

Kronik karaciğer hastalığında hepatopulmoner sendromun 99mTc-MAA sintigrafisi ile erken teşhisi

The early diagnosis of hepatopulmonary syndrome by 99mTc-MAA scintigraphy in chronic liver disease

Dr. Suna KIRACI¹, Dr. Soner DUMAN¹, Dr. Abdullah SAYINER², Dr. Hayati AKIN², Dr. Galip ERSÖZ³, Dr. Kamil KUMANLIOĞLU², Dr. Yücel BATUR³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı² ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı³, İzmir

ÖZET: Kronik karaciğer hastalığında intrapulmoner arteryovenöz fistüllere bağlı olarak hipoksi gelişimi siktir. Bu çalışmada, siroz olgularında gelişen hepatopulmoner sendrom (HPS) varlığının gösterilmesi amaçlandı. Onbeş siroz olgusu (4 K, 11 E), 18 kontrol olgusu (8 K, 10 E) çalışmaya alındı. Yaş ortalaması hasta grubunda 55±13 yıl, kontrol grubunda 50±15 yıl idi. Olgulara 99mTc-MAA sintigrafisi, solunum fonksiyon testleri, akciğer difüzyon kapasitesi ölçümü, kan gazları analizi, endoskopi, ultrasonografi ve biyokimyasal testler yapıldı. Özofagus varisi 13, spider 8, çomak parmak 3, ortodeoksi 9, platipne 11, hipoksi 4 olguda saptandı. Üç olgu CHILDA, 6 sı B, 6 sı C grubunda idi. Her iki grupta yatarken yapılan PaO₂ ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayakta yapılan ölçümlerde hasta grubunun PaO₂ değerinde belirgin azalma saptandı (p<0.03). Yatarken ve ayakta PaCO₂ değerleri ise, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış bulundu (p<0.03 ve p<0.02). 99mTc-MAA'nın IV enjeksiyonundan 5 ve 30 dk sonra 300 saniye süreli statik görüntüler alınarak şant indeksi (Şİ) hesaplandı. Sistemik aktivitenin total aktiviteye oranlanması ile elde edilen Şİ değerleri, 5. dk için hasta grubunda: % 12.1±2.7, kontrol grubunda: % 5.0±1.1; 30 dk için sırası ile, % 30.4±6.8 ve % 14.3±3.2 bulundu (p<0.05). CHILDA grupları arasında farklılık yoktu. Her iki grup için beyin/ akciğer, böbrek/ akciğer oranlanarak erken ve geç dönemde hesaplanan Şİ değerleri arasındaki fark anlamlı değildi. DLCO ve DLCO/VA değeri 9 olguda azalmıştı. Hasta grubunun DLCO (%71±18) ve DLCO/VA (73±19) değerleri kontrol grubuna göre (% 98±9 ve 87±6) istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi (sırası ile, p<0.008 ve 0.03). Çalışmamız sonucunda, siroz olgularında ortodeoksi varlığı, DLCO ve DLCO/VA değerlerinde azalma ile 99mTc-MAA enjeksiyonunu takiben erken dönemde şant indeksi artışının HPS tanısında faydalı parametreler olduğu görüşünde birleşildi.

Anahtar Kelimeler: Intrapulmoner sağ-sol şant, kronik karaciğer hastalığı, ortodeoksi, 99mTc-MAA sintigrafisi

SON yıllarda karaciğer sirozlu olgularda hipoksi, siyanoz, spider nevi ve çomak parmak gibi karaciğer dışı belirtilerin bulunduğu dikkat çekmiştir. Bu tablo ilk kez Sheila Sherlock (1) tarafından hepatopulmoner sendrom olarak adlandırılmış, klinik tanımı ise İsveç çalışma grubunca yapılmıştır (2).

