

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ÇOCUKLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNUN
HEPATOPULMONER SENDROM, PORTO-PULMONER
HİPERTANSİYON VE KARDİYAK FONKSİYONLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. P. Sema KANRA

Ankara/2007

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ÇOCUKLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNUN
HEPATOPULMONER SENDROM, PORTO-PULMONER
HİPERTANSİYON VE KARDİYAK FONKSİYONLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. P. Sema KANRA

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Figen ÖZÇAY

Ankara/2007

ÖZET

Bu çalışmada, Ocak 2001-Haziran 2006 tarihleri arasında siroz (50 hasta) veya akut karaciğer yetmezliği (9 hasta) nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış 59 hasta (8.25 yıl, yaş dağılımı 7 ay-16.5 yıl, K/E 22/37) klinik, laboratuvar ve kardiyolojik yönden değerlendirildi. Transplantasyon öncesi hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularına göre Child-Pugh derecelendirmesi yapıp, pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skoru hesaplandı; arteriyel kan gazı ve pulse oksimetri ile hipoksemi belirlenerek; ekokardiyografi ve kontrast ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirildi, pulmoner arteriyo-venöz fistül, hepatopulmoner sendrom ve porto-pulmoner hipertansiyon olup olmadığı araştırıldı.

Transplantasyon öncesinde kontrast ekokardiyografi yapılan 39 sirozlu hastanın 10'unda (%25.64) pulmoner arteriyo-venöz fistül saptandı. Kontrast ekokardiyografisi pozitif ve negatif olan sirozlu hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, protrombin zamanı, pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorları, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı değeri ve mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Child-Pugh skoru pulmoner arteriyo-venöz fistülü olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Arteriyel kandaki düşük parsiyel arteriyel oksijen basıncı ve yüksek alveolar-arteriyel oksijen gradiyent değeri ile kontrast ekokardiyografide arteriyo-venöz fistül saptanması arasında ilişki olduğu görüldü.

Transplantasyon öncesinde kontrast ekokardiyografi yapılan 39 sirozlu hastanın 8'inde (%20.5) hepatopulmoner sendrom saptandı. Hepatopulmoner sendrom tanısı alan ve almayan hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, protrombin zamanı, Child-Pugh ve pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorları, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı değeri ve transplantasyon sonrası mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Hepatopulmoner sendromu olan hastaların arteriyel kandaki düşük parsiyel arteriyel oksijen basıncı ve yüksek alveolar-arteriyel oksijen gradiyent değeri ile hepatopulmoner sendrom arasında ilişki olduğu görüldü. Karaciğer transplantasyonunu takiben arteriyo-venöz fistül açısından 6 ay-3 yıl sonra tekrar değerlendirilen 7 hastanın kontrast ekokardiyografileri hastaların hepsinde negatif bulundu. Bu hastaların parsiyel arteriyel oksijen basıncı ve alveolar-arteriyel oksijen gradiyent değerleri normale döndü.

Akut karaciğer yetmezliği olan 9 hastada transplantasyon öncesinde pulmoner arteriyo-venöz fistül bakılmadığı için hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri tamamlanamadı.

Transplantasyon öncesinde tahmini pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilen akut karaciğer yetmezliği ve sirozu olan 47 hastanın 3'üne (%6.4) porto-pulmoner hipertansiyon tanısı konuldu. Transplantasyondan 6 ay-4 yıl sonra 34 hastanın tahmini pulmoner arter sistolik basınçları hesaplandı. Otuz dört hastanın transplantasyon öncesi ve sonrası pulmoner arter sistolik basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, porto-pulmoner hipertansiyon saptanan 3 hastanın 2'sinin transplantasyon sonrası pulmoner arter sistolik basıncı normale döndü. Porto-pulmoner hipertansiyon ile sirozun ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldığında porto-pulmoner hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların Child-Pugh ve pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorları farklı değildi.

Transplantasyon öncesi ve sonrasında sol ventrikül diastolik ve sistolik çaplarının, sol ventrikül alanlarının ve sol ventrikül kütesinin hastaların yüzeilerine göre düzeltilmiş değerleri, aorta çapı, aorta çapı/sol atriyum çapı oranı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Bu sonuçlar, bizim çalışmamızda karaciğer transplantasyonu ile hepatopulmoner sendrom ve porto-pulmoner hipertansiyon bulgularının kaybolduğunu ve kardiyak değişikliklerin düzeldiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Siroz, hipoksemi, arteriyo-venöz fistül, kontrast ekokardiyografi, çocuk.

ABSTRACT

This study is a clinical, laboratory, and cardiologic evaluation of 59 patients (median 8.25 years, age range 7 months-16.5 years, female/male ratio: 22/37) diagnosed with acute liver failure (9 patients) or cirrhosis (50 patients), and had liver transplantation between 01 January 2001 and 30 June 2006. Prior to liver transplantation, patients were classified with Child-Pugh classification according to their clinical and laboratory findings, and scored with Pediatric End Stage Liver Disease score. Hypoxemia was determined by pulse oximetry and arterial blood gases. Cardiac function, presence of pulmonary arterio-venous fistulae, hepatopulmonary syndrome, and porto-pulmonary hypertension were investigated by echocardiography and contrast echocardiography.

A pulmonary arterio-venous fistula was determined on 10 out of 39 patients (%25.64) on the contrast echocardiography. There was not statistical difference between the contrast echocardiography positive and negative patients concerning the following parameters: sex, age at transplantation, etiology of cirrhosis, presence of ascites, clubbing and varices, albumin level, bilirubin level, prothrombine time, Pediatric End Stage Liver Disease score, partial arterial carbon dioxide pressure level and mortality after transplantation. Child-Pugh score was higher in the patients with pulmonary arterio-venous fistulae. Patients with arterio-venous fistulae had lower partial arterial oxygen pressure on arterial blood gas analysis, and higher alveolar-arterial oxygen gradient level.

Hepatopulmonary syndrome was diagnosed in 8 (%20.5) patients before transplantation. There was no statistical difference between the hepatopulmonary syndrome positive and negative patients in terms of sex, age at transplantation, etiology of cirrhosis, ascites, clubbing varices, albumin level, bilirubin level, prothrombine time, Child-Pugh score, Pediatric End Stage Liver Disease score, partial arterial carbon dioxide pressure level and mortality following transplantation. Seven patients with hepatopulmonary syndrome prior to the transplantation were re-evaluated by contrast echocardiography on the 6th month-3rd year after transplantation, and the fistulas were not present. Also the partial arterial oxygen pressure and alveolar-arterial oxygen gradient levels were found in normal range after the transplantation.

The patients with acute liver failure (9 patients) were not investigated for pulmonary arterio-venous fistulae; hence it was not possible to complete hepatopulmonary syndrome diagnostic criteria for them.

Before transplantation, we were able to calculate the approximate pulmonary artery systolic pressure of 47 patients of which 3 (%6.4) were diagnosed with porto-pulmonary hypertension. On the 6th month-4th year after transplantation approximate pulmonary artery systolic pressure of 34 patients was calculated. There was no statistical difference between the pulmonary artery systolic pressure before and after the transplantation in these 34 patients. The pulmonary artery systolic pressure returned to normal range in 2 out of 3 patients diagnosed with porto-pulmonary hypertension. There was no difference in Child-Pugh and Pediatric End Stage Liver Disease scores when investigating the relationship between porto-pulmonary hypertension and severity of cirrhosis in patients with porto-pulmonary hypertension and without porto-pulmonary hypertension.

There was statistical difference in the following parameters before and after transplantation: left ventricle diastolic and systolic diameter, left ventricle area and left ventricle mass corrected for surface area values and aorta diameter, aorta diameter/left atrium diameter ratio.

The results of our study showed that liver transplantation healed the hepatopulmonary syndrome and porto-pulmonary hypertension, improved the pathological cardiac functional changes.

Key Words: Cirrhosis, hypoxemia, arterio-venous fistulae, contrast echocardiography, child.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar VE ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 1
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığında Kardiyopulmoner Komplikasyonlar	2
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.2. Hepatopulmoner Sendrom	4
2.2.1. Patogenez	5
2.2.2. Bulgular	6
2.2.3. Tanı	7
2.2.4. Tedavi	9
2.2.5. Prognoz	9
2.3. Porto-pulmoner Hipertansiyon	10
2.3.1. Patogenez	11
2.3.2. Semptomlar ve Bulgular	12
2.3.3. Porto-pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması	13
2.3.4. Tanı	13
2.3.5. Tedavi ve Prognoz	14
2.4. Sirotik Kardiyomiyopati	15
2.4.1. Patogenez	15
2.4.1.1. Beta-adrenerjik Reseptör Fonksiyonu	15
2.4.1.2. Kalp Kası Membran Değişiklikleri	16
2.4.1.3. Nitrik Oksit	16
2.4.1.4. Katekolaminler ve Diğer Faktörler	16
2.4.2. Sirotik Kalp	17
2.4.3. Sistolik Disfonksiyon	17

	SAYFA
2.4.4. Diastolik Disfonksiyon	17
2.4.5. Elektromekanik Anormallikler	18
2.4.6. Sirotik Kardiyomyopati ve Karaciğer Transplantasyonu	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3.1. Hepatopulmoner Sendrom Tanısı	19
3.2. Porto-pulmoner Hipertansiyon Tanısı	20
3.3. Preoperatif Kardiyak Fonksiyonlar	20
3.4. Postoperatif Değerlendirme	20
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	20
4. BULGULAR	21
4.1. Hepatopulmoner Sendrom Bulguları	22
4.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminan Hepatit) Grubu	22
4.1.2. Siroz Grubu	23
4.2. Porto-pulmoner Hipertansiyon Bulguları	27
4.3. Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR VE SİMGELER

A-V	Arteriyo-venöz
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
e-NOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
HPS	Hepatopulmoner Sendrom
INR	International Normalized Ratio
KF	Kısalma Fraksiyonu
NO	Nitrik Oksit
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PaCO ₂	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
P[A-a]O ₂	Alveolar-arteriyel Oksijen Gradyenti
PELD	Pediatric End Stage Liver Disease
PPHT	Porto-pulmoner Hipertansiyon
PT	Protrombin Zamanı
SpO ₂	Pulse Oksimetri ile Ölçülen Oksijen Satürasyonu
TIPS	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant

TABLolar VE ŞEKİLLER

SAYFA

Tablo

2.1. Sirozun dolaşım ve kalp fonksiyonları üzerine etkisi	2
2.2. İnapulmoner vasküler dilatasyona yol açan mediatörler	6
2.3. Porto-pulmoner hipertansiyon sınıflama kriterleri	13
4.1. Hastaların demografik özellikleri	21
4.2. Tanılar	22
4.3. Fulminan hepatit grubu transplantasyon öncesi ve sonrası PaO ₂ , P[A-a]O ₂ ve SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması	23
4.4. Pozitif kontrast ekokardiyografisi olan ve olmayan sirozlu hastaların klinik karakteristikleri	24
4.5. Hepatopulmoner sendrom olan ve olmayan sirozlu hastaların klinik karakteristikleri	26
4.6. Hepatopulmoner sendrom tanısı alan sirozlu hastaların karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası SpO ₂ , PaCO ₂ , PaO ₂ ve P[A-a]O ₂ değerlerinin karşılaştırılması	27
4.7. Porto-pulmoner hipertansiyonu olan hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası pulmoner arter sistolik basınçları	28
4.8. Transplantasyon öncesi ve sonrası EKO ile belirlenen kardiyak fonksiyon parametreleri	30

Şekil

2.1. Sirozda splanknik ve periferel arteriyel vazodilatasyon ve sistemik hemodinamik değişikliklerin patofizyolojisi	4
2.2. İnapulmoner şant varlığında kontrast EKO görüntüsü	8
2.3. Porto-pulmoner hipertansiyona yol açan olası mekanizmalar	12

ÇOCUKLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONUNUN HEPATOPULMONER SENDROM, PORTO-PULMONER HİPERTANSİYON VE KARDİYAK FONKSİYONLARA ETKİSİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, birçok biyokimyasal sentez ve dönüşüm yolunda protein, karbonhidrat ve yağların metabolizmasında, safra sentez ve sekresyonunda rol oynayan, metabolik olayları düzenleyen bir organdır. Siroz karaciğer parankim hücrelerinin dejenerasyonu ve rejenerasyonu ile giden, tüm karaciğeri tutan, yaygın fibröz doku artımı sonucu lobuler ve vasküler yapıda bozulma ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır. Kompanze sirozda semptom olmayabilir, dekompanze sirozda ise hepatosellüler fonksiyonda bozulma ile birlikte asit, periferik ödem, hepatik ensefalopati, gastrointestinal kanama, pıhtılaşma faktörlerinin sentez bozukluğuna bağlı epistaksis ve ekimozlar, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom (HPS), porto-pulmoner hipertansiyon (PPHT), hepatik hidrotoraks gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Kronik karaciğer hastalığının kardiyak ve pulmoner komplikasyonlarının prognozu kötüdür. Medikal tedavi ile sonuçların çok başarılı olmadığı görülmüştür (1,2). Karaciğer transplantasyonu bu hastalarda başarılı bir tedavi şeklidir (3).

Sirozlu bir hastada HPS gelişmesi transplantasyon kararı alınmasında önemli bir faktördür. Tanısı geciken vakalarda transplantasyon sonrası HPS'a ikincil komplikasyonlar gelişebileceğinden sirozlu hastaların rutin olarak bu yönden araştırılması gereklidir. Ağır pulmoner hipertansiyon ise HPS'un tersine transplantasyon sonrası düzelmeyebilir hatta transplantasyona engel oluşturabilir (4). Yine kronik karaciğer hastalarında miyokard fonksiyonlarında değişiklikler olabilir (5,6).

Bu çalışmada hastanemizde karaciğer transplantasyonu yapılan pediatrik hastaların transplantasyon öncesi PPHT ve HPS sıklığının belirlenmesi amaçlandı. Hastaların fizik inceleme bulguları, karaciğer rezervini gösteren laboratuvar testleri ile; hipoksemi ve pulmoner arteriyo-venöz (A-V) fistül gelişim sıklığı arasında ilişki araştırıldı. Sirozun ağırlığı ile; hipoksemi, alveolar-arteriyel oksijen gradiyenti (P[A-a]O₂), A-V fistül gelişimi, miyokard fonksiyonları, ventrikül duvar kalınlığı arasındaki ilişki araştırıldı. Transplantasyon sonrasında HPS'un ve PPHT'un geri dönüşümlü olup olmadığı ve kardiyak fonksiyon değişiklikleri araştırıldı. Hepatopulmoner sendromun ve PPHT'un transplantasyon sonrası hasta sağkalımına etkisi olup olmadığı incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığında Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

Günümüzde kronik karaciğer hastalığı/portal hipertansiyon ile ilişkili pulmoner semptomlar iyi bilinmektedir. (4). Karaciğer işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülen pulmoner komplikasyonlar, 1) Asit birikimine bağlı restriktif akciğer paterni, 2) Masif asit birikimine eşlik eden veya bazen belirgin asit olmadan artmış intraabdominal basınç ile negatif torasik basıncın oluşturduğu basınç farkının etkisi ile küçük diyafragmatik defektler yoluyla abdomenden plevral boşluğa sıvı geçmesi sonucu ortaya çıkan hepatik hidrotoraks, 3) İmmün kaynaklı interstisiyel akciğer hastalıkları, 4) İlerlemiş karaciğer hastalığında saptanan ve klinik önemi henüz aydınlanmamış olan pulmoner intravasküler fagositoz, 5) Pulmoner vazodilatasyonla giden HPS, 6) Pulmoner vazokonstriksiyonla giden PPHT'dur (7). Sirozda sistemik dolaşım hiperdinamiktir ve bu hastalarda kalpte sirotik kardiyomyopati olarak tanımlanan yapısal veya fonksiyonel anormallikler görülebilir (8). Kronik karaciğer hastalarında pulmoner vasküler değişiklikler kardiyopulmoner komplikasyonlara katkıda bulunur ve morbidite ve mortaliteyi etkiler. Sirozun dolaşım ve kalp fonksiyonları üzerine etkileri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (4). Siroz ve portal hipertansiyon dışında, hipoksik hepatite ikincil akut karaciğer yetmezliğinde ve akut hepatit A seyrinde geçici HPS bildirilmiştir (9,10).

