

Hepatopulmoner Sendrom

Erkan Ceylan*, Mehmet Gencer*, Füsün Bölükbaşı**

*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet

Hepatopulmoner sendrom; kronik karaciğer hastalığı, oda havası solunumunda artmış alveolo-arteriel gradiyent ve intrapulmoner vasküler dilatasyona ait kanıtların bulunması şeklinde tanımlanır. Hepatopulmoner sendromlu bir hastada diğer kardiyopulmoner anormallikler (plevral efüzyon veya artmış akciğer volümü gibi) yaygın olarak bir arada bulunabilir. Hepatopulmoner sendromun en sık görülen nedenleri portal hipertansiyon ve porto sistemik şantlardır. Hepatopulmoner sendromun medikal tedavisi yoktur, fakat karaciğer transplantasyonu sonrası zamanla iyileşme mümkün olmaktadır.

Akciğer Arşivi: 2006; 7: 40-44

Anahtar Kelimeler: Hepatopulmoner sendrom, kronik karaciğer hastalığı, intrapulmoner vazodilatasyon, hipoksemi

Summary

Hepatopulmonary Syndrome

The hepatopulmonary syndrome is defined as the triad of chronic liver disease, increased alveolar-arterial gradient while breathing room air, and evidence of intrapulmonary vascular dilatations. Other cardiopulmonary abnormalities (such as pleural effusion or decreased lung volumes) are common and may coexist in patients with the hepatopulmonary syndrome. The most common causes of the hepatopulmonary syndrome are portal hypertension and portosystemic shunting; indicating that vasoactive and angiogenic factors originating from the liver normally control the pulmonary circulation. The hepatopulmonary syndrome is incurable, but resolves over time after liver transplantation.

Archives of Lung: 2006; 7: 40-44

Key Words: Hepatopulmonary syndrome, chronic liver disease, intrapulmonary vasodilatation, hypoxaemia

Tanım

Hepatopulmoner sendrom (HPS); kronik karaciğer hastalığına sekonder portal hipertansiyon, intrapulmoner vasküler dilatasyon ve sonuçta ciddi arteriyel hipoksemiye yol açan gaz değişim anormalliği ile karakterize bir sendromdur. Karaciğer hastalarında, akciğerdeki damar yatağını ilgilendiren iki önemli olaydan biri HPS, diğeri de vazokonstriksiyonla karakterize portopulmoner hipertansiyondur (PPHT).

Fluckinger ilk kez 1884'de sirozlu hastalarda çomak parmak ve siyanozun birlikteliğini göstermiştir. Snell 1930'lu yıllarda karaciğer hastalığı ile hemoglobin desaturasyonu arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Rydell ve Hoffbauer 1956 yılında sirozlu bir hastada progressif dispneyi, kardiyak outputun %40'ına varan pulmoner vasküler şanti ve %73'e kadar düşen oksijen saturasyonunu göz-

termiş ve bu hastaya ait akciğer nekropsisi materyallerinde, prekapiller ve kapiller dilatasyon ile anatomik arteriovenöz komünikasyonları saptamışlardır (1,2). Hepatopulmoner sendrom; en geniş anlamda 1977 yılında Kennedy ve Knudson tarafından karaciğer disfonksiyonu, intrapulmoner vazodilatasyon ve hipoksemi triadı olarak tanımlanmıştır (3,4).

Prevalans

HPS sıklıkla sirozlu hastalarda görülse de, kronik hepatit gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarında ve daha nadiren de non-sirozik portal hipertansiyon, α 1-antitripsin eksikliği ve Wilson hastalığı gibi az görülen karaciğer hastalıklarında da saptanmaktadır (Tablo I).