SUMMARY: Patients with end-stage liver disease frequently exhibit pulmonary circulatory dysfunction manifested by intrapulmonary vascular shunting, and arterial hypoxemia. The aim of this study was to detect hepatopulmonary shunt syndrome (HPSS) developing in cirrhosis. Fifteen patients with cirrhosis (4 F, 11 M), 18 control cases (8 F, 10 M) were included study group. The mean age was 55±13 yr. and 50±15 yr., respectively. 99mTc-MAA scintigraphy, pulmonary function testing, pulmonary diffusion capacity, endoscopy, analyses of arterial blood gases, ultrasonography and the routine biochemical studies were performed. We detected esophageal varices in 13, spider in 8, clubbing in 3, orthodeoxia in 9, platypnea in 11, hypoxemia in 4 patients. Three patients were in CHILDA, 6 patients in B, and 6 patients in C. Although there was no a significant difference between two groups for PaO₂ values measured in supine position, PaO₂ values in erect position were significantly decreased in patients with chronic liver disease (p<0.03). Patients' PaCO₂ values in both position were higher than that of control cases (Supine: p<0.03 and Erect: p<0.02). We calculated right to left shunt index (SI) in the image obtained both 5 and 30 min after IV injection of 99mTc-MAA. In early images, SI calculated by using systemic activity/total activity ratio was 12.1±2.7 % in patient group, and 5.0±1.1 % in control group. In late images, these values were 30.4±6.8 % and 14.3±3.2 %, respectively, (p<0.05). A significant difference was not detected among CHILDA groups. We determined that DLCO and DLCO/VA decreased in 9 patients. In patient group, DLCO (71±18%) and DLCO/VA (73±19) were prominently lower than that ones in control group (98±9% and 87±6, p<0.008 and p<0.03). Consequently, we conclude that orthodeoxia, reduced DLCO and DLCO/VA and an increased shunt index calculated by using systemic activity/total activity ratio in early 99mTc-MAA images are useful parameters in the diagnosis of HPSS in cirrhotic patients.

Key Words: Intrapulmonary right to left shunt, cirrhosis, orthodeoxia, 99mTc-MAA scintigraphy

Kronik karaciğer hastalıklı olgularda hipoksi gelişimine neden olan başlıca üç klinik tablo vardır: Hepatopulmoner sendrom (HPS), pulmoner hipertansiyon, erişkin solunum zorluğu sendromu. Bunun dışında siroz ile birlikte bulunabilecek kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), plevral sıvı, aşırı miktarda asit varlığının da hipoksiye neden olabileceği her zaman hatırlanmalıdır. HPS; kara-

ciğer hastalığı, pulmoner vasküler dilatasyonlar ve anormal arteriyel oksijenizasyon ile karakterizedir. Arteriyel hipoksi ile birlikte ortodeoksi ve platipne HPS'un önemli bulgularıdır (3,4).

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber, karaciğer hastalıklarında hipoksi gelişiminden intrapulmoner veya portopulmoner sağ-sol şantların varlığı, oksihemoglobin eğrisinin sağa kayması, difüzyon-perfüzyon bozukluğu, hipoksiye karşı pulmoner vasokonstriktör yanıtın azalması sorumlu tutulmaktadır (4,5). Portopulmoner şantların fizyolojik öneminin olmadığı kabul edilmektedir (3,6).

Pulmoner damarlardaki arteryovenöz anastomozların gösterilmesi güçtür. Pulmoner anjiyografi, kontrast ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, 99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi arteryovenöz anastomozların gösterilmesi için faydalanan yöntemlerdir (7, 8). Pulmoner anjiyografi referans test kabul edilmekle (4, 9) birlikte, hipoksemi olduğu halde intrapulmoner şantların saptanamadığı olgular rapor edilmiştir (5,10,11). Kennedy ve ark (6), pulmoner anjiyografileri normal siroz olgularında orta derecede veya şiddetli hipoksi ile ortodeoksinin geliştiğini saptamışlar ve anjiyografinin kesin tanısal yöntem olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, invaziv olması rutin kullanımını sınırlamaktadır. Robin ve ark (7), hipoksemi ve ilerlemiş karaciğer hastalığı tanımlı 4 olguda, noninvaziv, uygulaması kolay ve risksiz bir yöntem olan 99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi ile pulmoner damarlardaki genişlemelerin saptanabileceğini göstermişlerdir. Stanley (3) ve Wolfe (5), solunum fonksiyon testle-

ri uyguladıkları karaciğer sirozlu hastalarında alveolo-kapiller düzeyde gaz değişim bozukluğunun bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Bu çalışmamızda, siroz olgularımızda noninvaziv yöntemlerden 99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi ve solunum fonksiyon testlerinden yararlanarak intrapulmoner sağ-sol şant varlığını saptamayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Kasım 1994-Haziran 1995 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran 15 siroz olgusu (4 K, 11 E) ve 18 kontrol olgusu (10 E, 8 K) çalışmaya alındı. Pulmoner wedge basıncı yükseltecek kardiyopulmoner patoloji saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Hasta grubu yaş ortalaması 55 ± 13 (32-70) yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 50 ± 15 (35-72) yıl idi. Etiyolojide 4 olguda Hepatit-C Virüsü (HCV), 4 olguda alkol, 7 olguda Hepatit-B Virüsü (HBV) sorumlu idi. Üç hasta Child A, 6 hasta Child B, 6 hasta Child C sınıfındaydı (Tablo 1).