Tablo 2.1. Sirozun dolaşım ve kalp fonksiyonları üzerine etkisi

Sistemik dolaşım	Pulmoner dolaşım
Plazma volümü ↑	Pulmoner kan akımı ↑
Total kan volümü ↑	Pulmoner vasküler rezistans ↓(↑)
Arteriyel kan volümü →↓(↑)	
Kardiyak output (→)↑	Renal dolaşım
Arteriyel kan basıncı →↓	Renal kan akımı ↓
Kalp hızı ↑	Renal vasküler rezistans ↑
Sistemik vasküler rezistans ↓	
	Serebral dolaşım
Kalp	Serebral kan akımı ↓→
Sol atriyal volüm ↑	
Sol ventriküler volüm →(↓)	Deri ve iskelet kası dolaşımı
Sağ atriyal volüm →↑↓	Deri kan akımı →↑
Sağ ventriküler volüm →↑↓	İskelet kası kan akımı →↑
Sağ atriyal basınç →↑	
Sağ ventriküler end-diastolik basınç →	
Pulmoner arter basınç →↑	
Pulmoner kapiller wedge basınç →	
Sol ventriküler end-diastolik basınç →	

↑ Artma, → Değişiklik olmaması, ↓ Azalma

2.1.1. Tarihçe

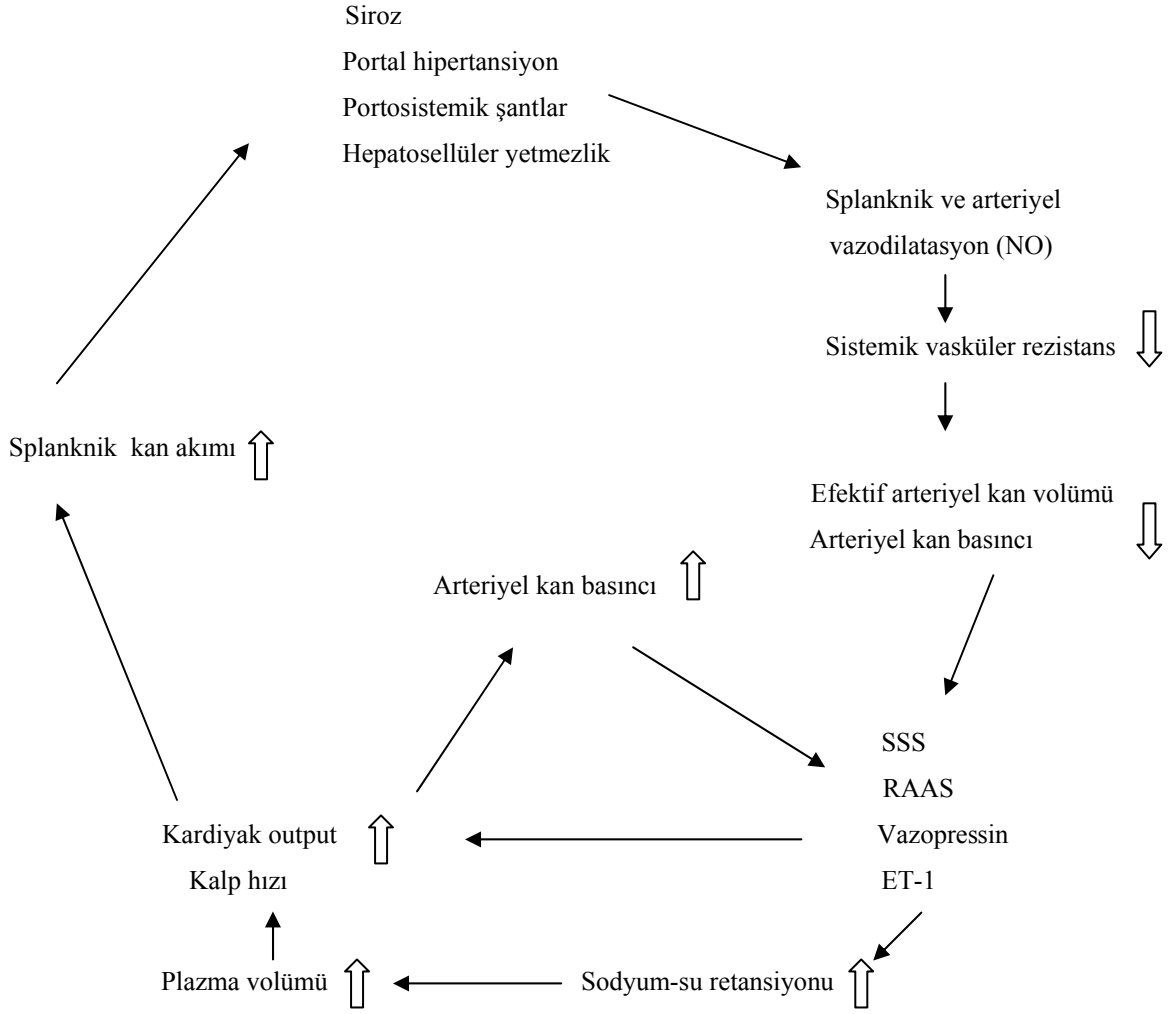
Kronik karaciğer hastalarında arteriyel hipoksemi olduğu yüzyıl önceden bilinmektedir. Fluckinger ilk kez 1884'de sirozlu hastalarda çomak parmak ve siyanoza işaret etmiş, Snell 1930'lu yıllarda karaciğer hastalığı ile desatürasyon arasındaki ilişkiyi göstermiştir (11,12). Rydell ve Hoffbauer 1956 yılında sirozlu bir hastada ilerleyici dispne, %73'e kadar düşen oksijen saturasyonu ve kalp debisinin %40'ına varan pulmoner vasküler şantı göstermiş ve bu hastaya ait akciğer nekropsisi örneğinde prekapiller-kapiller dilatasyon ile anatomik A-V komünikasyonlar saptamıştır (13).

2.1.2. Patofizyoloji

Sirozda sistemik vasküler rezistansın düşmesi, arteriyel hipotansiyona ve bunu kompanze etmek için kalp debisinin artmasına neden olur. Hastalar genellikle hipotansif ve taşikardiktir. Bu dolaşıma hiperdinamik dolaşım adı verilir ve portal hipertansiyon ve sirozu olan hastaların %30-50'sinde görülür. Kalp debisi, otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilen venöz dönüş, kalp hızı ve myokardiyal kontraktiliteden etkilenir. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, vazodilatasyon (düşük sistemik vasküler rezistans), kan volümünün artması ve A-V komünikasyonlar kalp debisini artıran mekanizmalardır (4,14). Kompanse sirozun erken dönemlerinde hiperdinamik dolaşım genellikle görülmez, sirozun şiddeti ve hiperdinamik dolaşım arasında kuvvetli ilişki olduğu bildirilmiştir (4).

Sirozda görülen arteriyel vazodilatasyonun nedeni, dolaşan vazodilatörlerin yapımının artması ve/veya sistemik dolaşımdaki vazodilatörlerin portosistemik kollateraller ile karaciğere uğramadan dolaşıma katılmasıyla yıkımdan kurtulmasıdır (4). Schriei ve arkadaşları (15) 1988'de sirozda 'periferal arteriyel vazodilatasyon hipotezi'ni ortaya atmıştır. Bu hipoteze göre, splanknik bölgede başlayan arteriyolar vazodilatasyon sistemik vasküler rezistansın ve efektif kan volümünün azalmasına yol açmakta ve böylece arteriyel kan basıncı düşmektedir. Efektif kan volümündeki azalma baroreseptörleri uyarmakta, vazokonstrüksiyon ve sodyum-su retansiyonu gelişmektedir.

Sirozda izlenen splanknik ve periferal arteriyel vazodilatasyon ve sistemik hemodinamik değişikliklerin patofizyolojisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir (4).



Şekil 2.1. Sirozda splanknik ve periferel arteriyel vazodilatasyon ve sistemik hemodinamik değişikliklerin patofizyolojisi

SSS:semptomatik sinir sistemi, RAAS: renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi, ET-1:endotelin-1
NO: nitrik oksit

2.2. Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom, kronik karaciğer hastalığı veya ekstrahepatik portal hipertansiyon varlığında parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2)'nin 70 mmHg'dan düşük olması veya $P[A-a]O_2$ 'nin 20 mmHg'dan fazla olması ve kontrast ekokardiyografi (EKO) ya da akciğer sintigrafisi ile saptanmış intrapulmoner vasküler dilatasyon ile belirlenen, gaz değişim anormalliği ile karakterize bir sendromdur. İlk kez 1977 yılında Kennedy ve Knudson tarafından tanımlanmıştır (16). Pulmoner anjiyografik çalışmalarda HPS'un 2 tipi olduğu gösterilmiştir. Tip I lezyonlarda prekapiller düzeyde intrapulmoner vasküler dilatasyonlar; tip II lezyonlarda intrapulmoner A-V fistüller saptanmaktadır. Oksijen

tedavisi ile tip I lezyonu olanlarda hipokseminde düzelme görülürken, tip II lezyonu olanlar ise oksijen tedavisi ile düzelmez (8).

Hepatopulmoner sendrom tanısında yararlanılan $P[A-a]O_2$ aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$P[A-a]O_2 : FiO_2 \times (PB-47) - (PaCO_2/R) - PaO_2$$

$P[A-a]O_2$:	Alveolar-arteriyel oksijen gradyenti
FiO_2 :	Solunan havadaki oksijen oranı (0.21)
PB :	Barometrik basınç (760)
$PaCO_2$:	Parsiyel arteriyel CO_2 basıncı
PaO_2 :	Parsiyel arteriyel O_2 basıncı
R :	Solunum katsayısı (0.8)

Hepatopulmoner sendrom, sirozlu hastalarda hipokseminin en önemli nedenidir. Sirozda asit nedeniyle azalmış total akciğer kapasitesi, plevral efüzyon, pulmoner interstisyel ödem ve difüzyon kapasitesinin bozulması hipoksemiye neden olan diğer mekanizmalardır (17). Kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda pulmoner patoloji olmadan ciddi hipoksemi saptanıyorsa HPS düşünülmelidir (18,19).

Hepatopulmoner sendrom, sirozlu hastalarda daha sık görülse de, kronik hepatite neden olan hastalıklarda da rapor edilmiştir. Kronik viral hepatiti (hepatit B ve C) olan 178 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada hastaların %1.1'inde HPS saptanmıştır (20). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda son dönem kronik karaciğer hastalarında HPS sıklığı %4-29 arasında bildirilmiştir (19, 21). Çocuklardaki HPS prevalansını bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, pulmoner sintigrafi yöntemi ile sirozlu 21 çocuğun 6'sında (%28) pulmoner vasküler dilatasyon gösterilmiştir (22). Kontrast EKO ile yapılan bir çalışmada ise 88 biliyer atrezili hastanın 8'inde (%9) intrapulmoner A-V şant saptanmıştır (23). Burada da görüldüğü gibi prevalansın farklılık göstermesi kullanılan tanısal kriterlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.

2.2.1. Patogenez

Karaciğer ve portal sistemden gelen venöz kan, pulmoner arteriyel ve kapiller sistemden geçer. Portal hipertansiyona yol açan karaciğer hastalıklarında karaciğerde sentezlenen ya da burada metabolize edilen vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörler

arasında dengesizlik oluşur. Portal hipertansiyon nedeniyle barsak perfüzyonunun bozulması Gram-negatif bakteri ve endotoksinlerin enteral translokasyonuna ve nitrik oksit (NO) gibi bazı mediatörlerin salınımının artmasına neden olur. Akciğerde artmış NO üretimi anormal intrapulmoner vasküler dilatasyon neden olur (24,25). Sirozlu hastaların nefeslerinde NO miktarının kontrollere göre arttığı ve bunun hastalığın ağırlık derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Portal hipertansiyonda damar duvarındaki devamlı basınç-sürtünme nedeniyle vasküler endotelde bulunan endotelial nitrik oksit sentetaz (e-NOS) aktivitesi artmaktadır. Artmış NO pulmoner-splanknik vazodilatasyondan ve hiperdinamik dolaşımdan sorumlu tutulmaktadır. Mikrovasküler dilatasyon, ventilasyon perfüzyon uyumunu bozarak anatomik veya fonksiyonel şant fizyolojisinin gelişimine ve hipoksemiye neden olur. Endotelin-1 vasküler tonusu düzenleyen diğer bir parakrin mediatördür. Normal şartlarda endotelin-1 vasküler endotel hücrelerden salınır ve vasküler düz kas hücrelerindeki endotelin-A reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyon yapar. Daha az oranda endotelin-B reseptörüne bağlanıp, vazodilatasyon yaparak kendi etkisini kontrol eder. Portal hipertansiyonda endotelin-1'in endotelin-B reseptörüne bağlanmasının arttığı ve bu nedenle vazodilatasyon etkisinin belirginleştiği bildirilmiştir (8). Hepatopulmoner sendrom gelişiminden sorumlu tutulan diğer mediatörler Tablo 2.2'de görülmektedir.

Tablo 2.2. İntrapulmoner vasküler dilatasyona yol açan mediatörler

Artmış pulmoner vazodilatörler	Azalmış pulmoner vazodilatörler
Nitrik oksit	Endotelin
Atriyal natriüretik faktör	Tirozin
Kalsitonin gen-ilişkili peptid	Serotonin
Nörokinin-A	Prostoglandin F2
Vazoaktif intestinal peptid	Anjiyotensin-1
Substans-P	
Platelet aktive edici faktör	
Glukagon	

2.2.2. Bulgular

Hepatopulmoner sendromlu hastalarda çoğu kez son dönem karaciğer yetmezliğine bağlı klinik bulgular (hepatosplenomegali, asit, spider anjiyoma, sarılık) ön plandadır. Ancak bazı karaciğer hastalarında ilk yakınma ve bulgular solunum sistemi ile ilgili

olabilir. Hastalar halsizlik, çabuk yorulma, egzersiz kapasitesinde azalma, morarma ile başvurabilir veya bilinen sirozlu hastada bu semptomlar belirebilir. Hepatopulmoner sendromda portal hipertansiyona ait bulgular %82, solunum sistemi ile ilgili bulgular ise %20-52 oranında gözlenmektedir (7). Hepatopulmoner sendromu olan olguların bir kısmında dispne, siyanoz, çomak parmak, platipne (hastaların yatar pozisyonundan ayakta veya oturur geçtiklerinde tariflenen solunum sıkıntısı) ve ortodeoksi (sırt üstü yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçerken PaO₂'de >%5 veya 4 mmHg dan fazla düşüş saptanması) gözlenir (27). Platipne ve ortodeoksinin ortaya çıkmasında akciğer alt loplarda yerleşmiş olan şantların büyük etkisi vardır. Oturur pozisyona gelindiğinde, yerçekiminin etkisiyle bazallerde kan akımı artar, buna bağlı olarak şant miktarı da artar ve hem hipoksemi hem de dispne belirginleşir (28,29).

2.2.3. Tanı

Hepatopulmoner sendrom tanısı, kronik karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyonlu hastalarda, hipoksemi ve kontrast EKO'da intrapulmoner şantın tespit edilmesi üçlüsüne dayanır (29). Arteriyel hipokseminin göstergeleri arteriyel kan gazı analizinde P[A-a]O₂'nin >20 mmHg veya PaO₂'nin <70 mmHg olmasıdır. Pulse oksimetri, hipoksemiye belirlemek için kullanılan invazif olmayan bir tarama yöntemidir. Klinik bulguları ya da semptomları olan hastalarda HPS'nun tarama testi olarak kullanılabilir (30). Fakat serum bilirubin düzeyi yüksek olan hastalarda pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu (SpO₂) olduğundan fazla bulunur. Bu nedenle arteriyel kan gazı ile hipokseminin belirlenmesi daha doğrudur (30). Yine de şiddetli koagülopati nedeniyle arteriyel girişimin riskli olduğu hastalarda tercih edilebilir. Pulse oksimetri oksijen saturasyonunu olduğundan fazla göstermektedir. Abrams ve arkadaşları (30), pulse oksimetri ile SpO₂ değeri %94 ve altında olan hastaların kan gazında PaO₂'nin <60 mmHg olduğunu göstermiştir.

Hepatopulmoner sendromlu hastalarda solunum fonksiyon testi yapıldığında, ekspiratuvar akım değerleri ve akciğer volümleri genellikle normal sınırlarda bulunur. Asit veya plevral efüzyon varlığında restriktif patern ve akciğer volümlerinde azalma izlenebilir. Hepatopulmoner sendromda akciğer grafisi normal sınırlarda olabildiği gibi, alt zonlarda vasküler dilatasyonları düşündürülen interstisiyel opasiteler izlenebilir (20).