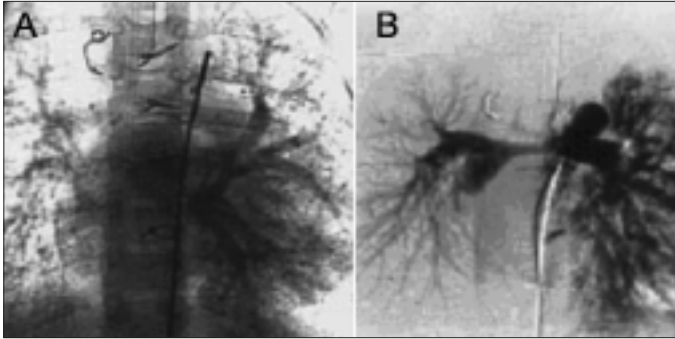
Günümüzde terminal dönem kronik karaciğer hastalarında HPS sıklığı %4 ile %17.5 arasında değişmekte olup, sirozlu hastaların %60'ında, kronik karaciğer hastalarının ise %43.3'ünde hipoksemi saptanmıştır (5-8).

Fizyopatoloji

Karaciğer ve portal sistemden kaynaklanan venöz kan, pulmoner arteriyel ve kapiller sistemden geçer. Akciğer ya da karaciğerden birinin fonksiyonunda bozulma, aralarındaki dengeyi değiştirebilir ve diğer organları da etkileyebilir. Örneğin; primer pulmoner hipertansiyon gibi akciğerden kaynaklanan ciddi arteriyel patolojiler, normal karaciğer üzerine geri akım ile vasküler etkiler oluşturabilir; sonuçta hepatik konjesyon ve asit oluşur. Portal hipertansiyona yol açan sirotik yada non sirotik karaciğer hastalıklarında karaciğerde sentezlenen ya da burada metabolize olan mediatörler arasında dengesizlik oluşur (9,10).

Tablo I: Hepatopulmoner Sendrom'la ilişkili hastalıklar

Kriptojenik siroz
Alkolik siroz
Kronik hepatit
Postnekrotik siroz
Bilier atrezi
Non sirotik portal hipertansiyon
Primer bilier siroz
α 1-antitripsin eksikliği
Wilson hastalığı
Tirozinemi



Resim 1. (A) Hepatopulmoner sendromlu bir hastada bilateral difüz pulmoner arteriovenöz malformasyonlar. **(B)** Sağ akciğerde A-V malformasyonlar ve aynı hastanın hepatik venlerin yön değiştirmesi sonrasında sol akciğerinde progresyon (Courtesy R Patel, Manchester Children's Hospital).

Vasküler Patolojiler

Vasküler patolojilerin fizyopatolojisi tam anlaşılammakla birlikte, oluşan yapısal değişiklikler çok iyi tanımlanmıştır. Berhelot ve arkadaşları 1966'da postmortem sirozlu olgularda periferik pulmoner arterlerde belirgin prekapiller dilatasyon geliştiğini göstermiştir (11). HPS'da en belirgin patoloji, gaz alış veriş yapılan akciğer alanındaki pulmoner arterde kapiller ve prekapiller dilatasyonlardır. Normalde bu bölgede kapiller damar çapları 12 μ dur (12). Buna karşılık HPS'lu olgularda yapılan anatomik çalışmalar 50 μ -150 μ çapına varan pulmoner prekapiller damar dilatasyonunu, daha büyük arteriovenöz anastomozları ve plevral spider nevüs birlikteliğini göstermiştir (13) (Resim 1). HPS'da ve PPHT'da primer karaciğer hastalığı olmadan portal hipertansiyonun bulunması, bu sendromların gelişiminde portal hipertansiyonun gerekli olduğunu düşündürmüştür (1). İleri karaciğer hastalıklarında görülen pulmoner vasküler patolojiler tablo 2'de gösterilmiştir. HPS'a bağlı pulmoner değişiklikler genellikle akciğer bazallerindedir. İntrapulmoner vasküler dilatasyonu bulunan hastalardaki vasküler tonüs kaybının mekanizması tam bilinmemekle beraber HPS'lu hastalarda vazodilatörlerin hakimiyetine yol açan vazokonstrüktör-vazodilatör dengesizliğin rolü olduğu düşünülmektedir (Tablo 3) (12).