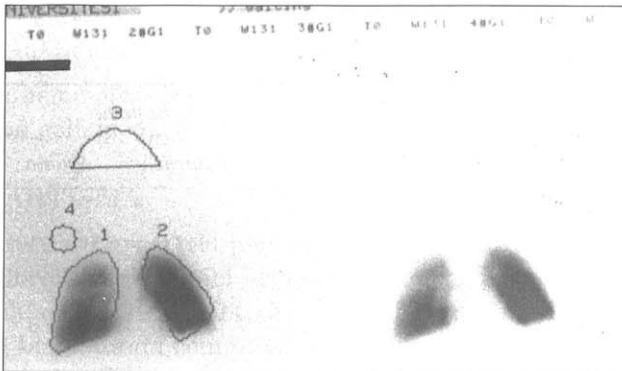
Tüm olgulara 99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi, solunum fonksiyon testi (SFT), akciğer difüzyon kapasitesi ölçümü, ayakta ve yatarken arteriyel kan gazları analizi, ac grafisi, endoskopi, batin USG ve rutin biyokimyasal incelemeler yapıldı.

99mTc-MAA perfüzyon sintigrafisi için hazır MAA kiti kullanıldı. Partiküllerin % 85 den fazlası 20-80µm boyutunda ve en büyüğü 150 µm idi. Her hastaya ortalama 0.2 mg albumin ve 100.000 partikül uygulanacak şekilde 185 MBq 99mTc- per-

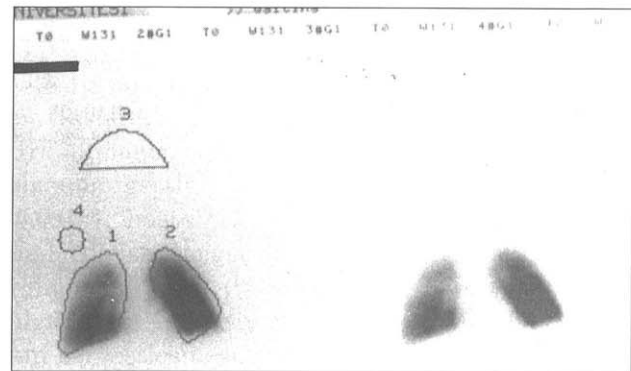
Tablo 1. Çalışma grubumuzu oluşturan karaciğer sirozlu olguların genel özellikleri

No	Yaş	Cins	Etyoloji	CHILD	HepM	SplnM.	Asit	Spider	P.Eritem	E.Dispnesi	Siyanoz	Ç.Parmak	Ö.varisi	Ortodeoksi
1	64	E	HCV	C	N	P	P	P	N	N	N	N	P	P
2	56	E	ALKOL	C	N	P	P	N	N	N	N	N	P	P
3	63	K	HCV	C	N	P	P	N	P	N	N	N	P	P
4	43	E	HBV	B	N	P	P	N	N	N	N	P	P	N
5	66	E	HCV	C	N	P	P	N	P	N	N	N	P	N
6	32	E	HBV	A	N	P	N	P	P	N	N	N	N	N
7	56	E	ALKOL	C	P	P	N	P	P	N	N	N	P	P
8	62	E	HCV	B	N	P	P	P	N	N	P	P	P	P
9	70	E	HBV	B	N	P	P	N	N	N	N	N	N	N
10	64	E	ALKOL	B	N	P	P	P	P	N	N	N	P	N
11	59	K	HBV	B	N	P	P	N	N	P	N	N	P	P
12	70	E	HBV	B	N	P	P	N	P	P	N	N	P	N
13	32	K	HBV	A	N	P	N	P	P	N	N	N	P	P
14	40	E	HBV	C	N	P	P	P	P	N	N	P	P	P
15	50	E	ALKOL	A	P	P	N	P	P	N	N	N	P	P

HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs, HepM:hepatomegali, SplnM: splenomegali, P.eritem: palmar eritem, E.dispnesi: efor dispnesi, Ç.parmak: çomak parmak, Ö.varisi: ösefagus varisi, p: pozitif, N: negatif



Resim 1: Kronik karaciğer hastalıklı bir olguda ^{99m}Tc-MAA enjeksiyonundan 5 dakika sonra alınan anterior statik görüntüde beyin ve zemin aktivite ilgi alanları çizilerek piksel başına ortalama sayım değerleri bulunmuştur. Akciğer sayımları anterior görüntüde hesaplanmamıştır.