Intrapulmoner şantın varlığını göstermede pulmoner anjiyografi veya kontrast EKO gibi tetkiklerden yararlanır. İki boyutlu kontrastlı EKO, HPS'da intrapulmoner vasküler dilatasyonları saptamada sensitif ve non invazif bir yöntemdir. Bu yöntem, intravenöz

yolla verilen iyice çalkalanmış %0.9 sodyum klorür solüsyonunun içindeki kabarcıkların dilate pulmoner damarlardan geçip sol kalbe ulaşması ve bunun EKO'da saptanması ilkesine dayanmaktadır. Sağlıklı kişilerde sıvıdaki mikro kabarcıklar pulmoner yatak tarafından tutulur ve ancak patent foramen ovale, atriyal septal defekt ve pulmoner şant varlığında kabarcıklar sol kalp boşluklarında görülür. Kontrast EKO pulmoner vasküler anormalliklerin farklı tiplerini (tip1 HPS, tip2 HPS) ayıramasa da intrakardiyak şantlar (patent foramen ovale, atriyal septal defekt gibi) nedeniyle sağdan sola geçiş olup olmadığını ayırt edebilir. Şantın intra kardiyak ya da intra pulmoner olduğunu ayırmak için mikro kabarcıkların sol kalp boşluklarına geçme süresine bakılır; intrakardiyak şant varlığında 3 kalp atım süresinde, intrapulmoner şant varlığında 4-6 kalp atımı süresinde sağ atriyumdan sol atriyum ve sol ventriküle geçiş olur (Şekil 2.2). Sirozlu hastaların %5-47'sinde intrapulmoner şanti gösteren pozitif kontrast EKO bulgusu vardır, ama bu hastaların bir kısmına hipoksemi eşlik eder ve HPS kriterleri karşılanır (29). Bu nedenle çeşitli çalışmalarda HPS sıklığı % 4-19 arasında belirtilmiştir (21,31).



Şekil 2.2. İntrapulmoner şant varlığında kontrast EKO görüntüsü

İntrapulmoner dilatasyonların gösterilmesi için diğer bir tanı yöntemi ise intravenöz teknisyum 99-m ile işaretlenmiş albümin ile yapılan sintigrafide tüm vücudun taranmasıdır. Albümin makroagregatları 20-60 mikron çapındadır ve normalde pulmoner kapiller yatakta tutulurlar. Bu maddenin sintigrafik olarak ekstrapulmoner organlarda saptanması, intrapulmoner vasküler dilatasyonları göstermektedir (29).

Pulmoner anjiyografi, intrapulmoner vasküler anormalliklerin tipini ve lokalizasyonunu gösteren invazif bir tekniktir. Tip I lezyonlarda diffüz örümceksi

damarlanma görülürken tip II lezyonlarda ayrı vasküler yapılar görülür. Anjiyografi daha çok tip II lezyonlardan şüphe edilen vakalara uygulanır.

2.2.4. Tedavi

Hepatopulmoner sendrom tedavisinde; somatostatin analogları, almitrine bismesylate, antiinflamatuvar ilaçlar, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) denenmiş ve etkili olmadıkları anlaşılmıştır (32,33). Başarılı bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılan tedavi yöntemleri; oksijen tedavisi ve tip II HPS'lu vakaların bazılarında vasküler embolizasyondur. En etkili tedavi yöntemi ise karaciğer transplantasyonudur.

Karaciğer transplantasyonu ile vakaların %85'inde intrapulmoner vasküler dilatasyonun kaybolduğu ve oksijenizasyonun düzeldiği gösterilmiştir (34). Hepatopulmoner sendrom 1998'den önce karaciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon sayılırken, daha sonra seçilmiş vakalarda özel bir endikasyon olarak kabul edildi. Ancak her hastanın transplantasyondan yarar görmediği de bilinmektedir. Hepatopulmoner sendromun geri dönüşüm kriterleri tam olarak belirlenmemiştir. Çocuklarda HPS ile ilgili yayınlar sınırlıdır. Bu çocuklarda karaciğer transplantasyonu sonrasında hipokseminin düzeldiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (35,36). Transplantasyon sonrası hipokseminin düzelmeye zamanı her hastada farklı olup 1-8 ay arasındadır (37).

2.2.5. Prognoz

Hepatopulmoner sendromun karaciğer nakli bekleme listesindeki hastaların mortalitesini arttırdığı ve PaO₂ 60 mmHg'nın altında olan hastalara nakil için öncelik verilmesi gerektiği bildirilmiştir (38).

Bazı çalışmalarda HPS'lu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasındaki mortalitenin, hipoksemi derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (39). Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 50 mmHg'nın altında olanlarda transplantasyon sonrası 3 aylık mortalite oranı %29 iken, 50 mmHg'nın üzerinde olanlarda bu oran %4 olarak bildirilmiştir (40). Ameliyat sonrası mekanik ventilasyon süresinin uzaması ve respiratuvar enfeksiyonlar, sağ-sol şant nedeniyle sistemik emboli gelişimi mortaliteyi arttıran nedenlerdir. Bazı yayınlarda ise PaO₂, veya pulmoner sintigrafideki şant oranı ile ameliyat sonrası mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (41).

Pulmoner vasküler değişikliklerin olduğu hastalarda transplantasyon sonrası prognostik kriterler tam belirlenmediğinden nakil adayı hastalarda tam bir kardiyopulmoner değerlendirme yapılıp, pulmoner gaz değişimi ve sağ ventrikül fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir (38).

2.3. Porto-pulmoner Hipertansiyon

Porto-pulmoner hipertansiyon, kardiyak kateterizasyonda ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mmHg'dan yüksek olması, pulmoner vasküler direncin artması ($>240 \text{ dyne s}^{-1} \text{ cm}^{-5}$) veya sol ventrikül diastol sonu basıncın 15 mmHg'dan daha az olması olarak tanımlanır (19). Porto-pulmoner hipertansiyon non-invazif olarak EKO'da pulmoner arter sistolik basıncının 40 mmHg'dan yüksek olması ile tanınır (23,42).

Pulmoner hipertansiyon ve portal hipertansiyon arasındaki ilişki ilk kez Mantz ve Craig tarafından bildirilmiştir (43). Portal hipertansiyona bağlı pulmoner hipertansiyon, intrahepatik nedenler dışında ekstrahepatik portal ven obstrüksiyonu, nonsirotik portal fibrozis gibi nedenlerle de gelişmektedir (24).

Kronik karaciğer hastalarında pulmoner hipertansiyon sıklıkla hiperdinamik dolaşım ve artmış sıvı yükü mekanizmalarına bağlı olarak ortaya çıkar ve prognostik açıdan fazla önem taşımaz. Sirotik kardiyomiyopati ve intrahepatik A-V fistüller karaciğer ile ilişkili pulmoner hipertansiyonun diğer nedenleri arasındadır. Porto-pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılan ve medial hipertrofi, intimal fibrozis, plekzojenik arteriyopati nedeniyle gelişen vazokonstrüksiyon/obliterasyon ile karakterize pulmoner hipertansiyon ise daha nadir görülmesine karşın prognoz açısından belirleyicidir (44).

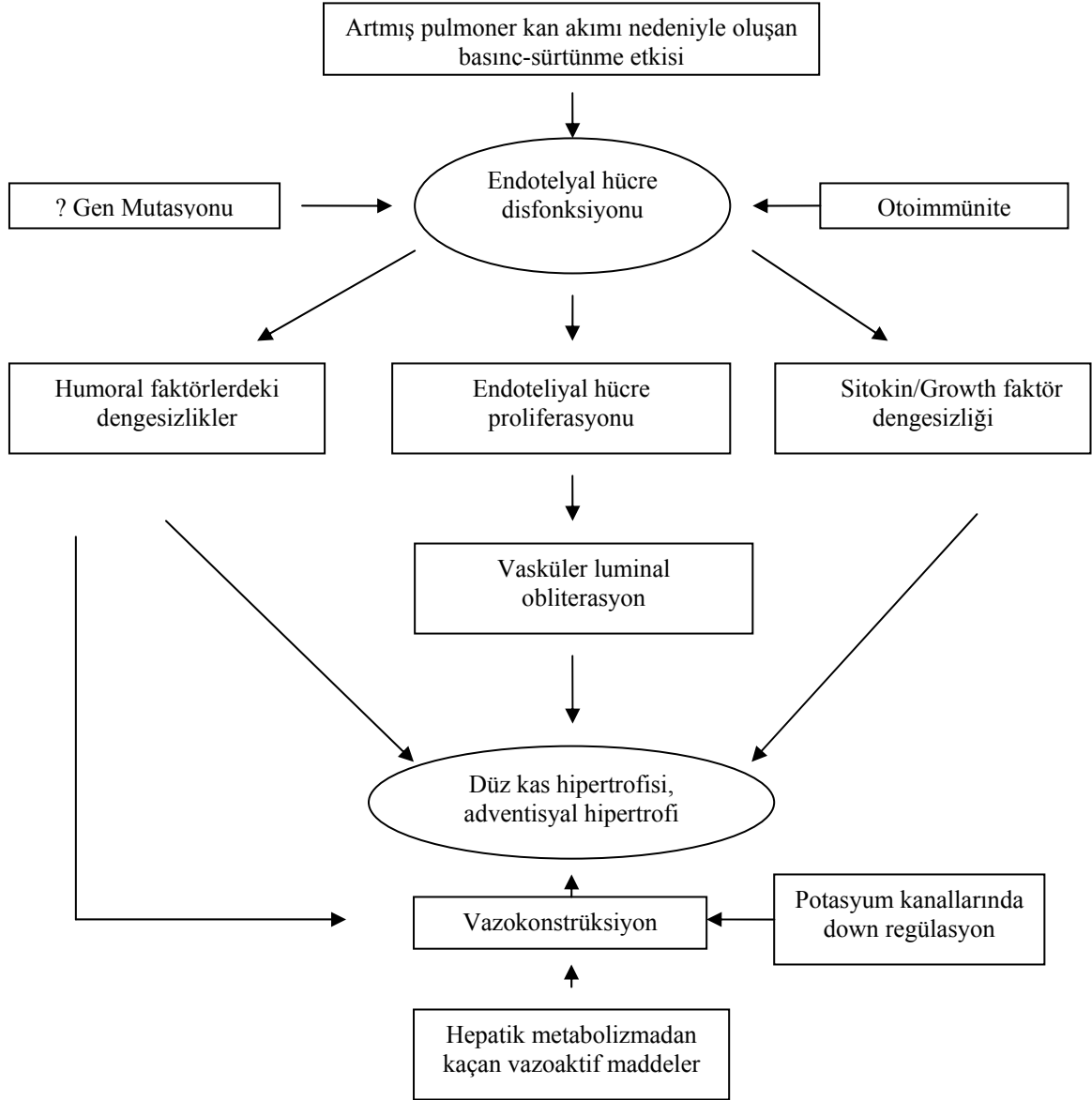
Hiperdinamik dolaşım sonucu gelişen pulmoner hipertansiyonda pulmoner vasküler direnç ve pulmoner kapiller kama basıncı düşük, kalp debisi belirgin olarak artmış, pulmoner arter basıncı hafifçe artmıştır.

Porto-pulmoner hipertansiyon prevalansı literatürde farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni, tanıda kullanılan yöntemin farklı olmasıdır. Tanı yöntemi olarak EKO kullanıldığında artmış pulmoner basınç sirozlu hastaların %12-20'sinde saptanmıştır (45-47). Kalp kateterizasyonu yapıldığında artmış pulmoner vasküler direncin olduğu gerçek porto-pulmoner hipertansiyon hastaların %4'ünde gösterilmiştir (47). Torregrosa ve arkadaşları (42), EKO ile pulmoner hipertansiyonu %15, anjiyografik olarak gerçek porto-pulmoner hipertansiyonu %4.7 oranında saptamış, EKO'nun porto-pulmoner hipertansiyon tanısındaki sensitivitesini %100, spesifitesini %88, pozitif prediktif değerini %30 olarak bildirmişlerdir. Sirozlu hastalardaki retrospektif otopsi çalışmasında ise prevalansın %0.73

olduğu bildirilmiştir (46). Sirozlu 2459 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada ise klinik pulmoner hipertansiyon %0.61 oranında saptanmıştır (40). Pulmoner hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %9'unda portal hipertansiyon tespit edilmiştir (48). Çocuklarda porto-pulmoner hipertansiyon konusunda az sayıda yayın bulunmaktadır ve prevalansı bilinmemektedir. Biliyer atrezi, portal ven trombozu, fokal nodüler hiperplazi, konjenital hepatik fibrozisi olan çocuklarda uzun süreli takipte pulmoner hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir (49-53).

2.3.1. Patogenezi

Portal hipertansiyona bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon mekanizmaları çeşitlidir. Normal pulmoner venöz basınç sol ventrikül fonksiyonlarına bağlıdır. Sirozda; hem sistolik hem de diastolik ventriküler fonksiyon bozukluğu gelişmesi nedeni ile, ventriküler kompliyansa azalma meydana gelmekte ve pulmoner venöz hipertansiyon görülmektedir. Pulmoner venöz hipertansiyon, ortalama pulmoner kapiller basınçta artışa neden olmakta, bu da interstisyel kompartmanda sıvı artışını beraberinde getirmektedir. Bu peribronşiyal dem akciğer kompliyansını azaltır, pulmoner vazokonstriksiyona ve alveolar hipoksiye neden olur (24). Portal hipertansiyonda hiperdinamik dolaşım nedeniyle pulmoner vasküler endotel üzerinde uzun süreli sürtünme etkisi ve damar duvarında basınç etkisi pulmoner vasküler hasarlanmaya neden olur. Hasarlanma sonucunda vasküler endotelial growth faktör, faktör-1 α , faktör- β gibi proliferatif ve anjiyogenetik faktörlerin salınımı artar ve pulmoner vasküler yeniden yapılanma meydana gelir. Olumsuz etkilerin devam etmesi durumunda endotel hücrelerinden salınan vazodilatör-vazokonstrüktör mediatörler arasındaki dengesizlik gelişir. Medyal hipertrofi ve intimal fibrozu, kalıcı obliteratif değişiklikler olarak kabul edilen plekzojenik arteriyopati ve/veya trombotik değişiklikler izler. Pulmoner vazokonstrüksiyona bağlı pulmoner vasküler direnç artışı sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Endotel hücrelerde görülen ve hücre proliferasyonunu artıran bazı genetik mutasyonlar da bu değişikliklere katkıda bulunmaktadır (54). Pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol aldığı düşünülen bir diğer faktör de pulmoner vasküler düz kaslardaki voltaj bağımlı potasyum kanallarında down regülasyon olmasıdır. Böylece potasyum hücre dışına çıkamaz ve depolarizasyon gelişir. Depolarizasyona yanıt olarak kalsiyum kanalları açılır ve aktin-miyozin birleşimi ile kontraksiyon olur (55). Porto-pulmoner hipertansiyon olan hastalarda otoimmün antikorlarda artış görülmesi patogenezi de immünitenin de rolü olduğunu düşündürmektedir (56). Porto-pulmoner hipertansiyon neden olan olası mekanizmalar Şekil 2.3'de gösterilmiştir.



Şekil 2.3 Porto-pulmoner hipertansiyona yol açan olası mekanizmalar

2.3.2. Semptomlar ve Bulgular

Klinikte portal hipertansiyonu ve/veya kronik karaciğer hastalığı olan bir hastada efor dispnesi, halsizlik, göğüs ağrısı, senkop, hemoptizi semptomlarının ortaya çıkması PPHT açısından uyarıcıdır (24). Pulmoner hipertansiyonu gösteren fizik muayene bulguları genellikle gizlidir, hatta hiçbir muayene bulgusu olmayabilir. Siyanoz seyrek de olsa görülebilir. Dinlemekle ikinci kalp sesinin pulmoner bileşeni sert olabilir ve triküspit regürjitasyonunu gösteren pansistolik yumuşak nitelikli bir üfürüm duyulabilir. Dolgun juguler ven, asit ve ödem dekompanze sirozun bulgusu olabileceği gibi sağ kalp yetmezliğini de göstermektedir (24). Olguların %60'ında herhangi bir semptom

bulunmazken, yine azımsanmayacak bir bölümünde fizik muayenede de pozitif bir bulgu saptanamayabilir.