Arteriyel Hipoksemi

Arteriyel oksijenizasyon anormallikleri ileri dönem karaciğer hastalığı olan olgularda daha yaygındır. 1970'lere kadar ağır kronik karaciğer hastalığındaki hipoksemide, pulmoner arteriovenöz malformasyon şantlarıyla birlikte oksihemoglobin eğrisinin sağa doğru kaydığı gösterilmiştir. Eritrositlerdeki 2,3 difosfogliserin artmış konsantrasyonundan kaynaklanan bu eğrinin anormalligi, hem hipoksemik hemde

Tablo II: İleri dönem karaciğer hastalıklarında görülen pulmoner vasküler patolojiler (14).

- Pulmoner vasküler dilatasyon / arteriovenöz komünikasyonlar
- Pulmoner hipertansiyon
- Pulmoner vasküler kaçak
- Bozulmuş hipoksik vazokonstrüksiyon
- Hiperdinamik dolaşım
- Portopulmoner venöz komünikasyonlar
- Pulmoner varisler
- ARDS

Tablo III: İntrapulmoner vasküler dilatasyona yol açan potansiyel mediatörler (11)

Artmış pulmoner vazodilatörler	Azalmış pulmoner vazodilatörler
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrik oksid • Atrial natriüretik faktör • Kalsitonin gen-ilişkili peptid • Nörokinin-A • Vazoaktif intestinal peptid • Substans-P • Platelet aktive edici faktör • Glukagon 	<ul style="list-style-type: none"> • Endotelin • Tirozin • Serotonin • Prostaglandin F2 • Anjiyotensin-1

normoksik hastalarda görülmüştür ve tek başına hipoksemiye açıklayamamıştır. Postmortem çalışmalar, bu hastalarda arteriovenöz fistül varlığını göstermiştir (11,15).

Çok yakın zamanda çoklu asal gaz eleme tekniği kullanılarak hipokseminin oluş mekanizması araştırılmıştır. Hipoksemi ve diğer şekillerinin, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) bozukluğu ve difüzyonun azalmasının farklı kombinasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Hastaların çoğunda istirahatte yüksek venöz oksijen satürasyonu, yüksek kardiyak output ve düşük V/Q oranıyla, alveoler birim büyüklüğü ve %20'sinden fazlasında yüksek şant oranı mevcuttur. Yatış pozisyonundan ayağa kalkıldığında alveoler-arteriel oksijen farkı artar. Erken sirotik hastalarda istirahatte hipoksemi olmayabilir. Siroz ağırlaştıkça, şantın oranı artar. Difüzyonun sınırlanmasıyla bozulmuş hipoksik vazokonstriksiyonun artmaya devam etmesi karakteristik değildir. Akciğer bazallerinde şantın çok belirgin olması ortodeoksiyi ve radyografideki intersitisyel işaretlenmeyi açıklar (16-18).

Hafif ve orta dereceli HPS'da hipokseminin ana nedeni ventilasyonun korunup perfüzyonun artmasına bağlı olarak (intrapulmoner vasküler dilatasyona bağlı) düşük V/Q oranına sahip bölgelerin oluşturduğu V/Q eşitsizliğidir. Bununla birlikte ciddi HPS'da ana mekanizma artmış intrapulmoner şanttır (V/Q=0), ayrıca alveolo-kapiller difüzyon kısıtlılığı da rol oynayabilmektedir (Şekil 1) (19).