Resim 2: Aynı hastaya ait erken dönem posterior görüntüde böbrekler, akciğerler ve zemin aktivite ilgi alanları çizilerek piksel başına sayım değerleri bulundu. Böbreklerde aktivite tutulmuş izlenmektedir.

teknetat kit flakonuna eklendi. Oda ısısında 15 dakika bekletilerek optimum bağlanma sağlandı. Uygulamadan önce radyokimyasal saflık kromatografik olarak incelendi ve >%95 ise yatar durumdaki, normal solunum yapan hastaya 185 MBq ^{99m}Tc-MAA IV uygulandı. Enjeksiyon sırasında enjektöre kan çekmemeye dikkat edildi.

Enjeksiyondan 5 ve 30 dakika sonra 256 x 256 matrikste, 300 saniye süre ile, anterior ve posterior tüm vücut spot statik görüntüleri elde edildi. Bu amaç ile genel amaçlı-düşük enerjili-paralel delikli kolimatörlü, büyük görme alanlı (LFOV) gamma kamera (SOPHA DSX) kullanıldı. ^{99m}Tc için 140 keV enerji ve % 20 enerji penceresi seçildi. Elde edilen veriler gamma kamera ile bağlantılı bilgisayara aktarıldı. Erken ve geç anterior imajda beyin ve akciğer (Resim 1), post imajda akciğerler ve böbrekler üzerinden ilgi alanları çizildi. Hesaplamalarda post görüntüdeki total sayım esas alındı. Ayrıca, organların sahasına girmeyecek şekilde zemin aktivite ilgi alanı çizildi (Resim 1, 2). Akciğer dışı organlarda tutulan aktivite az veya yok olduğu zaman kontrast mümkün olduğu kadar artırılarak beyin ve böbrek sınırları belirlenmeye çalışıldı. Piksel başına sayım değerleri bulunarak zemin aktivite ile düzeltme işlemi yapıldı. Şant indeksi (Şİ) beyin/akciğer, böbrek/akciğer ve sistemik aktivite (beyin+böbrek)/total aktivite (sistemik+akciğer) oranları kullanılarak hesaplandı (5,8,12).

Solunum fonksiyon testi (spirometri ve diffüzyon kapasitesi) ölçümleri Amerikan Toraks Derneği standartlarına uygun olarak yapıldı (13). Arteriyel kan gazları, radyal arterden hastalar yatar pozisyonda 15 dakika dinlendikten sonra ve ayakta 15

dakika bekletildikten sonra alındı. Değerlendirme kanlar bekletilmeden hastaların Hematokrit ve vücut ısıları göz önüne alınarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde student - t testinden yararlanıldı.

BULGULAR

Tüm olgularda portal hipertansiyon, 8 olguda spider nevi, 1 olguda siyanoz, 3 olguda çomak parmak, 13 olguda özefagus varisi saptandı (Tablo 1). Biyokimya sonuçları karaciğer parankim hasarını destekledi (Tablo 2).

Kan Gazı Analizi: Yatar pozisyonda yapılan kan gazları analizinde olguların tümünde PaO₂>70 mmHg iken, ayakta yapılan ölçümlerde dört olguda PaO₂ (70 mmHg idi. Yatar pozisyonda ortalama PaO₂ değeri 102±25 mmHg (sınır 83-156 mmHg) iken ayakta 90±14 mmHg (sınır 67-115 mmHg) ölçüldü (Tablo 3). Hafif kompanze solunumsal alkaloz 4 olguda saptandı. Ortodeoksi 9 olguda belirgindi (Tablo 1). Bu olguların 4'ünde ayakta ciddi hipoksi, 6'sında spider, 2'sinde çomak parmak, 1'inde periferik siyanoz, 1'inde efor dispnesi vardı.