2.3.3. Porto-pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması

Porto-pulmoner hipertansiyonun hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmesi, prognoz belirlemede ve tedavi yaklaşımlarında yardımcıdır (Tablo 2.3) (19). Hafif ve orta derecede porto-pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kalp debisi normal ya da hafif artmıştır ve pulmoner vasküler rezistans çok az artış gösterir. Şiddetli pulmoner hipertansiyonda kalp debisi azalır ve pulmoner vasküler rezistans anlamlı derecede artar. Hafif derecedeki hastalarda pulmoner vasküler hastalık semptomu ve bulgusuna rastlanmaz. Bu hastalarda pulmoner hipertansiyon için spesifik bir tedaviye gerek yoktur, düzenli EKO takibi yeterli olmaktadır. Şiddetli vakalarda ise semptomlar belirgindir, prognozu kötüdür ve mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir.

Tablo 2.3. Porto-pulmoner Hipertansiyon Sınıflama Kriterleri

	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli
Ort PAB (mmHg)	15-24	25-34	35-44	>45
Kardiyak İndeks ($L \min^{-4} m^{-2}$)	2,5-4	>2,5	>2,5	<2
Pulm vask direnç ($dyne s^{-1}cm^{-5}$)	<240	240-500	500-800	>800
Sağ atriyal basınç (mmHg)	0-5	0-5	5-8	>8
Prognoz	---	İyi	Şüpheli	Kötü
Spesifik tedavi ihtiyacı	---	Yok	Şüpheli	Var
Karaciğer tx sonrası düzelme	---	Var	Şüpheli	Yok

PAB: Pulmoner arter basıncı, Pulm: pulmoner, vask: vasküler, tx: transplantasyon

2.3.4. Tanı

Laboratuvar tetkiklerinden arteriyel kan gazlarında ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ile ilişkili $P[A-a]O_2$ artışı ve/veya minimal hipoksemi, telegrafide kardiyomegali ve hiler dolgunluk, elektrokardiyografi (EKG)'de ise sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atriyal anormallikler, sağ aks deviasyonu, sağ dal bloğu ve sinüs taşikardisi görülebilir. Porto-pulmoner hipertansiyondan kuşkulanılan hastalarda ilk tarama testi olarak uygulanacak iki boyutlu EKO sağ ventrikül hipertrofisi ya da sağ ventrikül dilatasyonunu gösterebilir, Doppler EKO'da triküspit akım hızı (triküspit kapak regürjitasyonu) kullanılarak hesaplanan tahmini pulmoner arter sistolik basıncının 40

mmHg'nın üzerinde olması anlamlıdır. Aynı zamanda bu hastalarda ventrikül duvar kalınlığında hafif derecede artış, (asit ve fiziksel stres durumunda kötüleşen) sistolik ve diastolik disfonksiyon saptanmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde hafif restriktif özellikler, akciğer sintigrafisinde difüzyon kapasitesinde azalma görülebilir. Kalp kateterizasyonunda sol atriyum diastol sonu basıncı normal iken hesaplanan pulmoner vasküler direncin yüksek bulunması ile kesin tanı konulur (19).

Olguların yarısından çoğunun erken dönemde asemptomatik olması ve tanı konulduğunda da çoğunlukla hafif ve nonspesifik özellikler göstermesi nedeniyle tanı gecikmeler olmaktadır. Erken tanı, klinik kuşku oranının yüksek tutulması ile mümkündür.

2.3.5. Tedavi ve Prognoz

Portal hipertansiyon tanısı ile pulmoner hipertansiyon tanısı arasında geçen süre 0-14 yıl arasında değişmektedir, ortalama 5-6 yıldır. Porto-pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastalarda ortalama yaşam süresi 15 aydır (0-84 ay). 6 aylık sağkalım %50'dir (24). Bazı çalışmalarda, portal hipertansiyon süresi arttıkça pulmoner hipertansiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (57). Diğer bazı çalışmalarda ise bir ilişki saptanmamıştır (58). En sık ölüm nedenleri sağ ventrikül hipertrofisi ile ilişkili iskemik göğüs ağrısı, pompa yetersizliği ve enfeksiyonlarıdır (24).

Porto-pulmoner hipertansiyon tanısı konulduktan sonra tedavi yaklaşımının seçiminde sağ kalp kateterizasyonu ya da EKO ile hesaplanan pulmoner arter basıncı belirleyicidir. Özgün fosfodiesteraz inhibitörleri, endotelin reseptör antagonistleri, inhale prostosiklin analogları, inhale NO ve oral NO preparatları tedavi yaklaşımlarındandır (19,24).

Karaciğer transplantasyonu bu hastalarda etkili tedavi yaklaşımlarından biridir. Porto-pulmoner hipertansiyon transplantasyon öncesi dönemde saptanarak PAB>40 mmHg olan hastalarda transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla vazodilatör (epoprostenol, prostoglandin, NO) tedavi uygulaması önerilmektedir. Bu, pulmoner vaskülaritedeki patolojik değişikliklerin düzeltilmesi için gerekmektedir. Orta derecede PPHT'un transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi etkilemediği, (59), şiddetli pulmoner hipertansiyonun ise transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (24). Ortalama PAB 45 mmHg'nın üzerinde (şiddetli grup) olan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası mortalite %70 civarında iken, hafif-orta derecede PPHT olan vakalarda bu oran azalmaktadır (60). Bu nedenle bazı araştırmacılar, ağır vakalarda karaciğer transplantasyonunu önermemektedir (61).

2.4. Sirotik Kardiyomiyopati

Sirozda görülen hiperdinamik dolaşım, santral ve arteriyel kan volümündeki azalmaya bağlı artmış kardiyak output ve azalmış sistemik vasküler rezistans (afterload) kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Bozulmuş kardiyak kontraktilite, sistolik ve diastolik disfonksiyon ve uzamış QT zamanı gibi elektromekanik anormalliklerle karakterize bu duruma sirotik kardiyomiyopati denilmektedir (4). Bu sendrom ilk kez 1960 yılında Kowalski ve Abelmann tarafından alkolik sirozlu hastalarda tanımlanmış ve alkolün kalp kasına direkt toksik etkisi olduğu düşünülerek latent/subklinik alkolik kardiyomiyopati adı verilmiştir. (62). Daha sonra alkolik olmayan sirozlu hastalarda da benzer durum tespit edilmiştir (63). Murray ve arkadaşları (64), 24 sirozlu hasta üzerinde çalışmışlar ve bu hastalarda dinlenme durumunda kalp debisinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, iki hastada ciddi kardiyomiyopati geliştiğini saptamışlardır. Sirozlu hastalarda dinlenme durumundaki kardiyak fonksiyon bozukluğu egzersiz ya da stres durumunda dokuların oksijen kullanımının ve kalp debisinin artması nedeniyle daha da belirginleşmektedir.

2.4.1. Patogenez

Portal hipertansiyonda görülen kardiyak değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, mekanik stres (hemodinamik yük) ve fibrozise eşlik eden nörohümorale faktörlerin (renin-anjiyotensin sistemi, endotelin-1, sempatik stimülasyon gibi) rol oynadığı düşünülmektedir (63).

2.4.1.1. Beta-adrenerjik Reseptör Fonksiyonu

Beta-adrenerjik reseptörler ventriküler kasılma üzerinde etkili olan başlıca faktördür. Bu reseptörler siklik adenzin monofosfat (cAMP) üzerinden etki gösterirler. Lenfositler üzerindeki β -adrenoreseptörler kardiyak β -adrenoreseptörleri yansıtmaktadır. Gerbes ve arkadaşları (65), asiti olan hastalarda lenfosit β -adrenoreseptör yoğunluğunun azalmış olduğunu saptamışlardır. Hayvan modellerinde kardiyomyosit sarkolemmal plazma membranının β -adrenoreseptör yoğunluğunun, sirozu olanlarda kontrollere göre azalmış olduğu saptanmıştır (66). Beta-adrenoreseptör sinyal iletim sistemi; membran içeriği, cAMP düzeyi değişiklikleri, reseptör-ligand kompleksi, adenil siklaz enzim aktivitesindeki bozukluk gibi farklı düzeylerdeki nedenlerden de etkilenmektedir. Ventriküler kasılma β -adrenerjik sistemin stimülasyonu ile olduğu kadar inhibisyon yapan

muskarinik sistemin etkinliğinin artması ile de ilişkilidir. Sirozlu hastanın kalp kasında muskarinik reseptör yoğunluğu ve bağlanma afinitesinde bir değişiklik saptanmamasına rağmen muskarinik fonksiyonda artış saptanmıştır (67).

2.4.1.2. Kalp Kası Membran Değişiklikleri

Kalp kası membranı akıcılık/hareket özelliğine sahiptir. Hayvan çalışmalarında kalp kasının bu hareket özelliğinin membranın kolesterol içeriği ve kolesterol/fosfolipid oranında artışa bağlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu da β -adrenerjik adenil siklaz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır (68).

Membran akıcılık özelliğindeki azalmaya bağlı olarak iyon kanallarının fonksiyonları da etkilenmektedir. Özellikle potasyum ve kalsiyum kanallarındaki değişiklikler nedeniyle Q-T intervalinde uzama meydana gelmektedir. Bernardi ve arkadaşları (69) sirotik hastalarda Q-T intervalinde uzama olduğunu saptamışlardır.

2.4.1.3. Nitrik Oksit

Nitrik oksit kalp kası fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Portal hipertansiyonda vasküler endotelde bulunan e-NOS aktivitesi damar duvarındaki devamlı basınç-sürtünme nedeniyle artmaktadır ve böylece NO üretimi artmaktadır. NO'in ventriküler kasılmayı düzenleyici etkisi β -adrenerjik yanıt inhibisyonu şeklinde olmaktadır. Ama bunu hangi yolla yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Beta-adrenerjik yolda görevli olan adenil siklazı inhibe ettiği düşünülmektedir (70).

2.4.1.4. Katekolaminler ve Diğer Faktörler

Sirozlu hastalarda görülen yüksek serum katekolamin düzeyleri β -adrenerjik reseptör desensitizasyon ve down regülasyonu, α -adrenerjik reseptör stimülasyonu yollarıyla kalp fonksiyonlarını etkilemektedir, bu sendrom katekolamin kardiyomiyopatisi olarak tanımlanmaktadır (71).

Sirozda görülen hiperdinamik sirkülasyon kalp yükünün artmasına ve kasılma fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır.

2.4.2. Sirotik Kalp

Sirozlu hastalarda kalbin iş yükünün artması sol ventrikül kütlesinde artışa neden olmaktadır (72). Ekokardiyografik bazı çalışmalarda hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak sol ventrikül büyüklüğü normal, sol atriyum genişlemiş olarak bulunmuştur (73). Bazı çalışmalarda ise hem sistol sonu hem diastol sonu sol ventrikül volümlerinde artış saptanmıştır (74). Sonuçta sirozlu hastalarda sol atriyum ve ventrikül büyüklüğü normal/artmıştır. Santral kan volümündeki azalma nedeniyle sağ kalp volümlerinde ise azalma görülür. Karaciğer hastalığının şiddeti ile doğru orantılı olarak kardiyak basınçlar da etkilenmektedir. Asit formasyonu ve artmış kan volümü nedeniyle olan sıvı retansiyonu, sağ ventriküler basınç, pulmoner arter basınç ve sol atriyal basınçta (pulmoner kapiller kama basınç), sol ventriküler end diastolik basınçta artışa ve sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (75).

2.4.3. Sistolik Disfonksiyon

Sirotik kardiyomyopatiye kalbin kasılma yeteneğinde bozukluk meydana gelmektedir ve sistolik fonksiyonlar etkilenmektedir. Hiperdinamik dolaşım derecesi ile korele olarak sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kütlesindeki artış geç dönemde sistolik disfonksiyona neden olmaktadır.

Normalde dinlenme durumunda kardiyak basınçlar normal ya da normale yakın bulunmakta ve varsa ventriküler disfonksiyon maskelenmektedir. Egzersiz sonrasında ise sol ventrikül diastol sonu basıncı ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) artmaktadır. Sirozu olan hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda egzersiz sonrası EF'nun kontrollere göre daha az bir artış gösterdiği saptanmıştır (76). Bunun nedeni, miyokardial kontraktilitenin ve kardiyak performansın azalmış olmasıdır. Kas güçsüzlüğü, inaktivite ve asit varlığı gibi faktörler de egzersiz sonrası kardiyak disfonksiyonun nedenleri arasında sayılmaktadır (77).

2.4.4. Diastolik Disfonksiyon

Sirozda artmış kalp kütlesi ve fibrozis sol ventriküler dolumu bozarak, diastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Artmış hemodinamik overload, artmış intratorasik basınç ve sıvı birikimi ile diyafragma elevasyonu gibi faktörler asit varlığında diastolik fonksiyon bozukluğunun bir nedeni olabilir. Diastolik disfonksiyon ve ventriküler sertleşme nedeniyle ventriküler hipertrofi saptanmaktadır (76).

Doppler ekokardiyografide E dalgaları erken maksimal ventrikül dolum hızını, A dalgaları ise geç diastolik ya da atriyal kasılma ile dolum hızını göstermektedir. Azalmış

E/A oranı, uzamış ventrikül deselerasyonu ve izovolümetrik relaksasyon zamanı diastolik disfonksiyonu göstermektedir.

2.4.5. Elektromekanik Anormallikler

Q-T intervali ventriküler sistölü gösteren bir EKG bulgusudur. Q-T değışiklikleri konjenital veya kazanılmış ciddi aritmilerin ve ani ölümün nedenlerindedir. Uzamış Q-T karaciğer hastalıklarında da görülmektedir. Elektrolit anormallikleri, miyokardiyal iskemi, alkol toksisitesi ve sempatik sinir sistemi aktivite artışı gibi pek çok faktör sirozlu hastalarda Q-T uzamasına neden olmaktadır. Sirozda görülen gonadal hormon metabolizma anormalliklerine bağılı olarak cinsiyet de Q-T uzamasını etkilemektedir (78). Sirozda, plazma membranının akıcılık özelliğinde ve iyon kanallarının (potasyum ve kalsiyum kanalları) fonksiyonlarında bozukluk oluşmaktadır. Ward ve arkadaşları (79), sirotik ratlarda yaptıkları bir çalışmada ventriküler miyositlerde potasyumda azalma olduğunu, bunun da daha önce karaciğer hastalığında tanımlanan ve ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olan QT uzamasının bir sonucu olduğunu bildirmiştir. Uzamış QT intervali, karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkilidir. QT değışiklikleri karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi ile normale dönmektedir (80,81).

2.4.6. Sirotik Kardiyomiyopati ve Karaciğer Transplantasyonu

Sirozlu hastalarda karaciğer transplantasyonunu izleyen 6-12. ayda kardiyak fonksiyonlarda düzelme bildirilmiştir. Hiperdinamik durum ortadan kalkmakta, bazal sistolik fonksiyon normale dönmektedir, ventrikül duvar kalınlığı azalır, diastolik fonksiyon dinlenme durumunda ve egzersiz sonrasında iyileşmektedir (76). Bazı çalışmalarda karaciğer transplantasyonu sonrası kısa dönemde nöroendokrin sistemdeki değışikliklerin normale dönmesi nedeniyle hiperdinamik dolaşım durumunun kaybolduğı bildirilmiştir (82).

Karaciğer transplantasyonu sonrasında kullanılan siklosporin A ve takrolimus gibi immünsupresif ilaçların hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi etkilerinin olduğı bazı yayınlarda bildirilmiştir (83).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2001-Ocak 2006 tarihleri arasında siroz/akut karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış 49 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Hepatoblastoma, Crigler Najjar sendromu nedeniyle transplantasyon yapılan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında karaciğer transplantasyonu yapılan 10 yeni pediyatrik vaka çalışmanın prospektif bölümünü oluşturdu. Toplam 59 hastanın 50'sine siroz, 9'una akut karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapıldı.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 11 Nisan 2006 tarih, 2006/AP-447 sayılı onay alındı.

Transplantasyon öncesi büyüme geriliği, siyanoz, çomak parmak, splenomegali, asit, portal hipertansiyon olup olmadığı not edildi. Fizik incelemede ve/veya abdominal ultrasonografide asit ve splenomegali, venöz kollateral, umbilikal ven açıklığı, endoskopide varislerin varlığı portal hipertansiyon olarak kabul edildi.

Siroz; asit, ensefalopati, PT (protrombin zamanı)/INR (International Normalized Ratio), total bilirubin ve albümin verileri temel alınarak Child-Pugh sınıflamasına göre derecelendirilip, PELD (Pediatric End Stage Liver Disease) skoru hesaplandı.