Pulmoner kapiller dilatasyonun mekanizması bilinmemektedir. Prostatiklin, Atrial natriüretik peptid, Nitrik oksit ve Platelet aktive edici faktör gibi vazodilatör ajanların sorumlu olması olasıdır. (20,21). Eksperimental bir çalışmada endotelial nitrik oksit sentaz'ın HPS'un intrapulmoner vasküler dilatasyonunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (21). Hepatik transplantasyonun pulmoner gaz değişimini düzeltmesi, sirozdaki fizyolojik, sabit anatomik şantlara bağlı olmadığını gösterir. HPS'lu hastalara %100 O₂ verilerek hipokseminin mekanizması anlaşılabilir. Eğer %100 O₂ verilmesine rağmen PaO₂ yükseltilemezse intrapulmoner şant vardır, eğer PaO₂ artıyor fakat 500mm Hg'yi geçmiyorsa şant ekarte edilemez ve hipokseminin nedeni V/Q dengesizliğidir (22).

Kronik karaciğer hastalığı ile birlikte pulmoner hipertansiyonun varlığı (ortalama pulmoner arter basıncı>25mmHg) net bir şekilde tanımlanmıştır. Pulmoner hipertansiyon portal hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %2'sinde görülür (23). Pulmoner hipertansiyonun portal hipertansiyonla ve cerrahi porto-caval anastomozlarla ilişkisi sirozun kendisinden daha güçlüdür. Patolojik çalışmalarda, izole pulmoner arterde medial tabaka hipertrofisi, pleksojenik pulmoner arteriopati ve trombotik pulmoner arteriopatinin birlikte bulunduğunu göstermiştir. Pulmoner hipertansiyonun mekanizmasında; normalde karaciğer tarafından inaktive edilen humoral mediatörler etkili olmakla birlikte, bireysel duyarlılıkta önemlidir. Transplantasyon sonrası prognoz belirsizdir. Primer bilier siroz komplikasyonu olarak pulmoner hipertansiyon nedeniyle akciğer ve karaciğer transplantasyonu bildirilmiştir (24,25).

Klinik Bulgular:

HPS'da klinik bulgular çok farklılık gösterebilmekle beraber,

hastaların büyük çoğunluğunda ileri karaciğer yetmezliğine bağlı klinik ve fonksiyonel bozukluklar (hepatosplenomegali, asit, spider nevüs, sarılık, gastrointestinal kanamalar) ön plandadır. Bazı hastalarda ise ciddi pulmoner patolojiler, karaciğer disfonksiyonlarını ikinci plana atabilir.

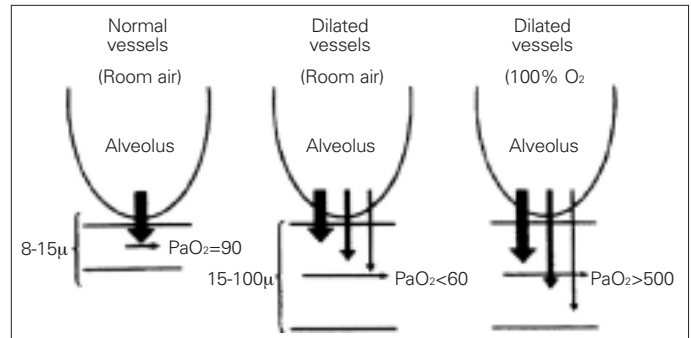
HPS semptomları iki gruba ayrılır.

1. Karaciğer ve portal hipertansiyon bulguları,
2. Solunum sistemine ait bulgular

HPS'da %82 oranında karaciğer ve portal hipertansiyona ait bulgular izlenirken, solunum sistemi semptomları ise %18-52 oranında gözlenmektedir (8,14,26). HPS'lu olguların önemli bir kısmında dispne, siyanoz, çomak parmak, platipne, ortodeoksi gözlenir. Platipne hastaların yatay pozisyonundan dik pozisyona geçtiklerinde tarifledikleri dispnedir ve HPS kliniğinin en belirgin özelliklerinden birisidir. Ortodeoksi ise sırt üstü yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçerken PaO₂'de 10 mmHg'dan daha fazla düşüş saptanmasıdır. Bu bulgu platipne ile birlikte intrapulmoner vasküler dilatasyonların derecesini ve lokalizasyonunu yansıtır. Platipne ve ortodeoksinin ortaya çıkmasında, bazallerde yerleşmiş olan şantların önemli rolü vardır. Yerçekiminin etkisiyle dik pozisyonda kan akımı bu bölgede artar ve bunun sonucunda şant miktarı da artar, bu da hem hipokseminin hem de dispnenin artmasına neden olur (7,14). Abadoğlu ve arkadaşları HPS'li hastaların %57.1'inde ortodeoksi saptamışlardır (26). Ortodeoksi karaciğer hastalıklarında patognomonik olmayıp pnömonektomi sonrasında, rekürren pulmoner embolilerde ve yaygın amfizemde de görülebilir (7).