Kontrol grubunda yatarken ve ayakta yapılan kan gazı ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. Yatar durumdaki PaO₂ ölçümleri normal kişiler ile hasta grubunda anlamlı fark göstermedi. Ancak, iki grup için ayakta PaO₂ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (kontrol 100±10 mmHg, hasta 90±14 mmHg, p< 0.03). Yatar ve dik pozisyonda PaCO₂ değerleri hasta grubunda (33±6 ve 34±5 mmHg) kontrol grubuna göre (30±3 ve 30±3 mmHg) yüksekti (sırası ile p değeri<0.03

Tablo 2. Olguların rutin laboratuvar sonuçları

	Ortalama±sem
SGOT (IU/L)	110±28
SGPT (IU/L)	78±20
ALP. (BU)	9±2
ALB. (gr/dL)	3±1
GLB. (gr/dL)	3±1
T.Bil (mg/dL)	4±1
D.Bil (mg/dL)	2±0.4
Üre (mg/dL)	38±10
AKŞ (mg/dL)	99±26
Sedim (mm/h)	31±8
Lök. (/mm ³)	5740±1482
Htc (%)	35±9
Tromb. (/mm ³)	142333±37000

ve <0.02) (Tablo 3). Kontrol ve hasta grubuna ait kan gazları sonuçları Tablo 3' de sunulmuştur.

Solunum Fonksiyon Testleri: Olguların birine alete uyum sağlayamadığı için SFT yapılamadı. Geri kalan 14 olgunun SFT ölçümlerinin ortalama değeri normal sınırlarda bulundu (FEV1 %89±22, FEF 25-75 % 83±21). DLCO değeri 9 hastada azalmış, 5 olguda normaldi (2 olguda hafif derecede restriktif tipte ac hastalığı bulgusu vardı). DLCO/VA değeri 9 olguda azalmıştı, bu olguların 5' inde ortodeoksi saptandı. Kontrol grubunu oluşturan 18 olgunun SFT, DLCO ve DLCO/VA değerleri normal sınırlarda idi (Tablo 4). Her iki grup SFT değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda DLCO değeri (%71±18; sınır %38-132) ve DLCO/VA değeri (73±19; sınır 38-117) normale göre sırası ile, %98 ± 9 ve 87±6) belirgin azalma gösterdi (p<0.008 ve <0.03). Olgularımıza ait sonuçlar Tablo 4 de verilmiştir.

99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisi: Hasta grubunda 5. dk.'da elde edilen ortalama Şİ değerleri ile en düşük ve en yüksek değerler: beyin/akciğer= % 0.8±0.2 (sınır değer %0.04 ve %3.5), böbrek= % 0.8±0.2 (sınır değer %0.04 ve %3.5),

Tablo 4. Olgularımıza ait solunum fonksiyon testi ve akciğer difüzyon kapasitesi değerleri

	Hasta (n= 14)	Kontrol (n= 18)
FEV1 (%)	89 ± 22	92 ± 10
FEF 25-75 (%)	83 ± 21	84 ± 8
DLCO (%)*	71 ± 18	98 ± 9
DLCO/VA**	73 ± 19	87 ± 6

* p< 0.008

** p< 0.03

Tablo 3. Kronik karaciğer hastalıklı olgular ve sağlıklı grubun yataarken ve ayakta kan gazı değerleri (*İstatistiksel anlamlılık değerleri yazı içinde verilmiştir)

	Hasta (n= 15)		Kontrol (n= 18)	
	Yataarken	Ayakta	Yataarken	Ayakta
PaO ₂ (mmHg)	102 ± 25	90±14*	101±11	100 ± 10
PaCO ₂ (mmHg)*	33 ± 6	34 ± 5	30 ± 3	30 ± 3
HCO ₃ (mg)	22 ± 5	23 ± 5	22 ± 3	24 ± 4
pH	7.42±0.04	7.43±0.04	7.41 ± 0.02	7.42 ± 0.02

rek/akciğer= %5.1±1.2 (sınır %1.1 ve %15.5), sistematik /total= %12.1±2.7 (sınır %2.2 ve %38.2) idi . Kontrol grubu için bu değerler sırasıyla % 0.7±0.2 , %4.7±1.1 ve %5.0±1.1 bulundu. Hasta grubunda 30. dk ölçümleri sırasıyla: %2.2±0.5 (sınır %0.7 ve %6.3) , %16.9±3.8 (%5.2 ve %52.7 arası) ve %30.4±6.8 (%10.1 ve %73.5 arası) ; kontrol grubunda ise %1.9±0.4, %15.9±3.6, %14.3±3.2 idi. Hasta grubunda 5. dk. ve 30. dk. görüntülerinde sistemik aktivitenin total aktiviteye oranlanması ile elde edilen Şİ ölçümleri kontrol grubundan yüksekti ve istatistiksel olarak p<0.05 düzeyinde anlamlı bulundu (Tablo 5). CHILD-A grubunda 3/3, B grubunda 3/6, C grubunda 5/6 olguda Şİ yüksek bulundu. Şant indeksi yüksek olan 11 olgunun 9 unda DLCO azalmış idi. Beşinci dakika görüntülerinde tiroid bezi 6 hastada, böbrekler 11 hastada görüntülendi. Geç imajlarda hasta grubunda tiroid bezi 13, böbrekler 15 olguda saptandı. Kontrol grubunda erken görüntülerde akciğer dışı aktivite tutulduğu izlenmedi; geç imajlarda ise