3.1. Hepatopulmoner Sendrom Tanısı

Hastalar herhangi bir pozisyonda iken (ayakta, yatarken, otururken) alınan arteriyel kan örneğinde $PaO_2 < 70$ mmHg ise hipoksemi olarak kabul edildi. Arteriyel kan gazından PaO_2 ve parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) kaydedildi. Buradan $P[A-a]O_2$ hesaplandı. 20 mmHg üstündeki değerler artmış $P[A-a]O_2$ gösterdi. Protrombin zamanı 24 saniye, INR 2 nin üzerinde olan hastalarda arteriyel girişim yapılmayıp, pulse oksimetri ile oksijen saturasyonu bakıldı. Pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyonu %94 ve altı ise hipoksemi olarak kabul edildi. Transplantasyon adayları Acuson Sequoia C256 EKO cihazı ile 3V2c prob kullanılarak 2B, M-mode-Doppler ve kontrast EKO ile kardiyak fonksiyonlar ve pulmoner A-V fistül olup olmadığı yönünden değerlendirildi. Ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirildikten sonra, enjektör içinde çalkalanarak kabarcıklar oluşturulan 10 ml serum fizyolojik solusyonunun yatar pozisyonda üst ekstremitte venlerinden verilmesi ve 4-6 kalp atımı sonrası sol ventrikül içinde kabarcıkların görülmesi durumunda kontrast EKO A-V fistül yönünden pozitif olarak değerlendirildi.

Hepatopulmoner sendrom tanısı, pozitif kontrast EKO bulgusu olan hastalarda P[A-a]O₂'nin >20 mmHg olması veya pozitif kontrast EKO bulgusu olan hastalarda beraberinde SpO₂'nin ≤ 94% olması halinde konuldu.

3.2. Porto-pulmoner Hipertansiyon Tanısı

Ekokardiyografi ile en az üç kez belirlenen triküspid kapak akım hızı (triküspit kapak regürjitasyonu) (V), pulmoner gradiyent not edildi. Bu verilerden her hasta için tahmini pulmoner arter sistolik basıncı, modifiye Bernoulli formülüyle (4V²-pulmoner gradient+sağ atriyum basıncı) hesaplandı. Sağ atriyum basıncı 10 mmHg olarak kabul edildi. Pulmoner hipertansiyon tanısı, tahmini pulmoner arter sistolik basıncının 40 mmHg'nın üzerinde olması durumunda konuldu.

3.3. Preoperatif Kardiyak Fonksiyonlar

Transplantasyon öncesi yapılan EKO ile sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları, ejeksiyon ve kısalma fraksiyonları, sol ventrikül kütlesi, sağ ve sol ventrikül alan ve volümleri ve bu parametrelerin hastaların vücut yüzölçümlerine göre indekslenmiş değerleri belirlendi. Aynı zamanda aorta ve sol atriyum çapları ölçülerek, aorta/sol atriyum çapı oranları, pulmoner arter gradiyenti ve triküspit akım hızları ile tahmini pulmoner arter sistolik basınçları her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Pulmoner ve triküspit kapak yetmezlikleri derecelendirildi.

3.4. Postoperatif Değerlendirme

Transplantasyonu takiben en az 6 ay sonra hastalar pulse oksimetriyle, arteriyel kan gazı alınarak, EKO ve kontrast EKO yapılarak tekrar değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Sayısal değerler; normal dağılıma uyup uymadıklarına göre ortalama±standart deviasyon olarak verilmiştir. Data analizi chi-square, Mann-Whitney, independent samples, paired t test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm testlerde gruplar arası farkın anlamlılığı p<0.05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows, versiyon 11.5 kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2001-Haziran 2006 tarihleri arasında siroz veya akut karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış 59 hastanın 37'si (%63) erkek, 22'si (%37) kızdı. Hastaların transplantasyon sırasındaki yaşları 7 ay-16.5 yıl arasında (8.25 yıl) idi. Dokuz (%15) hastada akut karaciğer yetmezliği, 50 (%85) hastada siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonuna karar verildi. Hastaların başlıca demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Kız/erkek	22/37
Yaş (median) (yıl)	8.25
Akut karaciğer yetmezliği	9 (%15)
Siroz	50 (%85)

Siroz gelişimine neden olan hastalıklar; Wilson hastalığı (17 hasta), bilier atrezi/hipoplazi (11 hasta), progressif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) I/II (8 hasta), tirozinemi ve hepatosellüler karsinom (3 hasta), kriptojenik siroz (5 hasta), otoimmün hepatit (3 hasta), Alagille sendromu (1 hasta), Caroli hastalığı (1 hasta), alfa-1 antitripsin eksikliği (1 hasta) idi. Akut karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon yapılan hastaların tanıları ise non A-E hepatiti (4 hasta), hepatit A (3 hasta), hepatit B (1 hasta) ve mantar entoksikasyonu (1 hasta) idi. Siroz ve akut karaciğer yetmezliği nedenleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tanılar

Siroz	n	%	Akut karaciğer yetmezliği	n	%
Wilson hastalığı	17	34	Non A-E hepatiti	4	44
Bilier atrezi/hipoplazi	11	22	Hepatit A	3	33
PFİK I/II	8	16	Hepatit B	1	11.5
Tirozinemi ve HCC	3	6	Mantar entoksikasyonu	1	11.5
Kriptojenik siroz	5	10			
Otoimmün hepatit	3	6			
Alagille sendromu	1	2			
Caroli hastalığı	1	2			
Alfa-1 antitripsin eksikliği	1	2			

PFİK: Progressif familial intrahepatik kolestaz HCC: Hepatosellüler karsinom

4.1. Hepatopulmoner Sendrom Bulguları

4.1.1. Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminan Hepatit) Grubu

Dokuz fulminan hepatit tanılı hastanın (yaş: 20 ay-16.2 yıl) hiçbirinde siyanoz veya çomak parmak yoktu. Beş hastada splenomegali, 2 hastada asit saptandı. Genel durum bozukluğu nedeniyle hastalara üst gastrointestinal endoskopi yapılamadı. Altı hastaya transplantasyon öncesi acil şartlarda EKO yapıldı; ancak hiçbirinde pulmoner A-V fistül çalışması yapılamadı.

Dokuz hastadan 7'sinin transplantasyon öncesinde arteriyel kan gazı çalışıldı (Tablo 4.3). Bu hastaların P[A-a]O₂ ortanca değeri 17 mmHg (4 ile 43.45 arasında) idi. Yedi hastadan 2'sinde (3 ve 5 numaralı hastalarda) P[A-a]O₂ yüksek bulundu (39.7 ve 43.45 mmHg). Bu iki hastanın PaO₂ 'si 70 ve 75 mmHg idi. Beş numaralı hastaya akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), 3 numaralı hastaya ise hepatik ensefalopatiye ikincil nöbete bağlı geçici hipoksemi tanısı konuldu. Transplantasyonu takiben dokuz hastadan 4'ü 2-6 ay arasında kaybedildi (mortalite oranı %44). Ölüm nedenleri: ARDS ve sepsis (1), biliyer komplikasyonlar ve sepsis (2) ve beyin ölümü (1) idi.

Yaşayan 5 hastanın karaciğer naklini takiben 14-27 ay, ortanca 24 ay sonra kontrast EKO incelemesinde pulmoner A-V fistül saptanmadı. Arteriyel kan gazı analizinde PaO₂ ortanca değeri 118 mmHg (106-151 mmHg arasında), ve P[A-a]O₂ 5.5 (3.7 ile 8 arasında) idi. Pulse oksimetri ile ölçülen O₂ saturasyon değerleri (SpO₂) 97-99 % arasında ve ortanca 98% bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Fulminan hepatit grubu transplantasyon öncesi ve sonrası PaO₂, P[A-a]O₂ ve SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması

Hasta	PaO ₂ (mmHg)		P[A-a]O ₂		SpO ₂ (%)	
	Tx öncesi	Tx sonrası	Tx öncesi	Tx sonrası	Tx öncesi	Tx sonrası
1	100	109	4.05	6.95	99	98
2	105	130	8.45	5	96	97
3	70	151	39.7	3.7	97	99
4	93	118	20.45	8	96	98
5	75	eks	43.45	eks	97	eks
6	94	106	5.7	5.5	98	99
7	107	eks	17	eks	98	eks

Acil şartlarda transplantasyon yapılan akut karaciğer yetmezliği grubunda pulmoner A-V fistül bakılmadığı için HPS tanı kriterleri tamamlanamadı.

4.1.2. Siroz Grubu

Elli siroz tanılı hastanın yaşları 7 ay-16.5 yıl (8.5 yıl) arasında idi. İki (%4) hastada siyanoz, 20 (%40) hastada çomak parmak, 45 (%90) hastada splenomegali, 30 (%60) hastada asit saptandı. Üst gastrointestinal endoskopi 39 (%78) hastaya yapıldı. Özofagus varisleri 33 (%85) hastada saptandı. Kırkbeş (%90) hasta portal hipertansiyon tanısı aldı. Beş hasta (%10) Child A, 24 hasta (%48) Child B, 21 hasta (%42) Child C olarak sınıflandırıldı.

Elli hastadan kontrast EKO yapılan 39 (%78) hasta HPS yönünden tetkik edilebildi. Pulmoner A-V fistül 10/39 (%25.64) hastada gösterildi.

Kontrast EKO yapılan 39 hastanın 26'sına arteriyel kan gazı analizi yapıldı, 13 hasta ise pulse oksimetri ile değerlendirildi.

Pulse oksimetri ile değerlendirilen 13 hastada SpO₂ ortanca değeri 96 mmHg olup 94-100 mmHg arasında idi.

Arteriyel kan gazı ile değerlendirilen 17/26 (%65.3) hastada P[A-a]O₂ 20 mmHg'nın üzerindeydi (4.0-74.4 mmHg arasında, ortalama± SD: 24.77±15.08).

Bu hastaların 5'inde PaO₂ 70 mmHg'nın altında idi (40-70 mmHg arasında, ortalama±SD: 61.8±10.2).

Buna göre pulmoner A-V fistülü olan ve P[A-a]O₂ 20 mmHg 'nın üstünde olan 7 hastaya ve yine pulmoner A-V fistülü olup SpO₂ değeri 94 mmHg olan bir hastaya olmak üzere toplam 8 hastaya (8 /39) (%20.5) HPS tanısı konuldu.

Pulmoner A-V fistülü olan ve olmayan hastalar yaş, cinsiyet, siroz etiyojisi, asit ve varis varlığı, total bilirubin, albumin, PT, Child Pugh ve PELD skorları, transplantasyon sonrası sağkalımları, PaO₂, PaCO₂, P[A-a]O₂ değerleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Pozitif kontrast ekokardiyografisi olan ve olmayan sirozlu hastaların klinik karakteristikleri

	Pozitif kontrast EKO (n=10)	Negatif kontrast EKO (n=29)	P değeri
Yaş (yıl)	9.45±6.11	7.88± 5.78	>0.05
Cins E/K	8/2	17/12	>0.05
Siroz etiyojisi (%)			>0.05
Bilier Atrezi	1*(10)	7 (24.1)	
Wilson hastalığı	5 (50)	8 (27.5)	
PFIK	2 (20)	4 (13.7)	
Tirozinemi		3 (10.3)	
Otoimmün		2 (6.8)	
Alfa1 antitripsin		1 (3.4)	
Caroli Sendromu		1 (3.4)	
Kriptojenik	2 (20)	3 (10.3)	
Child-Pough skoru	10**[1.1]	8.8 [2.3]	p=0.049
PELD skoru	24.5 [11.3]	15.6 [14.2]	p=0.06
Bilirubin (mg/dl)	19.8 [16.6]	15.3 [13.6]	>0.05
Albumin (g/L)	2.9 [0.5]	3.3 [0.5]	>0.05
PT	23.8 [9.2]	22.2 [9.6]	>0.05
Özofagus varisleri (%)	7 (70)	15 (52)	>0.05
Asit (%)	7 (70)	19 (65)	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	77.6 [17.5]	92.4 [13.5]	p=0.025
P[A-a]O ₂ (mmHg)	33.7 [18.5]	20 [10.6]	p=0.023
PaCO ₂ (mmHg)	29.6 [4]	30.5 [4.1]	>0.05
Mortalite (%)	2 (20)	4 (14)	>0.05

*() yüzde

**[] ortalama±SD

Kontrast EKO pozitif ve negatif olan hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, PT, PELD skorları, PaCO₂ değeri ve mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Child-Pugh skoru (10±1.1 ve 8.8±2.3) pulmoner A-V fistülü olan hastalarda daha yüksek bulundu. Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skoru pulmoner A-V fistülü olan hastalarda daha yüksek bulduysa da (24.5±11.3 ve 15.6±14.2) aralarındaki fark istatistiksel öneme ulaşmadı (P= 0.06).

Pulmoner A-V fistülü olan hastaların PaO₂ değeri 77.6±17.5 mmHg iken, fistülü olmayan hastaların PaO₂ değeri 92.4±13.5 mmHg idi (p=0.025). Pulmoner A-V fistülü olan hastaların P[A-a]O₂ değeri 33.7±18.5 mmHg iken fistülü olmayan hastaların P[A-a]O₂ değeri 20±10.6 mmHg idi (p=0.023). Arteriyel kan gazındaki düşük PaO₂ ve yüksek P[A-a]O₂ değeri ile kontrast EKO'da A-V fistül saptanması arasında ilişki olduğu görüldü.

Hepatopulmoner sendromu olan (8 hasta) ve olmayan (31 hasta) hastalar yaş, cinsiyet, siroz etiyojisi, asit ve varis varlığı, total bilirubin, albumin, PT, Child Pugh ve PELD skorları, transplantasyon sonrası sağkalımları, PaO₂, PaCO₂, P[A-a]O₂ değerleri yönünden karşılaştırıldı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hepatopulmoner sendromu olan ve olmayan sirozlu hastaların klinik karakteristikleri

	HPS olanlar (n=8)	HPS olmayanlar (n=31)	P değeri
Yaş (yıl)	8.27 ± 6.28	8.29± 5.81	>0.05
Cins E/K	6/2	19/12	>0.05
Siroz etiyojisi (%)			>0.05
Bilier Atrezi	1*(12.5)	7 (22.6)	
Wilson hastalığı	3 (37.5)	10 (32.3)	
PFIK	2 (25)	4 (13)	
Tirozinemi		3 (9.7)	
Otoimmün		2 (6.5)	
Alfa1 antitripsin		1 (3.2)	
Caroli Sendromu		1 (3.2)	
Kriptojenik	2 (25)	3 (9.7)	
Child-Pough skoru	9.75**[1.03]	8.9 [2.3]	>0.05
PELD skoru	23.8 [12.4]	15.1 [13.3]	>0.05
Bilirubin (mg/dl)	21.7 [17.9]	15.3 [13.6]	>0.05
Albumin (g/L)	3.1 [0.5]	3.3 [0.6]	>0.05
PT	23.7 [10.4]	22.3 [9.3]	>0.05
Özofagus varisleri (%)	5 (63)	18 (58)	>0.05
Asit (%)	5 (63)	21 (68)	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	73.43 [14.9]	92.4 [13.8]	p=0.006
P[A-a]O ₂ (mmHg)	36.55 [18.5]	20.4 [11.4]	p=0.012
PaCO ₂ (mmHg)	30.5 [4.1]	30.1 [4.1]	>0.05
Mortalite (%)	2 (25)	4 (13)	>0.05

*() yüzde

**[] ortalama±SD

Hepatopulmoner sendrom tanısı alan ve olmayan hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, PT, Child-Pugh ve PELD skorları, PaCO₂ değeri ve transplantasyon sonrası mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Hepatopulmoner sendromu olan hastaların PaO₂ değeri 74.43±14.9 mmHg iken, olmayan hastaların PaO₂ değeri 92.4±13.8 mmHg idi (p=0.006). Hepatopulmoner sendromu olan hastaların P[A-a]O₂ değeri 36.55±18.5 mmHg iken HPS olmayan hastaların P[A-a]O₂ değeri 20.4±11.4 mmHg idi (p=0.012).

Hepatopulmoner sendrom tanısı alan 8 hastadan biri ameliyattan 10 gün diğeri 8 ay sonra kaybedildi.

Yedi hasta karaciğer transplantasyonunu takiben 6 ay-3 yıl arasında bu yönden tekrar değerlendirildi. Kontrast EKO tüm hastalarda negatif bulundu. Pulse oksimetri ve arter kan gazı analizleri Tablo 4.6'de verilmiştir. Buna göre PaO₂ değeri transplantasyon sonrası belirgin olarak artmış, P[A-a]O₂ ise belirgin olarak azalmıştır.