Sirozlu hastaların %60'ında hipoksemi gözlenirken, bu hastaların hepsinde intrapulmoner dilatasyonlar gösterilemez. Kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda pulmoner patoloji bulunmadan ciddi hipoksemi saptanıyorsa, HPS varlığı düşünülmelidir (1).

HPS'un ciddiyeti genellikle karaciğer yetmezliği ile paralellik gösterirken, PPHT ile karaciğer harabiyeti arasında paralellik tanımlanmamıştır (1). Pulmoner semptomların HPS tanısından önceki süresi yaklaşık 4,8 yıldır. Ortalama yaşam süresi HPS tanısı konulduktan sonra 2,5 yıldır. Mayo Clinic te takip edilen 22 HPS'lu hastada, tanı sonrası 2,5 yılda mortalite %41 bulunmuştur. Ölüm genellikle



Şekil 1: Difüzyon-perfüzyon bozukluğu: Hepatopulmoner Sendromda muhtemel etken olarak düşünülen pulmoner vasküler anomalilerin şematik görünümü. Alveolar arteriyel oksijen basıncı oklarla gösterilmektedir (19).

gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği ve sepsis gibi akciğer dışı bir nedene bağlı olmaktadır (28).

Tanı

1. Kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon varlığı,
2. Akciğer grafisinde normal ya da normale yakın (bazallerde nodüler, retikülönodüler infiltrasyonlar) görünüm, toraks tomografide akciğer bazallerinde dilate periferik pulmoner damarlar görülür (Resim 2) (29).

3. Gaz değişim anormallikleri; özellikle alveolo-arterial oksijen gradientinde artma (15 mmHg'nın üzeri), arterial hipoksemi (PaO₂ 60 mmHg'nın altında) olması,
4. İntrapulmoner sağdan sola şant (pozitif iki boyutlu kontrastlı ekokardiografi (EKO) veya Tc-99 makroagregat albümin perfüzyon sintigrafisi ile) varlığının gösterilmesi ile konur.

Pulmoner sistem fizik muayenesinde, bilateral bazallerde solunum seslerinde azalma ve raller duyulur. Ciltte spider nevüslerin bulunması HPS için en önemli bulgulardan birisidir. Çomak parmak ta HPS'da sıklıkla izlenir. Portal hipertansiyon, spider nevüs, çomak parmak ve hipoksemi varlığı kuvvetle HPS varlığına işaret eder (7).

Solunum fonksiyon testlerinde ekspiratuvar akım değerleri ve akciğer volümleri genellikle normal sınırlarda gözlenir. Asit veya plevral efüzyon varlığında, restriktif patern ve akciğer volümlerinde azalma izlenebilir. Difüzyon kapasitesi (DLCO) genellikle düşüktür, ancak HPS'lu hastaların takibi için kullanılabilir bir parametre değildir (27). HPS'lu olguların Akciğer radyogramı normal sınırlarda olabildiği gibi, alt zonlarda intrapulmoner vasküler dilatasyonları düşündürülen interstisyel opasiteler izlenebilir (7,8).