Tablo 5. 99mTc-MAA' nın IV enjeksiyonundan 5 ve 30 dakika sonra kronik karaciğer hastalıklı ve sağlıklı olgularda hesaplanan şant indeksi değerleri

Şant indeksi	Hasta	Kontrol
Beyin/ac	5 dk 0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2
	30 dk 2.2 ± 0.5	1.9 ± 0.4
Böbrek/ac	5 dk 5.1 ± 1.2	4.7 ± 1.1
	30 dk 16.9 ± 3.8	15.9 ± 3.6
Sistemik/total	5 dk 12.1 ± 2.7	* 5.0 ± 1.1
	30 dk 30.4 ± 6.8	* 14.3 ± 3.2

* p< 0.05

9 olguda tiroid bezi, olguların tümünde böbreklerde hafif aktivite tutulduğu saptandı.

Çalışma sırasında olgularda herhangi komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Kronik karaciğer parankim hasarı sonucunda böbrek, akciğer gibi organlarda fonksiyon bozuklukları gelişebilir (14,15). Şiddetli karaciğer sirozlu bir kadında çomak parmak ve belirgin siyanoz geliştiği Fluckiger (16) tarafından bildirildikten sonra bu konuda araştırmalar çoğalmıştır. Robin (7) ve Genovesi (8) karaciğer sirozlu ve hipoksemi olgularda 99mTc-MAA perfüzyon sintigrafisi uygulamışlar ve intrapulmoner sağ-sol şantları göstermişlerdir. Radyasyon riski düşük, uygulaması kolay, noninvaziv bir testtir.

Normalde 20-100 µm büyüklüğündeki albumin partikülleri, 15 µm çapındaki pulmoner kapiller yatakta yakalanır, ancak % 5'den daha azı sistemik dolaşıma geçebilir. İntrapulmoner anastomozlar ve kapiller genişlemeler varsa bu partiküller şant kan akımına uygun oranda sistemik kapiller alanda tutularak anormal akciğer dışı aktiviteye neden olur (3,5,15,17-19). Akciğer kapillerleri dışında tutulan aktivite çeşitli yöntemlerle ((beyin/akciğer), (böbrek/akciğer), (beyin+böbrek)/(beyin+böbrek+akciğer) (ölçülebilmektedir. Sıklıkla (beyin+böbrek)/(beyin+böbrek+akciğer) oranından faydalanılmaktadır (8,10,12,15,20). Beyin veya böbrek arteryollerinin geçici tıkanıklığı klinik ve histolojik anormallik oluşturmaz (6).

Kronik karaciğer hastalıklı olgularda intrapulmoner sağ-sol şantları göstermek için 99mTc-MAA sintigrafisinden yararlandığımız çalışmamızda beyin ve böbrek aktivitelerinin akciğer aktivitesine oranlanması ile elde edilen Şİ değerleri, Grimon (12) ve Genovesi (8) nin sonuçlarının aksine, hasta ve kontrol grubunda farklı değildi ($p>0.05$). Oysa, hasta grubunda sistemik/ total aktivite oranını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$). İntrapulmoner şant gelişimi ile karaciğer parankim hasarı derecesi arasında ilişki olmadığı ve CHILD grupları arasında Şİ değerlerinin benzer olduğu gözlemlendi. Hasta grubunun erken görüntülerinde periferik hedef organ aktivitesi saptandığı halde mide-barsak aktivitesi görülmediği ve radyofarmasötik bağlanma etkinliği $>95\%$ olduğu için akciğer dışı organlardaki artmış aktivite tutulmasının dolaşımdaki serbest teknesyuma bağlı olamayacağı görüşünde

