : sancarb79@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil : İngilizce