Ayakta %100 oksijen inhalasyonu ile FiO₂ %100 iken, PaO₂ 200mmHg'dan daha düşük ise ciddi vasküler dilatasyon, arteriovenöz komünikasyon ya da intrakardiyak şant bulunmaktadır. Pulmoner anjiyografi ile dilatasyon ve komünikasyon birbirinden ayırt edilebilir. Eğer PaO₂ 500mmHg'dan daha fazla bulursa o zaman intrapulmoner bir şantın olmadığı kabul edilir.

Hemodinamik çalışmalar intrapulmoner şantın varlığını göstermektedir. Bu durum, invaziv olarak anjiyografi veya non invaziv iki boyutlu ekokardiografi ile tespit edilebilir. İki boyutlu kontrastlı EKO, HPS'da intrapulmoner vasküler dilatasyonları saptamada sensitif ve noninvaziv bir yöntemdir. Bu teknikte intravenöz olarak jelatinli kontrast

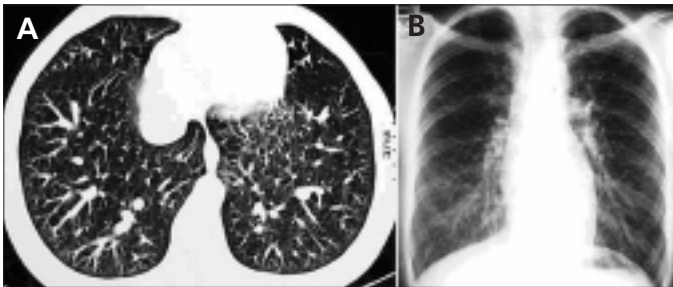
madde verilmektedir. Normalde akciğerde kontrast maddenin mikro kabarcıkları pulmoner yatak tarafından filtre edilir, ancak intrapulmoner şant varlığında yaklaşık 6 saniye sonra sağ kalbi geçerek sol kalbe görünür. Bu yöntemde venöz yolla verilen kontrast maddenin mikro kabarcıkları dilate pulmoner damarlardan geçip sol kalbe ulaşması ve bunun ekokardiografik olarak tespiti ilkesine dayanmaktadır (30). Kontrast EKO her ne kadar pulmoner vasküler deformitelerin farklı tiplerini (örn. prekapiller, kapiller, plevral dilatasyonlar, a-v anastomozlar) ayıramasa da, patent foramen ovale gibi intrakardiyak patolojileri, intrapulmoner patolojilerden rahatlıkla ayırt edebilmektedir. Transözefagial ekokardiografi ile vasküler dilatasyon bölgeleri daha da iyi gözlenir (30). Verilen kontrastlı madde mikrokabarcıklar yayar, bu kabarcıklar normalde sağ kalp boşluklarında resorbe olarak sol kalp boşluklarına geçmez. Ancak İntrapulmoner vazodilatasyon, A-V şant veya intra kardiyak şant varsa, kabarcıklar sol ventriküle geçmektedir. Bunu ayırmak için kabarcıkların ortaya çıkma süresine bakılır. Kabarcıklar 3-6/dk'da görünürse intrapulmoner vasküler dilatasyonu gösterir. İntra kardiyak şant varlığında ise kabarcıklar daha erken dönemde saptanır (30). Teknesyum 99 ile işaretlenmiş albuminin İV uygulaması ile yapılan sintigrafi sonrası tüm vücudun izotopla taranması diğer bir yöntemdir. Normalde işaretlenmiş bu partiküller akciğerde tutulurlar, ancak şant varlığında bu tutulum gözlenmez. Normalde albümin makroagregatları 20-60 mikron çapındadır ve pulmoner kapiller yatakta tutulurlar. Sintigrafik olarak bu maddenin ekstrapulmoner organlarda saptanması intrapulmoner vasküler dilatasyonları göstermektedir. Sintigrafi vasküler dilatasyonun miktarını belirlemede ve hipoksemi için vasküler, nonvasküler nedenleri ayırmada önemli bir yöntemdir (4).