birleşildi. Ayrıca, kontrol grubundaki olguların 5. dakika görüntülerinde belirgin periferik organ aktivite tutulmasının saptanmaması kronik karaciğer hastalıklı olgularda uygulanan aktivitenin intrapulmoner sağ-sol şant aracılığı ile sistemik dolaşıma geçtiği görüşünü destekledi (kontrol 5.0 ± 1.1 ; hasta 12.1 ± 2.7). Her iki grupta geç imajlarda ise akciğer dışı aktivite tutulduğunda belirgin artış vardı (14.3 ± 3.2 ve 30.4 ± 6.8). Bu bulgunun IV enjeksiyondan sonra bağlı teknesyumu serbestleşmesi, dolaşımda 10 µm'den küçük makroagregat parçalanma partiküllerinin varlığı ya da damar dışı enjeksiyon gibi yalancı pozitiflik nedenlerine bağlı olabileceği bilinmektedir (12). Makroagregat partikülleri, akciğerlerde enzimatik olarak daha küçük ($<10\mu m$) partiküllere parçalandıktan sonra retikuloendotelial sistem tarafından tutularak dolaşımdan uzaklaştırılır, bir miktarı böbrekler ile atılır. Olgularımızda enjeksiyon yerinde damar dışı aktivite olup olmadığı çekim öncesi kontrol edildiği için, geç görüntülerde sistemik aktivite artışı sebeplerinden damar dışı enjeksiyon dışlandı. Daha önce belirtildiği gibi, mide-barsak aktivitesi izlenmediği için retikuloendotelial sistem tarafından yakalanan partiküllerin degradasyonu sonucu serbest kalan perteknetatın sorumlu olmadığı düşünüldü. Hem hasta hem kontrol grubunda 10 µm'den daha küçük boyuttaki parçalanma ürünlerinin zamanla artan sayıda sistemik dolaşıma geçerek perifer organlarda tutulduğu ve geç dönemde şant indeksi artışına neden olabileceği görüşünde birleşildi. Bunun için, 99mTc-MAA enjeksiyonunu takiben erken dönemde yapılan ölçümlerin parçalanma ürünlerine bağlı olarak gelişen yalancı pozitiflik oranını azaltacağı ve böylece geç görüntülerden daha anlamlı olduğu sonucuna varıldı.

Olgularımızda yatar durumda ölçülen PaO2 değerleri normal sınırlarda iken 9 olguda ortodeoksi ve bunların 4 ünde dik pozisyonda ciddi hipoksi, altısında spider nevi ve ikisinde çomak parmak vardı. Hipoksi gelişimi ile spider nevi, çomak parmak arasında ilişki saptanmadı. Karaciğer parankim hasarında hipoksi gelişiminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Son yıllardaki çalışmalar, hasarlı karaciğer hücreleri tarafından bir veya birkaç vazoaktif maddenin üretimi veya metabolizmasındaki yetersizlik ile endotel hücreleri tarafından sentezlenen parakrin faktörlerin (Prostasiklin, Tromboksan-B2, Atriyal Natriüretik Peptid, Trombosit aktivite edici faktör, Nitrik oksit) metabolizmasındaki değişikliklerin siroz olgula-

rında hipoksi gelişiminden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (2,4,10,21).

PaO₂ düzeyinin HPS olgularında arteriyel oksijenizasyonun gerçek durumunu yansıtmadığı ve kalp atım volümü yüksek olanlarda hipoksinin saptanamadığı daha önceki yayınlarda bildirilmiştir (6). Yatar durumunda normal olan PaO₂ düzeyi, ayakta veya egzersiz sırasında yerçekiminin etkisi ile akciğer bazal segmentlerindeki arteriovenöz anastomozlarda kan akımı artışına bağlı olarak düşer ve hipoksi belirginleşir (4,5,7,11). Bunun için, çalışmamızda saptadığımız gibi HPS tanısında olguların % 80-90'ında bulunan ortodeoksi hipoksiden daha değerli bir bulgudur (3,4,11,22,23).

Solunum fonksiyon testlerinin intrapulmoner sağsol şantların gösterilmesinde faydalı olduğunu bildiren çalışmalar yanısıra aksini savunan araştırmacılar da vardır. Stanley (3) ve Wolfe (5), HPS tanısında DLCO azalmasının önemli olduğunu öne sürmüşler, Rodrique (10) ve Melot (24) ise, hipoksemili siroz olgularında normal veya normale yakın DLCO değerleri saptadıklarını bildirmişlerdir. Sunduğumuz prospektif çalışmada DLCO ve DLCO / VA değeri 9 olgumuzda normalden düşük idi. Bunun akciğer intersisyal dokusundaki veya kapiller difüzyonundaki patolojik sürece bağlı olabileceği düşünüldü. Kronik karaciğer hastalıklı olgularda yatarken ve ayakta ölçülen PaCO₂ değerlerinin normalden yüksek olması bu görüşü des-