Tablo 4.6. Hepatopulmoner sendrom tanısı alan sirozlu hastaların karaciğer transplantasyonu öncesi ve sonrası SpO₂, PaCO₂, PaO₂ ve P[A-a]O₂ değerlerinin karşılaştırılması

Hasta No	SpO ₂ TÖ	SpO ₂ TS	PaCO ₂ TÖ	PaCO ₂ TS	PaO ₂ TÖ	PaO ₂ TS	P[A-a]O ₂ TÖ	P[A-a]O ₂ TS
1	95	97	36	36	72	115	32,7	8
2	96	99	33	43	84	98	24,4	4,2
3	94	96	--	30	--	90	--	22
4	94	97	32	32	65	98	44,7	12
5	95	98	33	32	85	106	23,45	3,7
6	84	96	25	34	44	80	74,4	27
7	95	98	25	38	84	107	24	6
8	93	Eks	30	Eks	80	Eks	32,2	Eks

TÖ: Karaciğer transplantasyonu öncesi

TS: Karaciğer transplantasyonu sonrası

4.2. Porto-pulmoner Hipertansiyon Bulguları

Elli dokuz akut karaciğer yetmezliği ya da sirozlu hastanın 47'sinin (%87) tahmini pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabildi. Hastaların transplantasyon öncesi tahmini pulmoner arter sistolik basıncı 7.55-54.10 mmHg arasında olup, ortalama±SD, 28.9±9.97 mmHg idi. Ölüm/yetersiz veri nedeniyle 47 hastadan 34'ünün transplantasyondan 6-48 ay (19.1±11.3 ay) sonra EKO'ları tekrarlanarak pulmoner arter sistolik basıncı kontrol edilebildi. Transplantasyon sonrasında pulmoner arter sistolik basıncı 2.1-58.34 mmHg arasında, ortalama±SD 29±9.5 mmHg idi. Transplantasyon öncesinde ve sonrasında

tahmini pulmoner arter sistolik basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Üç hastada (%6.4) tahmini pulmoner arter sistolik basıncı 40 mmHg'nın üzerinde saptandı ve PPHT tanısı konuldu.

Porto-pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastaların 2'si siroz, biri fulminan hepatit grubundandı.

Porto-pulmoner hipertansiyon saptanan 3 hastadan 2'sinde transplantasyon sonrasında pulmoner arter sistolik basıncı normale döndü. Fulminan hepatiti olan diğer hasta kaybedildi. Porto-pulmoner hipertansiyonu olan hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası pulmoner arter sistolik basınçları Tablo 4.7'de görülmektedir.

Portopulmoner hipertansiyonu ve HPS'un birlikte olduğu hasta saptanmadı.

Porto-pulmoner hipertansiyon ile sirozun ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldığında PPHT olan ve olmayan hastaların Child-Pugh ve PELD skorları farklı değildi ancak vaka sayısının az olduğu dikkate alınmalıdır.

Tablo 4.7. Porto-pulmoner hipertansiyonu olan hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası pulmoner arter sistolik basınçları

Hasta	Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)	
	Trans öncesi	Trans sonrası
1	54.10	30.04
2	41.5	31.2
3	45.2	eks

4.3. Kardiyak Fonksiyon Değişiklikleri

Ellidokuz hastanın 46'sının transplantasyon öncesi ve sonrasında EKO ile sol ventrikül diastolik ve sistolik çapları, EF, KF, sol ventrikül kütlesi, sol atriyum çapı, triküspit akım hızı, mitral anulus, sağ ventrikül volüm ve alanları, ve sol ventrikül volümleri hesaplanıp, karşılaştırıldığında; bu değerler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Transplantasyon öncesi ve sonrası sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları ve sol ventrikül kütlesinin hastaların yüzeylerine göre düzeltilmiş değeri, aorta çapı, aorta/sol atriyum oranı, sol ventrikül volümünün hastaların yüzeyine göre indekslenmiş değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Transplantasyon öncesinde sol ventrikül diastolik ve sistolik çaplarının ve sol ventrikül kütlelerinin hastanın yüzeyine göre düzeltilmiş değerleri sırasıyla 51.4 ± 17.2 ve 30 ± 10.04 ve 95.6 ± 28.8 iken, transplantasyon sonrasında 41.7 ± 11.5 ve 24.9 ± 7.1 ve 82.5 ± 22.4 idi (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$ ve $p=0.025$).

Aorta çapı, aorta çapı/sol atriyum çapı oranı değerleri transplantasyon öncesinde sırasıyla 18.6 ± 5.8 mm, 0.78 ± 0.13 iken transplantasyon sonrasında 21.2 ± 4.3 mm, 0.94 ± 0.16 idi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.0001$). Sol ventrikül alanının hastaların yüzeylerine göre düzeltilmiş değeri ise transplantasyon öncesinde 21.3 ± 4.1 mm iken transplantasyon sonrasında 19.3 ± 4.03 mm olarak saptandı ($p=0.042$). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4.8'de hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası EKO ile belirlenen kardiyak fonksiyon parametreleri görülmektedir.

Tablo 4.8. Transplantasyon öncesi ve sonrası EKO ile belirlenen kardiyak fonksiyon parametreleri

	Trans öncesi (n=54)	Trans sonrası (n=46)	p değeri
Sol ventrikül diastolik çap (mm)	37* [9.2]	36.8 [7.6]	>0.05
Sol ventrikül diastolik çap/m ²	51.4 [17.2]	41.7 [11.5]	p=0.0001
Sol ventrikül sistolik çap (mm)	22.4 [6.3]	22.1 [5.3]	>0.05
Sol ventrikül sistolik çap/m ²	30 [10.04]	24.9 [7.1]	p=0.0001
EF (%)	70.6 [9.8]	71.7 [7.9]	>0.05
KF (%)	39.3 [7.1]	40.5 [7]	>0.05
Sol ventrikül kütlesi (g)	80.7 [48.5]	82.1 [43.2]	>0.05
Sol ventrikül kütlesi/m ²	95.6 [28.8]	82.5 [22.4]	p=0.025
Aorta çap (mm)	18.6 [5.8]	21.2 [4.3]	p=0.001
Sol atriyum çap (mm)	23.9 [7.1]	22.7 [5.1]	>0.05
Aorta çap/sol atriyum çap	0.78 [0.13]	0.94 [0.16]	p=0.0001
Triküspit akım hızı (m/sn)	2.5 [0.32]	2.5 [0.42]	>0.05
Mitral anulus (mm)	24.3 [6.04]	25.5 [4.6]	>0.05
Sağ ventrikül volüm (ml)	28.2 [17.6]	29.4 [14.9]	>0.05
Sağ ventrikül volüm/m ²	30.5 [10.08]	28.6 [9.12]	>0.05
Sağ ventrikül alan (cm ²)	13.2 [5.7]	13.9 [4.9]	>0.05
Sağ ventrikül alan/m ²	15.5 [3.44]	14.1 [2.8]	>0.05
Sol ventrikül volüm (ml)	54.4 [35.1]	56.1 [30.1]	>0.05
Sol ventrikül volüm/m ²	56.7 [17.4]	53 [14.5]	>0.05
Sol ventrikül alan (cm ²)	18.4 [8.4]	19.1 [7.4]	>0.05
Sol ventrikül alan/m ²	21.3 [4.1]	19.3 [4.03]	p=0.042

*[] ortalama±SD

5. TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sistemik ve pulmoner dolaşım ile ilgili anormallikler siktir. Sistemik dolaşımdaki en önemli değişiklik kalp debisinin artması, sistemik vasküler direncin ve kan basıncının azalması şeklindedir. Pulmoner dolaşımda ise; sistemik arteriyel hipoksemiye neden olan vasodilatasyon yaygın olarak görülmekle birlikte pulmoner hipertansiyon sık görülmemektedir (18).

Hepatopulmoner sendroma neden olan pulmoner mikrovasküler dilatasyonlar ve PPHT'a neden olan arteriyoler vasokonstrüksiyon karaciğer hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen ve karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturan pulmoner vasküler sendromlardır (84).

Hepatopulmoner sendrom tanısı PaO₂'nin 70 mmHg'dan düşük olması veya P[A-a]O₂'nin 20 mmHg'dan fazla olması ve kontrast EKO ya da akciğer sintigrafisi ile saptanmış intrapulmoner vasküler dilatasyon ile konulmaktadır. Oksijen basıncı arteriyel kan gazı analizi ile ya da pulse oksimetri ile belirlenebilmektedir. Abrams ve arkadaşlarının (30) karaciğer transplant adaylarında arteriyel hipoksemi tanısında pulse oksimetri kullanımı ile ilgili yapmış olduğu çalışmada, oksijenasyonun pulse oksimetri ile kan gazı analizine göre daha yüksek görüldüğü, karboksihemoglobinemi, methemoglobinemi, hiperbilirubinemi, vazokonstrüksiyon, hipotermi, hipotansiyon ve anemi gibi faktörlerin pulse oksimetri sonuçlarının doğruluğunu etkileyen faktörler olduğu bildirilmiştir. Bu konuda yapılmış olan diğer bazı çalışmalarda da pulse oksimetrenin sirozlu hastalarda bir tarama yöntemi olarak yararlı olduğu bildirilmiştir (85, 86).

Bizim çalışmamızda pulse oksimetri ile değerlendirilen hastaların biri HPS tanısı aldı. Tanısal değeri kesin olmamakla birlikte pulse oksimetri sirozlu hastalarda hipoksemiye değerlendirmede kullanılabilen bir yöntemdir.

İntrapulmoner vasküler anormallikler (A-V fistüller ve kapiller dilatasyonlar) akut ve kronik karaciğer hastalıklarının karaciğer dışı komplikasyonlarıdır ve intrapulmoner sağ-sol şanta ve hipoksemiye neden olmaktadır. Literatürde A-V fistül sıklığı farklılıklar göstermektedir. Krowka ve arkadaşlarının (87) 40 sirozlu erişkin hasta ile yaptıkları bir çalışmada kontrast EKO ile A-V fistül sıklığı %13.5 olarak saptanmışken, Hopkins ve arkadaşlarının (88) 53 sirozlu erişkin hasta ile yaptıkları bir başka çalışmada yine kontrast EKO ile A-V fistül sıklığı %47 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yonemura ve arkadaşlarının (89) biliyer sirozlu infant ve çocuk hastada kontrast EKO ile yaptığı bir çalışmada A-V fistül sıklığı %64'dür. Arteriyö-

venöz fistül sıklığındaki bu farklılığın nedeni, Yonemura ve arkadaşlarının (89) hasta grubunun EKO ile şantları saptama olasılığının daha yüksek olduğu infant ve küçük çocuklardan oluşması bu ve bu hastaların büyük çoğunluğunda belirgin hipokseminin bulunması şeklinde açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise transplantasyon adayı 39 sirozlu hastanın 10'unda (%25.64) pulmoner AV fistül bulunmuştur.

Klinik tanım farklılıkları nedeniyle HPS prevalansı da farklılık göstermektedir. Stoller ve arkadaşlarının (90) erişkin hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada $P[A-a]O_2$ hesaplanarak 98 hastanın sadece 4'ünde HPS saptanmışken (%4), Schenk ve arkadaşlarının (31) erişkin sirozlu hastalarda kan gazı analizi ve pulmoner fonksiyonel testler kullanılarak yaptıkları bir çalışmada 111 sirozlu hastanın 27'sine (%24) HPS tanısı konulmuştur. Çocuklarda pulmoner sintigrafi ve kontrast EKO kullanılarak yapılan çalışmalarda ise HPS prevalansının %8-28 olduğu yayınlanmıştır (22,23). Prevalansın farklılığı ise tanıda kullanılan yöntemin farklılığına bağlanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmaları destekler şekilde bizim çalışmamızda 39 sirozlu hastanın 8'i (%20.5) HPS tanısı aldı.

Siroz ve portal hipertansiyon dışında, hipoksik hepatite ikincil akut karaciğer yetmezliğinde ve akut hepatit A seyrinde geçici HPS bildirilmiştir (9,10). Fuhrmann ve arkadaşları (9) kontrast EKO ve $P[A-a]O_2$ kullanarak 44 hipoksik hepatitli hastanın 18'ine HPS tanısı koymuşlardır. Regev ve arkadaşları (10) akut hepatit A enfeksiyonu geçiren erişkin bir hastada yine kontrast EKO ve $P[A-a]O_2$ verileri ile HPS saptamışlardır. Her iki çalışmada da karaciğer fonksiyonlarının düzelmesi ile HPS'un kaybolduğu bildirilmiştir.

Bizim akut karaciğer yetmezliği olan hastalarımızda kontrast EKO yapılmadığı için A-V fistül olup olmadığı değerlendirilememiş ve HPS tanı kriterleri karşılanamamıştır. Kontrast EKO yapılamamasının nedeni, hastaların acil şartlarda transplantasyona alınmış olması ve/veya bu hastalarda HPS gelişebileceği tahmin edilmediği için tetkik edilmemesi olabilir. Literatürdeki bilgiler de göz önüne alınarak akut karaciğer yetmezliği olan hastaların da HPS açısından tetkik edilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Klinik bulgular ve biyokimyasal parametrelere dayanarak ile A-V fistül ya da HPS tanısına yaklaşılması konusu tartışmalıdır. Kronik karaciğer hastalığının muayene bulgularından biri olan kutanöz spider nevüsleri olan hastalarda gaz değişim anomalileri ve intrapulmoner vazodilatasyonun daha fazla saptandığı, bu nedenle de spider nevüslerin intrapulmoner vasküler dilatasyonların bir göstergesi olabileceği ama tanısız kriter olamayacağı bildirilmiştir (9,91). Çalışmamızda A-V fistülü ve HPS'u olan hastalarda klinik bulgular ve laboratuvar değerleri fistül ve HPS'u olmayanlara göre farklı bulunmadı, özofagus varisleri, asit, splenomegali, çomak parmak ya da karaciğer fonksiyonlarını

değerlendiren bilirubin, PT, albumin gibi laboratuvar parametrelerini kullanarak ile A-V fistül/HPS tanısına yaklaşamadığı görüldü. Bu nedenle sirozlu hastaların arteriyel kan gazı analizi ile hipoksemi ve EKO ile A-V fistül yönünden değerlendirilmesi gereklidir.

Hipoksemisinin intrapulmoner vasküler dilatasyonlar için bir gösterge olup olmayacağı da literatürde tartışılmış ve fistülü olan sirozlu hastaların %10'unda PaO₂'nin 70 mmHg'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (90). Kontrast EKO'da A-V fistül saptanan ama PaO₂ normal olan (gaz değişimi normal olan) hastalarda solunum sistemi ile ilgili yakınmalar ve bulgular (ortodeoksi, platipne) %8 oranında bildirilmiştir (91). Hipoksemi olmayan hastalarda, pozitif kontrast EKO ile saptanan dilatasyonların bir kısmı, total kardiyak debinin sadece küçük bir kısmını kapsayan plevral yüzeylerdeki vasodilatasyonları gösterebilir. Plevral yüzeylerdeki dilatasyonlar hipoksemiye neden olmamakta ama kontrast EKO ile saptanmaktadır. Bu, sağ-sol şantın anatomik ve fizyolojik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanan bir uyumsuzluktur (87). Bu nedenle A-V fistül saptanan her hastada hipoksemi ve HPS olmayabilir. Ayırım için HPS tanı kriterlerinin titizlikle kullanılması ve sistematik bir tarama yapılması gereklidir. Sadece hipoksemi ile ya da A-V fistül ile HPS tanısı konulamamaktadır. Bu uyumsuzluğu destekler şekilde bizim çalışmamızda da A-V fistülü olan hastalarımızın 5'inin PaO₂ değeri 70 mmHg'nın üzerinde idi.

Transplantasyon öncesinde karaciğer hastalığının şiddetini ve transplantasyon zamanını belirleyebilmek için bazı sınıflamalar ve skorlamalar geliştirilmiştir. Bunlardan biri Child-Pugh sınıflaması, diğeri ise PELD skorudur. Siroz, asit, ensefalopati, PT, total bilirubin ve albümin verileri temel alınarak Child-Pugh sınıflamasına göre derecelendirilmektedir. Fakat büyüme geriliği, yaş, malnutrisyon gibi subjektif faktörler de hastalığın gidişini etkilediği için hastalar bu faktörlere göre PELD ile skorlanmaktadır. Pediatrik son dönem karaciğer hastalığı skorlamasında asit, ensefalopati gibi parametreler standardizasyonları zor olduğu için kullanılmamaktadır.