Pulmoner anjiyografi invaziv bir tetkik olmasına karşılık, intrapulmoner vasküler anormalliklerin tipini ve lokalizasyonunu iyi gösterdiğinden, özellikle kronik tromboembolik hastalıkların ayırımında değerli bir yöntemdir. HPS'li hastaların pulmoner anjiyografilerinde tanımlanan iki patern vardır.

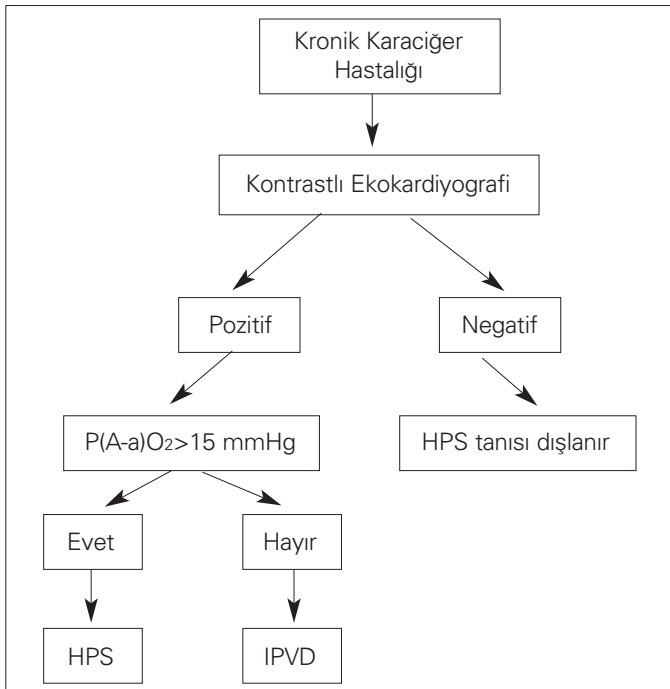
Tip I Diffüz patern: Minimal ve ilerlemiş patern olarak ikiye ayrılır. Minimal paternde, normal veya spider nevüs benzeri dallanmalar mevcuttur. Hipoksi ve ortodeoksi bulunur, %100 oksijen tedavisine yanıt alınabilir. İlerlemiş paternde, vasküler dilatasyonların ilerlemiş olmasına bağlı süngerimsi bir görünüm vardır. Hipoksi ve ortodeoksi şiddetlidir. %100 O₂ tedavisine yanıt oldukça sınırlıdır (7).
Tip II Fokal patern: Direkt arteriovenöz anastomozlar vardır. Şiddetli hipoksemi bulunur. %100 O₂ tedavisine yanıt yoktur. Patolojik yapı Rendu-Osler-Weber sendromunda gözlenen arteriovenöz malformasyonlara benzer ve beraberinde embolik beyin tutulumları izlenebilir (7,9). HPS'un değerlendirilmesinde kullanılan algoritma şekil 2'de gösterilmiştir.

Tedavi

HPS tedavisinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, almitrin, sitostatik ajanlar, beta blokerler, somatostatinerler de-



Resim II: (A) Toraks tomografisinde bazallerinde dilate periferik pulmoner damarlar (29).
(B) PA Akciğer grafisinde bilateral yaygın diffüz retikülönodüler opasiteler.



Şekil 2: Hepatopulmoner Sendrom tanı algoritması (9).

nenmiş ve etkisizliği anlaşılmış olup halen mutlak başarılı ilaç tedavisi bulunmamaktadır (31). Günümüzde etkili tedavi metotları; kronik oksijen tedavisi, terapötik embolizasyon, karaciğer transplantasyonudur.

Karaciğer transplantasyonu uygulanan HPS'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde klinik ve fonksiyonel akciğer semptomlarında önemli derecede iyileşmeler olduğu saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu uygulanan HPS'li hastalarda iyi prognostik faktörler; genç yaş, % 100 oksijen tedavisine iyi yanıt olmasıdır. Ciddi arteriyel hipoksemi hepatik transplantasyon için sıklıkla kontrendikedir (13).