tekledi. Difüzyon kapasitesi düşük bulunan olguların 5'inde ortodeoksi gözlemlendi. Akciğer kapillerlerinde genişleme alveoller ile kapillerler arasında gaz değişiminde bozukluğa neden olabilir (3,5,15). Ancak, kronik karaciğer hastalıklı olgularda hipoksiye neden olabilecek diğer faktörler daima hatırlanmalıdır (2). Solunum fonksiyon testleri, alveolo-kapiller gaz değişimindeki bozukluğun obstrüktif veya restriktif tipte akciğer hastalığına bağlı olup olmadığını saptamamızı sağlayacaktır. Olgularımızda obstrüktif akciğer hastalığı saptanmadı. Hafif restriktif tipte akciğer hastalığı bulgusu saptanan 2 olgunun diğer SFT parametreleri (akım hızı, difüzyon kapasitesi) normal sınırlarda idi. Bundan dolayı, bu bozukluğun büyük olasılıkla aside sekonder olduğu düşünüldü. Krowka (4) ve Stanley'in (3) tanımladığı gibi, ortodeoksi ve DLCO, DLCO/VA ölçümlerinin hipoksiden daha değerli bulgu olduğu görüşünde birleşildi.

Çalışmamız sonucunda siroz olgularında makroagregat partiküllerinin sistemik dolaşıma geçmesine bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmediği için 99mTc-MAA akciğer perfüzyon sintigrafisinin HPS tanısında güvenle kullanılabilecek, noninvaziv yöntem olduğu görüşünde birleşildi. Özellikle 99mTc-MAA enjeksiyonundan sonra erken dönemde sistemik aktivite/ total aktivite oranından hesaplanan şant indeksi, DLCO ve DLCO/VA ile ortodeoksinin faydalı parametreler olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system. 8th ed. Oxford, Blackwell, 1989; 82-6
2. Eriksson LS, Söderman C, Wahren J, et al. Is hypoxemia in cirrhotic patients due to a functional hepatopulmonary syndrome? (abstract J Hepatol 1988; 1 (Suppl 1): 529.
3. Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA, et al. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. Thorax 1977; 32: 457-71
4. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. Seminars in liver disease. 1993; 13: 414-22.
5. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, et al. Hypoxemia of cirrhosis. Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. Am J Med 1977; 63: 746-54.
6. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. Chest 1977; 72:305-9
7. Robin ED, Laman D, Horn BR, Theodor J. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. N Engl J Med 1976; 294: 941-3
8. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 59-65
9. Yüce A, Koçak N, Özsoylu Ş. Sirozda pulmoner arteriovenöz fistüller (üç vaka takdimi). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1992; 35: 23-7
10. Rodriguez R, Agusti A, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. Thorax 1992; 47:897-902.
11. Silverman A, Cooper MD, Moller JH, Good RA. Syndrome of cyanosis, digital clubbing and hepatic disease in siblings. J Pediatr 1968; 72: 70-80.
12. Grimon G, Andre L, Bernard O, Raffestin B, Desgrez A. Early radionuclide detection of intrapulmonary shunts in children with liver disease. J Nucl Med 1994; 35: 1328-32
13. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987; 136: 1285 - 98
14. Fritts HW Jr. Systemic circulatory adjustments in hepatic disease. Med Clin North Am 1963; 47: 563
15. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. Clin Chest Med 1989; 10: 593-616.
16. Fluckiger M, Vorkommen VT. Techlagel form gen fingerend-phalagen ohne chronische verandungen on der hungen der am herzen. Wien Med Wochenschr 1884; 34: 1457
17. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956; 21: 450-9.

18. MacNee W, Buist T, Finlayson NDC, et al. Multiple microscopic pulmonary arteriovenous connections in the lungs presenting as cyanosis. *Thorax* 1985; 40: 316-8
19. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274: 291-8
20. Bank ER, Thrall JH, Dantzker DR. Radionuclide demonstration of intrapulmonary shunting in cirrhosis. *Am J Roentgenol* 1983; 140: 967-9
21. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, et al. Effects of indomethacin on Hepatogenic Pulmonary Angiodysplasia. *Chest* 1991; 99: 1027-9.
22. Kaymakoglu S, Tabak L, Adalet I, et al. Karaciğer sirozunda hipoksemi. *Turk J Gastroenterohepatol* 1992; 3: 37-41
23. Avşar E, Tözün N, Tezcan H ve ark. Karaciğer sirozunda hipoksemi. *Turk J Gastroenterol* 1995; 6 (suppl):113 (S-82 abstr).
24. Melot C, Naeije R, Dechamps P, et al. Pulmonary and extrapulmonary factors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 632-40.