İntravasküler pulmoner dilatasyon ile sirozun ağırlık derecesi (Child skoru) arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Schenk ve arkadaşları (91) pozitif kontrast EKO olan hastaların Child skorunun negatif olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Fakat HPS ile sirozun ağırlığı arasındaki ilişki konusunda literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Abrams ve arkadaşlarının (92) yaptığı bir çalışmada Child A grubundaki hastaların B ve C grubundakilere göre PaO₂ değeri düşük, P[A-a]O₂ yüksek ve şant oranı fazla bulunmuştur. Tam tersine Vachiéry ve arkadaşlarının (93) yapmış olduğu bir çalışmada ise Child B ya da C grubundaki hastalarda PaO₂ değerini düşük

saptamışlardır. Bu çelişki, alveolar-kapiller difüzyon kısıtlılığına ve dolayısıyla hipoksemiye neden olmadan sadece anatomik bir şantın varlığını düşündürmektedir (hipoksemi-fistül uyumsuzluğu). Bu durumda Child C olan hastalarda da şiddetli hipoksemi görülmeyebilir (91).

Pediyatrik son dönem karaciğer hastalığı skoru da Child-Pugh skoru gibi karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesinde ve dolaylı olarak karaciğer transplantasyonu zamanlaması için kullanılan bir parametredir (94). Fakat bazı çalışmalarda HPS'ü olan hastalarda transplantasyon zamanının belirlenmesinde PELD skorunun kullanılması yerine pulmoner sintigrafideki şant oranının kullanılması daha yararlı olacağı bildirilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda Child-Pugh skoru pulmoner AV fistülü olan hastalarda daha yüksekti, HPS olan hastalarda ise olmayanlara göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Pediyatrik son dönem karaciğer hastalığı skorunda ise hem pulmoner AV fistülü olan hastalarda hem HPS olan hastalarda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç hipoksemi-fistül uyumsuzluğu ile ilişkili olabileceği gibi hastalarımızın büyük çoğunluğunda sirozun şiddetli olmasından (%90 Child B-C) da kaynaklanabilir.

Hepatopulmoner sendromun günümüzde en etkili tedavi metodu karaciğer transplantasyonudur. Bu konuda son zamanlarda önemli adımlar atılmıştır. Önceden HPS'un geri dönüşümsüz olduğu ve transplantasyon sonrası hipokseminin rejeksiyon riskini artıracığı, yara iyileşmesinin geciktireceği, pulmoner veya sistemik enfeksiyonlara eğilimi arttıracığı, safra anastomozunun iyileşmesinde sorunlara neden olup safra kaçaklarına neden olacağı düşünülerek karaciğer transplantasyonu için kontrendikasyon olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda tam tersi görüşler ile transplantasyon yapılması önerilmektedir (90).

Karaciğer transplantasyonunu takiben HPS'un düzeldiğini bildiren ilk çalışma 1989'da yayınlanmıştır. O günden bu yana bu konuda yeni çalışmalar yayınlanmış ve sonuçlar pekiştirilmiştir. Literatürde karaciğer transplantasyonu sonrası hastaların %85'inden fazlasında gaz değişiminin anlamlı olarak düzeldiği ve HPS'da tam bir iyileşme saptandığı bildirilmiştir (34). Preoperatif hipokseminin prognozu etkilemediği konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Laberge ve arkadaşları (96) ve Uemoto ve arkadaşlarının (97), transplantasyon öncesinde oda havası solunurken PaO₂'nin 40 mmHg'nin altında olan hastalarda bile transplantasyon sonrasında tam iyileşme saptanabildiği bildirmesine rağmen Hobeika ve arkadaşları (98) bunun mümkün olmadığını, özellikle PaO₂'nin 60 mmHg'nin altında olduğu hastalarda transplantasyon

sonrası hastaların yaşamadığını belirtmiştir. Bu konudaki prospektif çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle iyi prognoz kriterleri, radyonüklid akciğer sintigrafisinde ekstrapulmoner tutulumun %20'den az olması ve PaO₂'nin 50 mmHg'ın üzerinde olması şeklinde belirlenmiştir (39). Arteriyel parsiyel oksijen basıncı 50 mmHg'nın altında olan hastalarda transplantasyon sonrası 3 aylık süre için mortalite oranı %29 iken, 50 mmHg'nın üzerinde olanlarda bu oran %4 olarak bildirilmiştir. Mortalite nedenleri sağ-sol şant nedeniyle sistemik dolaşımda emboli riski, pulmoner komplikasyonlar, solunum sistemi enfeksiyonları ve uzamış mekanik ventilasyon komplikasyonlarıdır (40).

Bizim çalışmamızda karaciğer transplantasyonu öncesi arteriyel kan gazında PaO₂'ı 44 mmHg olan bir hastamız mevcuttu. Transplantasyon sonrasında PaO₂'ı 80 mmHg 'ya yükselen bu hastamız karaciğer transplantasyonunu takiben 4 ay içerisinde postoperatif komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Diğer hastalarımızda PaO₂ >50 mmHg idi.

Hepatopulmoner sendromu olan hastalarda başarılı karaciğer transplantasyonu sonrasında yavaş seyirli bir pulmoner vasküler remodeling olduğu düşünülmektedir. Hepatopulmoner sendromun iyileşme sürecini izlemek için spesifik bir posttransplant protokol geliştirilmemiş olmasından dolayı bazı çelişkiler yaşanmaktadır. Bu nedenle transplantasyon sonrası HPS'un tam düzelmesi için genellikle 6-15 aylık bir zamanın gerekli olduğu düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda karaciğer transplantasyonu sonrası 6 ay-3 yıl arasında hastalarımızı tekrar değerlendirerek HPS'un düzelleme durumunu kontrol ettik. Kontrast EKO tüm hastalarda negatif bulundu ve PaO₂ değerleri transplantasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı artmış, P[A-a]O₂ ise azalmış olarak bulundu.

Hepatopulmoner sendromun transplantasyon sonrası mortaliteye etkisi konusunda da çeşitli yayınlar vardır. Taillé ve arkadaşlarının (41) Fransa'da erişkin HPS'u olan hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada transplantasyon sonrası erken ve 1 yıllık mortalite oranları sırasıyla %9 ve %26 olarak bildirilmiştir. Krowka ve arkadaşlarının (34) 81 çocuk ve erişkin HPS'lu hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise perioperatif mortalite %16 olarak bildirilmiştir. Egawa ve arkadaşlarının (95) çoğu çocuk olan 21 HPS'lu hasta ile yaptığı bir çalışmada ise 1 yıllık mortalite %35 olarak bildirilmiştir. Literatürdeki mortalite oranlarının farklılığı, hasta gruplarının hem çocuk hem erişkin hastalardan oluşmasından, homojen olmamasındandır. Bizim çalışmamızda HPS tanısı alan 8 hastanın 2'si transplantasyon sonrası komplikasyonlar nedeniyle postoperatif 10. günde ve 8. ayda kaybedildi. Mortalite oranımız %25 olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda HPS olan ve olmayan hastalar arasında mortalite yönünden bir farklılık saptanmadı.

Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda görülen diğer bir önemli pulmoner komplikasyon PPHT'dur. Kardiyak kateterizasyonda ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mmHg'dan yüksek olması, pulmoner vasküler direncin artması ($>240 \text{ dyne s}^{-1} \text{ cm}^{-5}$) veya sol ventrikül diastol sonu basıncının 15 mmHg'dan daha az olması olarak tanımlanır (19). Porto-pulmoner hipertansiyon non-invazif olarak EKO'da sistolik PAB'nin 40 mmHg'dan yüksek olması ile tanınır (23,42). Ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'ı geçinceye kadar hastalar asemptomatik olabildiği için PPHT tanısında tam bir sistematik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu nedenle iyi bir öykü ve fizik muayene yanında kardiyak kateterizasyon veya EKO ile değerlendirme gereklidir.

Pulmoner arter basıncı kardiyak kateterizasyon ile direkt olarak ölçülebildiği gibi EKO ile belirlenen triküspit kapak akım hızı (triküspit kapak regürjitasyonu), pulmoner gradiyent verileri kullanılarak Bernoulli formülü ile de hesaplanabilmektedir (99). Fakat EKO ile ortalama pulmoner arter basıncı yerine pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilmektedir.

Bizim çalışmamızda pulmoner hipertansiyon tanısında, komplikasyon riski nedeniyle ve maliyet bakımından kardiyak kateterizasyon yerine invazif olmayan EKO kullanılmıştır.

Porto-pulmoner hipertansiyon prevalansı tanı yönteminin farklı olması nedeniyle literatürde farklılıklar göstermektedir. Tanı yöntemi olarak EKO kullanıldığında artmış pulmoner basınç sirozlu hastaların %12-20'sinde saptanmıştır (45-47). Kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda ise prevalans %4 olarak bildirilmiştir (47). Torregrosa ve arkadaşları (42), EKO ile pulmoner hipertansiyonu %15, anjiyografik olarak gerçek PPHT %4.7 oranında saptamış, EKO'nun porto-pulmoner hipertansiyon tanısındaki sensitivitesini %100, spesifitesini %88, pozitif prediktif değerini %30 olarak bildirmişlerdir. Çocuklarda ise PPHT konusunda az sayıda yayın bulunmaktadır ve prevalansı bilinmemektedir.

Bizim çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda PPHT prevalansı %6.4'dür. Literatürde akut karaciğer yetmezliğinde pulmoner hipertansiyon bildirilmemiştir. Fakat biz çalışmamızda akut karaciğer yetmezliği olup pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilen 4 hastanın birinde pulmoner hipertansiyon saptadık. Portal hipertansiyon yokluğunda gelişen pulmoner hipertansiyonun nedeni bilinmemektedir. Hiperdinamik dolaşımın etkili olduğu düşünülmektedir.

Yetmiş sekiz transplant hastası ile yapılmış olan bir çalışmada ortalama pulmoner arter sistolik basıncı 50 mmHg'nin üzerindeki hastaların pulmoner anjiyografi ve EKO

sonuçları karşılaştırılmıştır. EKO ile saptanan pulmoner arter sistolik basıncının, kardiyak kateterizasyon ile belirlenenden anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir ve EKO'nun yararlı bir tarama testi olduğu, fakat yüksek basınç değerleri (>50 mmHg) saptandığında kateterizasyon ile doğrulanması gerektiği söylenmiştir (100).

Porto-pulmoner hipertansiyonun şiddetinin derecelendirilmesi tedavi yaklaşımı açısından gereklidir. Biz çalışmamızda tanı yöntemi olarak kateterizasyon kullanmadığımız için hastalarımızın ortalama PAB'larını ölçemedik ve PPHT sınıflaması yapamadık.

Porto-pulmoner hipertansiyon şiddeti ile sirozun ağırlığı arasında bir ilişki olmadığı Krowka ve arkadaşlarının (101) yaptığı bir çalışmada bildirilmiştir. Kardiyak kateterizasyon ve EKO ile 1.235 sirozlu hastanın 101'inde (%8.1) PPHT'ü tespit edilmiş ve PPHT şiddeti ile sirozun ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da PPHT olan ve olmayan hastaların Child-Pugh ve PELD skorları farklı değildi ancak vaka sayısının az olduğu dikkate alınmalıdır.

Transplantasyon öncesi PAB>40 mmHg olan hastalarda transplantasyon sonrası mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla vazodilatör (epoprostenol, prostoglandin, NO) tedavi uygulaması önerilmektedir. Bu, pulmoner vaskülaritedeki patolojik değişikliklerin düzeltilmesi için gerekmektedir. Orta derecede PPHT'un transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi etkilemediği, (59), şiddetli pulmoner hipertansiyonun ise transplantasyon sonrası morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (24). Ortalama PAB 45 mmHg'nın üzerinde (şiddetli grup) olan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası mortalite %70 civarında iken, hafif-orta derecede porto-pulmoner hipertansiyon olan vakalarda bu oran azalmaktadır (60). Ölümlerin tamamına yakını kardiyopulmoner disfonksiyon nedeni ile olmaktadır (102). Karaciğer transplantasyonu sonrasında sağ ventrikül fonksiyonlarında azalmaya bağlı olarak hepatik venlerde konjesyon meydana gelmektedir. Bu da graft disfonksiyonu için bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar, şiddetli PPHT'ü olan hastalarda karaciğer transplantasyonunu yerine eğer mümkünse karaciğer-akciğer ve kalp transplantasyonu önermektedir (61,103). Bizim çalışmamızda PPHT'ü olan hastalarımızdan biri (akut karaciğer yetmezliği olan hasta) transplantasyon sonrası kardiyopulmoner neden dışı nedenlerle kaybedildi. Yaşayan iki hastanın transplantasyondan sonra pulmoner arter sistolik basınçları normal değerlerinde idi.

Transplantasyon sonrasında PPHT'un düzelmesi, sebat etmesi ya da aktive olması konusunda da literatürde farklı görüşler yer almaktadır. Transplantasyon sonrasında kullanılan ve vasokonstriksiyon yapan kalsinörin inhibitörleri, immün sistemin

aktivasyonu, tam olarak kontrol altına alınamayan graft rejeksiyonu, rekürren pulmoner enfeksiyonlar HPS'un düzelmesine karşın sebat eden ya da aktive olan pulmoner hipertansiyon nedenleri olarak halen tartışılmaktadır (104). Porto-pulmoner hipertansiyonun erken dönemde yani irreversible pulmoner vaskülopati gelişmeden önce fark edildiği ve hafif olduğu evrede karaciğer transplantasyonu yapılması durumunda daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği de öne sürülmektedir. Karaciğer histolojisi ve anatomisi normal olan, portal vende kavernöz transformasyon saptanan çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada süperior mezenterik ven-intrahepatik sol portal ven şantı ile portal ve pulmoner hipertansiyonun düzeldiği bildirilmiş, bu da ağır olamayan pulmoner vaskülopati ile açıklanmıştır (105). Orta şiddette ve ağır PPHT ile pulmoner arteriyel endotelial hücrelerde meydana gelen proliferasyon ve yeniden yapılanma sonucu transplantasyon sonrası düzelleme olmayabilir. Ayrıca transplantasyon sonrası porto-pulmoner şantların devamlılığı ile dolaşımdan uzaklaşmayan mediatörlerin etkisi ile pulmoner arter basıncının yükselmesi olasıdır (24).

Bizim çalışmamızda karaciğer transplantasyon öncesinde ve sonrasında pulmoner arter sistolik basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu, transplantasyon sonrasında remodeling gelişme zamanının daha geç olma olasılığına bağlı olabilir, transplantasyon sonrasında kullanılan medikasyonların etkileri, pulmoner hipertansiyonun şiddeti ile de açıklanabilir.

Kardiyovasküler değişiklikler akut ve kronik karaciğer hastalığında görülen önemli komplikasyonlardandır. Portal hipertansiyonda görülen hiperdinamik dolaşım kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkilidir. Aynı zamanda sirozu olan hastalardaki mekanik stres (hemodinamik yük) ve fibroze eşlik eden nörohümorale faktörler (renin-anjiyotensin sistemi, endotelin-1, sempatik stimülasyon gibi) de kardiyovasküler değişikliklere katkıda bulunmaktadır (63). Bu değişiklikler, ventriküler duvar kalınlığı, sistolik ve diastolik disfonksiyonu içermektedir (4). Akut karaciğer hastalıklarında da kardiyovasküler değişiklikler bildirilmiştir. Hastalarda dehidratasyona bağlı olarak damar duvarının otonöregülasyonu kaybolmakta, sistemik vasküler direnç ve kan basıncı azalarak kalp debisi artmaktadır ve hiperdinamik dolaşım olmaktadır (106).

Bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda kalp kütlelerinin normal sınırlar içerisinde olduğu bildirilmiştir (107,108). Portal hipertansif ratlarda yapılmış deneysel bir çalışmada ise sol ventrikül kütlelerinde artış saptanmış ve bu artış hiperdinamik dolaşım sonucu kalbin iş yükünün artmasına bağlanmıştır (109).

Hiperdinamik dolaşım derecesi ile korele olarak sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül kütlesindeki artış geç dönemde sistolik disfonksiyona neden olmaktadır. Artmış kalp kütlesi ve fibrozis sol ventriküler dolumu bozarak, diastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Artmış hemodinamik overload, artmış intratorasik basınç ve sıvı birikimi ile diyafragma elevasyonu gibi faktörler asit varlığında diastolik fonksiyon bozukluğunun bir nedeni olabilir. Diastolik disfonksiyon ve ventriküler sertleşme nedeniyle ventriküler hipertrofi saptanmaktadır (76).