HPS'da başarılı bir transplantasyon sonrası ortaya çıkan pulmoner vasküler değişiklikler, basit bir akut vazodilatör yanıtından çok, yavaş seyirli bir "remodeling" olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle transplantasyon sonrası HPS'un tam düzelmesi için genellikle 15 ay ve üzeri bir zaman gereklidir (7,14).

Kaynaklar

- Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
- Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:163-9.
- Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise aggravated hypoxaemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72:305-9.
- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46: 1-4.
- Colle I, Langlet P, Barriere E, et al. Evolution of hypoxaemia in patients with severe cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(10):1106-9.
- Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol* 2004;41(4):250-8.
- Antonio J, Caneva J. Hepatopulmonary syndrome [Online]. Accessed 2006 January 5. <http://www.chestnet.org>. PCCU Lesson, Volume 14, 1-7.
- Akkoca Ö, Soykan I, Kır M ve ark. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner vasküler ve fonksiyonel değişiklikler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; 49: 67-71.
- Gülbay BE, Gülbay M, Kaya A, Acıcan T. Hepatopulmoner sendrom. *Tüberküloz ve toraks dergisi* 2003; 51(2): 197-206.
- Vettukattil J.J. Pathogenesis of pulmonary arteriovenous malformations: role of hepatopulmonary interactions. *Heart* 2002;88:561-563
- Berhelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med*, 1966;274:291-8.
- Cirit M, Ünlü M. Hepatopulmoner Sendrom. Ed. Dilek On. *Karaciğer*. Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları. Afyon Cilt II. 2002:359-64
- Muers MF. Gastrointestinal, Hepatic and Pancreatic diseases. Ed. Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U et al. *Respiratory Medicine Saunders London Third edition* 2003: 2002-4.
- Castro M, Krowka MJ. The lung in liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17(1):35-48.
- Agusti Gn, Roca J, Bosch J et al. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10:251-7
- Melot C, Naeije R, Dechamps P, et al. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxaemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 632-40.
- Castaing Y, Manier G. Hemodynamic disturbances and cV/cQ matching in hypoxemic cirrhotic patients. *Chest* 1989; 96: 1064-9.
- Edell ES, Costese DA, Krowka MJ, et al. Severe hypoxaemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1631-5.
- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):521-9.
- Chang S, Ohara N. Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis. An animal model of the hepatopulmonary syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:798-805.
- Lee KN, Yoon SK, Lee JW, et al. Hepatopulmonary syndrome induced by common bile duct ligation in a rabbit model: correlation between pulmonary vascular dilatation on thin-section CT and angiography and serum nitrite concentration or endothelial nitric oxide synthase (eNOS)1 expression. *Korean J Radiol*. 2004;5(3):149-56.
- Hagenah C, Sybrecht GW. Disturbances of respiration of patients before and after liver transplantation. *Respiration* 1987;52:209-302.
- Mandell SM, Krowka MJ. Formation of a national data base on pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in chronic liver disease. *Anesthesiology* 1997;87:450-1.
- Herve P, Lebrec D, Brenot F. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
- Wallwork J, Williams CR, Calne RY. Transplantation of liver, heart and lung for primary biliary cirrhosis and primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1987;2:182-5.
- Abadoğlu Ö, Akpınar H, Akkoçoğlu A ve ark. Kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu olgularda hepatopulmoner sendrom sıklığı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:290-8.
- Lima BL, Franca AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(1):42-8.
- Krowka MJ, Dickson R, Cortese DR. Hepatopulmonary syndrome: clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*, 1993;104:515-21.
- Sangji Oriental Medicine Hospital, Internal Medicine. Rad-Cases; Hepatopulmonary Syndrome [Online]. Accessed 2006 January 5. <http://www.white-med.com>.
- Vedrinne JM, Duperré S, Bizollon T et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
- Rodriguez-Rosin R, Agusti A, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.