Ekokardiyografik bazı çalışmalarda hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak sol ventrikül büyüklüğü normal, sol atriyum genişlemiş olarak bulunmuştur (73). Bazı çalışmalarda ise hem sistol sonu hem diastol sonu sol ventrikül volümlerinde artış saptanmıştır (74). Sonuçta sirozlu hastalarda sol atriyum ve ventrikül büyüklüğü normal/artmıştır. Santral kan volümündeki azalma nedeniyle sağ kalp volümlerinde ise azalma görülür. Sirozlu hastalarda karaciğer transplantasyonunu izleyen 6-12. ayda kardiyak fonksiyonlarda düzelme bildirilmiştir (76).

Kronik karaciğer hastalığı olan 73 çocuk hasta ile yapılmış olan bir çalışmada, karaciğer transplantasyonu sonrasında 1-13 ay sonra sol ventrikül duvar kalınlığında ve diastolik çaplarında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (110).

Bizim çalışmamızda da, hastalar karaciğer transplantasyonu sonrası 6-48 ay sonra kardiyak fonksiyonlar açısından tekrar değerlendirildi. Literatürü destekler şekilde sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları ve sol ventrikül alanının ve kütlesinin hastaların yüzeylerine göre düzeltilmiş değerlerinde transplantasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Aorta çapı transplantasyon sonrasında artarken, sol atriyum çapı ise azalmış olarak bulundu. Aorta çapı/sol atriyum çapı oranında ise transplantasyon sonrasında hiperdinamik dolaşımın ortadan kalkmasına bağlı olarak istatistiksel anlamlı artış saptandı.

Hiperdinamik durum, mekanik stres ve nörohumoral faktörler ortadan kalkmakta, bazal sistolik fonksiyon normale dönmektedir, ventrikül duvar kalınlığı ve sol atriyum çapı azalmakta, sistolik ve diastolik fonksiyonlar iyileşmektedir.

Normalde dinlenme durumunda kardiyak basınçlar normal ya da normale yakın bulunmakta ve varsa ventriküler disfonksiyon maskelenebilmektedir. Egzersiz sonrasında ise EF artmaktadır. Sirozu olan hastalarda yapılmış bazı çalışmalarda egzersiz sonrası EF'nun kontrollere göre daha az bir artış gösterdiği saptanmıştır (76). Bunun nedeni, myokardial kontraktilitenin ve kardiyak performansın egzersiz sonrası azalmış olmasıdır. Kas güçsüzlüğü, inaktivite ve asit varlığı gibi faktörler de egzersiz sonrası kardiyak

disfonksiyonun nedenleri arasında sayılmaktadır (77). Bizim alışmamızda transplantasyon sonrasında EF değerlerinde öncesine göre anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunun nedeni, egzersiz gibi kardiyak performansı etkileyen faktörün olmamasıdır.

Sonuç olarak, akut/kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda HPS ve PPHT, sirotik kardiyomiyopati prognozu kötü olan, mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli kardiyopulmoner komplikasyonlardır. Karaciğer transplantasyonu ile HPS ve PPHT düzelmekte ve miyokard fonksiyonları normalleşmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada siroz veya akut karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılmış olan 59 hastanın transplantasyon öncesi klinik, laboratuvar ve kardiyolojik; transplantasyon sonrası kardiyolojik değerlendirilmesi yapılarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Transplantasyon öncesinde kontrast EKO yapılan 39 sirozlu hastanın 10'unda (%25.64) pulmoner A-V fistül saptandı.

2. Sirozun şiddetini belirleyen Child-Pugh skoru pulmoner A-V fistülü olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Pediatric End Stage Liver Disease skoru pulmoner A-V fistülü olan hastalarda daha yüksek bulduysa da aralarındaki fark istatistiksel öneme ulaşmadı.

3. Transplantasyon öncesinde kontrast EKO'si pozitif ve negatif olan sirozlu hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyolojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, PT, PaCO₂ değeri ve transplantasyon sonrası mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Arteriyel kan gazındaki düşük PaO₂ ve yüksek P[A-a]O₂ değeri ile kontrast EKO'da A-V fistül saptanması arasında ilişki olduğu görüldü.

4. Transplantasyon öncesinde kontrast EKO yapılan 39 sirozlu hastanın 8'inde (%20.5) HPS saptandı.

5. Hepatopulmoner sendrom tanısı alan ve almayan hastaların cinsiyetleri, transplantasyon yapıldıkları yaş, siroz etiyolojisi, asit, çomak parmak ve varis varlığı, albumin, bilirubin, PT, Child-Pugh ve PELD skorları, PaCO₂ değeri ve transplantasyon sonrası mortaliteleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

6. Hepatopulmoner sendrom tanısı alıp karaciğer transplantasyonu sonrası sağ kalan 7 hasta HPS yönünden tekrar değerlendirildiğinde tümünde A-V fistülün kaybolduğu (kontrast EKO negatif) saptandı.

7. Bu hastalarda pulse oksimetri ve arter kan gazı analizleri ile PaO₂ değerinin transplantasyon sonrası belirgin olarak artmış, P[A-a]O₂'nin ise belirgin olarak azalmış olduğu görüldü.

8. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda transplantasyon öncesinde pulmoner A-V fistül bakılmadığı için HPS tanı kriterleri karşılanamadı.

9. Transplantasyon öncesinde tahmini pulmoner arter sistolik basıncı hesaplanabilen 47 hastanın 3'üne (%6.4) PPHT tanısı konuldu.

10. Porto-pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastaların 2'sinin transplantasyon sonrasında pulmoner arter sistolik basıncı normale döndü.

11. Transplantasyon öncesinde ve sonrasında tahmini pulmoner arter sistolik basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

12. Porto-pulmoner hipertansiyon ile sirozun ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldığında PPHT olan ve olmayan hastaların Child-Pugh ve PELD skorları farklı değildi.

13. Karaciğer transplantasyonu sonrası sol ventrikül sistolik ve diastolik çapları ve sol ventrikül alanının ve kütesinin hastaların yüzeylelerine göre düzeltilmiş değerlerinde transplantasyon sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

14. Aorta çapı transplantasyon sonrasında artarken, sol atriyum çapı ise azalmış olarak bulundu. Aorta çapı/sol atriyum çapı oranında ise transplantasyon sonrasında istatistiksel anlamlı artış saptandı.

16. Karaciğer transplantasyonu ile HPS ve PPHT'da düzelme ve miyokard fonksiyonları normalleşme saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Swanson KL, McGoon MD, Krowka MJ. Survival in patient with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A693.
2. Lodato RF. Viagra for importance of pulmonary vasodilator therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 312-3.
3. Levy MT, Torzillo P, Bookallil M, Sheil AG, McCaughan GW. Case report: delayed resolution of severe pulmonary hypertension after isolated liver transplantation in a patient with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 734-7.
4. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 526-38.
5. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:15.
6. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 842-7.
7. Herve P, Lebrec D, Brenot F. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1158-66.
8. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-65.
9. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, Schenk P. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131: 69-75.
10. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, Schiff ER. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat* 2001; 8: 83-6.
11. Fluckiger M: Vorkommen von trommelschlagel-formigen Fingerendphalangen ohne chronische Verarteriung an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 34: 1457,1884.
12. Snell AM. The effects of chronic disease of the liver on the composition and physicochemical properties of blood: changes in the serum proteins, reduction in the oxygen saturation of the arterial blood. *Ann Intern Med* 1935; 9: 690-711.
13. Hoffbauer FW, Rydell R. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med* 1956; 3: 450-60.
14. Moller S, Henriksen JH. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell, 1999: 307-29.
15. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151-7.

16. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-9.
17. Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 2762-3.
18. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary complications of cirrhosis. *J Gastroenterol and Hepatol* 1999; 14: 600-8.
19. Hoepfer MM, Krowka M, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-8.
20. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 311-8.
21. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Awiss Med Wkly* 2003; 133: 163-9.
22. Teisseyre M, Szymczak M, Swiatek-Rawa E, Powlowska J, Socha P, Kaminski A, Jankowska I. Scintiscanning in diagnostic of hepatopulmonary syndrome in children. *Med Sci Monit* 2001; 7: 255-61.
23. Sasaki T, Hasegawa T, Kimura T, Okada A, Mushiake S, Matsushita T. Development of intrapulmonary arteriovenous shunting in postoperative biliary atresia: evaluation by contrast-enhanced echocardiography. *J Pediatr Sur* 2000; 35: 1647-50.
24. Budhiraja R, Haussoun DM. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
25. 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* 1996; 274: 291-8.
26. Niederberger M, Martin PY, Gines P, Morris K, Tsai P, Xu DL, McMurtry I, Schrier RW. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1995;109:1624-30.
27. Gomez FP, Palli GM, Barbera JA, Roca J, Navasa M, Rodriguez-Roisin RR. Gas Exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatol* 2004; 40: 660-6.
28. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-9.
29. Gaines DI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Liver International* 2004; 24: 397-401.
30. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002; 8: 391-6.
31. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-52.

32. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 455-8.
33. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, Barbera JA, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R, Bosch J, Fallon MB. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas Exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6858-62.
34. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 44.
35. Liang CD, Chen CL, de Villa VH, Tiao MM, Cheng YF. Successful liver transplantation in a child with biliary atresia and hepatopulmonary syndrome. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 403-6.
36. Tunggor G, Ozkan T, Ulger Z, Kilic M, Aydogdu S. Liver transplantation of a child with Child A cirrhosis and severe hepatopulmonary syndrome. *Transplant Proc* 2006; 38: 1432-4.
37. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson M. Prevalance and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *West J Med* 1995; 163: 133-8.
38. Martinez-Palli G, Taurá P, Balust J, Beltrán J, Zavala E, Garcia-Valdecasas JC. Liver transplantation in high-risk patients: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary syndrome. *Transplant Proc* 2005; 37: 3861-4.
39. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7.
40. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome versus portopulmonary hypertension: Distinctions and Dilemmas. *Hepatology* 1997; 25: 1282-4.
41. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, Ichaï P, Duvoux C, Belghiti J, Calmus Y, Mal H. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 79: 1482-9.
42. Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, Esteban R, Guardia J. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001;71:572-4.
43. Mantz FA, Craig E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med* 1951; 52: 91-7.
44. Mandell SM, Groves BM. Pulmoner hypertension in liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.

45. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patient with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1180-8.
46. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 437-41.
47. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR. Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 543-51.
48. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105: 37-41.
49. Soh H, Hasegawa T, Sasaki T, Azuma T, Okada A, Mushiaki S. Pulmonary hypertension associated with postoperative biliary atresia: report of two cases. *J Pediatr Surg* 1999, 34: 1779-81.
50. Boot H, Visser FC, Thijs JC, Mcuwissen SGM. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: a case report with suggestions for a different therapeutic approach. *Eur Heart J* 1987; 8: 656-60.
51. Silver MM, Bohn D, Shawn DH, Shuckett B, Eich G, Rabinovitch M. Association of pulmonary hypertension with congenital portal hypertension in a child. *J Pediatr* 1992; 120: 321-9.
52. Chongsrisawat V, Vivatvakin B, Suwangool P, Vajragrupa L, Poovorawan Y. Non-cirrhotic portal fibrosis associated with pulmonary arteriovenous communication and pulmonary arterial hypertension. *SE Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29: 76-9.
53. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, Claussen L, Doran A, Sokol RJ. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005; 147: 20-6.
54. Yeager ME, Ilalley GR, Golpon IIA. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001; 88: E2-E11.
55. Yuan XY, Aldinger AM, Juhaszova M. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400-6.
56. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. *Gut* 1994; 35: 280-2.
57. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology* 2000; 51: 1013-20.
58. Sen S, Biswas PK, Biswas J. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 158-160.
59. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anaesth Analg* 1996; 83: 675-80.

60. Ramsay MA. Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6: 451-2.
61. Plevak D, Krowka M, Rettke S, Dunn W, Southorn P. Successful liver transplantation in patient with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; 25: 1840.
62. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-33.
63. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-59.
64. Murray JG, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958; 24: 358-67.
65. Gerbes A, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner B. Evidence for down-regulation of β -adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet* 1986; 1: 1409-10.
66. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990; 12: 481-5.
67. Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1361-5.
68. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered β -adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 1191-8.
69. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A. Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalance, relationship with severity and etiology of disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
70. Chunk MK, Gulick TS, Rotondo RE, Schreiner GF, Lange LG. Mechanism of cytokine inhibition of β -adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction. *Circ Res* 1990; 67: 753-63.
71. Laycock SK, McMurry J, Kane KA, Parratt JR. Effects of chronic norepinephrine administration on cardiac function in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1995; 26: 584-9.
72. Wong F, Liu P, Lilly L. Role of cardiac structural functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97: 259-67.
73. Rector WG Jr, Hossack KF. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: is there room for diminished 'effective' arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988; 95: 1658-63.
74. Shah A, Variyam E. Pericardial effusion and left ventricular dysfunction associated with ascites secondary to hepatic cirrhosis. *Arch Intren Med* 1988; 148: 585-8.
75. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15.
76. Grose RD, Nolan J, Dillon JF. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 326-32.

77. Torregrosa M, Arguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescá J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68-74.
78. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Travisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalance, relationship with severity and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
79. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol* 1997; 273: 537-44.
80. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 1128-34.
81. Navasa M, Feu F, Garcia Pagan J, Jimenez W, Llach J, Rimola A. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patient with cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 355-60.
82. Shalev A, Nir A, Granot E. Cardiac function in children post-orthotopic liver transplantation: Echocardiographic parametres and biochemical markers of subclinical cardiovascular damage. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 718-22.
83. Sood G, Fallon MB, Niwas S, Tutton T, van Leeuwen DJ, Bloomer JR, McGuire BM, et al. Utility of a dyspnea-fatigue index for screening liver transplant candidates for hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1998; 28: 742A.
84. Hourani J, Bellamy P, Tashkin D, Simmons M. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusion capacity. *Am J Med* 1991; 90: 693-700.
85. Wilkins CJ, Moores M, Hanning CD. Comparison of pulse oximeters: Effects of vasoconstriction and venous engorgement. *Br J Anaesth* 1989; 62: 1283-8.
86. Sinex JE. Pulse oximetry: Principles and limitations. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 59-68.
87. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA: Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates-Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97:1165-1170.
88. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B: Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:516-519.
89. Yonemura T, Yoshibayashi M, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K, Furusho K. Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. *Br J Surg* 1999; 86: 1139-43.
90. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation-The Cleveland clinic experience. *West J Med* 1995; 163: 133-8.

91. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, Muller C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-9.
92. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-10.
93. Vachiéry F, Moreau R, Hadengue A. Hypoxemia in patient with cirrhosis: relationship with liver failure and hemodynamic alterations. *J Hepatol* 1997; 27: 492-5.
94. Kimura T, Hasegawa T, Sasaki T, Shimizu Y, Mushiake S, Fukuzawa M, Okada A. Optimal timing for living related liver transplantation in children. *Clin Transplant* 2004; 18: 497-501.
95. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y. Long-term outcome of living related liver transplantation for patient with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation* 1999; 67: 712.
96. Laberge JM, Brandt ML, Lebecque P. Reversal of cirrhosis-related pulmonary shunting in two children by orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 1135-8.
97. Uemoto S, Inomata Y, Egawa H. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. *Transplantation* 1997; 63: 407-14.
98. Hobeika J, Houssin D, Bernard O. Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. *Transplantation* 1994; 57: 224-8.
99. Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62.
100. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, Wiesner RH. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2000; 6: 453-8.
101. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm *Hepatology* 2006; 44: 1502-10.
102. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-50.
103. Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, et al. Heart-lung-liver transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 536-8.
104. Shah T, Isaac J, Adams D, Kelly D and the Liver units. Development of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in a paediatric liver transplant patient. *Pediatr Transplantation* 2005; 9: 127-31.

105. Bambini DA, Superina R, Almond PS, Whittington P, Alonso E. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal by pass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 13-9.
106. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
107. Ahmed SS, Howard M, ten Hove W, et al. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absense of overt cardiomyopathy: myth or fact? *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 696-702.
108. Friedman HS, Fernando H. Ascides as a marker fort he hyperdinamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 968-70.
109. Perello A, Inserte J, Godoy A, et al. Cardiac structure and function in experimental intra-hepatic portal hypertension (abstract). *J Hepatol* 2000; 32:65.
110. Park SC, Beerman LB, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Fricker FJ, Fischer DR, Mathews RA, Neches WH, Zuberbuhler JR. Echocardiographic findings before and after liver transplantation. *Am J Cardiol*.1985; 11: 1373-8.