

## بررسی خصوصیات بالینی و تشخیصی سندرم هیپاتوپولمونر در بیماران ایرانی مبتلا به سیروز کبدی

دکتر سیدرضا فاطمی\*، دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده\*، دکتر وحید میرزایی\*، دکتر منوچهر خوش باطن\*،  
دکتر بهمن طالبی پور\*، دکتر افسانه شریفیان\*، دکتر زیبا خرم\*، دکتر فرهاد حاج شیخ الاسلامی\*\*،  
دکتر معصومه غلامرضا شیرازی\*، دکتر محمدرضا زالی\*

\* مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی  
\*\* بخش قلب و عروق، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرم هیپاتوپولمونری (HPS) یکی از عوارض ریوی بیماران سیروزی است که با کاهش اکسیژن خون شریانی خود را نشان می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی این سندرم در بیماران سیروزی، بررسی خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی و تعیین ارزش پیش‌بینی کننده این خصوصیات در تشخیص این سندرم در بیماران ایرانی صورت گرفت.

**مواد و روشها:** این مطالعه بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به سیروز که طی سالهای ۸۳-۱۳۸۲ به بخش گوارش بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. اکونتراست ریه صورت گرفت و شانت داخل ریوی و داخل قلبی در آنها بررسی شد. توسط ABG/اکسیژن خون شریانی و گرادیان  $(A-a)O_2$  اندازه‌گیری شد. علائم بالینی-آزمایشگاهی و علل زمینه‌ای بررسی گردید. تمام بیماران از نظر واریس مری تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. بیمارانی که هر سه معیار تشخیص سندرم هیپاتوپولمونر را به صورت سیروز کبدی، داکسیژناسیون خون شریانی  $(PO_2 < 80 \text{ mmHg})$  و دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند، تحت عنوان سندرم هیپاتوپولمونری کلینیکال تعریف شدند و بیمارانی که فقط دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند ولی معیارهای دیگر (هیپوکسی خون شریانی) را نداشتند، تحت عنوان ساب‌کلینیکال هیپاتوپولمونری شناخته شدند.

**یافته‌ها:** از ۵۴ بیمار، ۱۰ بیمار (۱۸/۵٪) معیارهای HPS کلینیکال و ۷ بیمار (۱۳٪) HPS ساب‌کلینیکال داشتند. بیشترین فراوانی در گروه سنی ۷۱-۸۰ سال بود. بیشترین عامل ایجاد HPS هیپاتیت B بود. از نظر علائم بالینی بیشترین فراوانی مربوط به تنگی نفس (۱۰۰٪) و سیانوز (۹۰٪) بود. تنگی نفس بیشترین حساسیت و کلابینگ بیشترین ویژگی را داشت.  $PaO_2$  زیر ۷۰ و گرادیان آلوتولی-شریانی بالاترین حساسیت را در تشخیص HPS داشت.

**نتیجه‌گیری:** کلابینگ با بیشترین ارزش اخباری مثبت (۷۵٪) و تنگی نفس با بیشترین ارزش اخباری منفی (۱۰۰٪) بهترین فاکتورها در تشخیص بالینی سندرم هیپاتوپولمونری هستند.  $PaO_2 < 70$  و  $P(A-a)O_2 > 30$  و مجموع آنها بیشترین ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی را در تشخیص سندرم هیپاتوپولمونری دارند.

**واژگان کلیدی:** سیروز، سندرم هیپاتوپولمونر، دیلاتاسیون عروق داخل ریوی.

### مقدمه

می‌شود. بیماران سیروزی مستعد عوارض مختلفی هستند که باعث کاهش طول عمر آنها می‌شود. هیپوکسی یکی از این عوارض خطیر است که در اکثر موارد سیروز به علت وجود آسیت، بالا آمدن دیافراگم و ایجاد اختلال در ونتیلیسیون/پرفیوژن رخ می‌دهد ولی در غالب موارد خفیف است. هیپوکسی شدید ( $PO_2 < 60 \text{ mHg}$ ) در بیماران سیروزی

سیروز نشانه مرحله نهایی فیروز پیشرونده کبدی است و با تخریب ساختمان کبدی و ایجاد ندولهای رژنره مشخص

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان آیت الله طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد،  
دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده (email: article@regld.org)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۲/۱۸

کلیه بیماران از نظر علائم بالینی شامل کلابینگ انگشتان دست و پا، سیانوز مرکزی و محیطی، وجود اسپایدرآرتروما و تلانژکتازی، یرقان، عروق کولترال در شکم، آسیت، وضعیت هوشیاری، اسلپنومگالی، تنگی نفس، ادم محیطی، پالماراریتما، اولیگوری یا آنوری و پلورال افیوژن تحت معاینه فیزیکی قرار گرفتند.

جهت بررسی اتیولوژی بیماری زمینه‌ای تمام بیماران از نظر هپاتیت B و C، علل صفراوی، اتوایمیون، متابولیک، قلبی، الکلی و ایدیوپاتیک بررسی گردیدند. تمام بیماران از نظر بررسی واریس مری تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. آزمایش کامل خون، آنزیمهای کبدی، کراتینین، PT، PTT، آلبومین و سایر آزمایشات روتین در بیماران بررسی شد. آسیت بیماران از نظر پروتئین، آلبومین و گلبول‌های سفید ارزیابی شد.

بیمارانی که هر سه معیار تشخیصی سندرم هپاتوپولمونر را به صورت سیروز کبدی، داکسیژیناسیون خون شریانی ( $PO_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) و دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند، تحت عنوان سندرم هپاتوپولمونری کلینیکال تعریف شدند و بیمارانی که فقط دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند ولی معیارهای دیگر (هیپوکسی خون شریانی) را نداشتند، تحت عنوان ساب کلینیکال هپاتوپولمونری شناخته شدند.

اطلاعات بیماران توسط آمارهای توصیفی ارائه شد. جهت مقایسه متغیرها از آزمون کای دو استفاده شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی علایم بالینی و نشانه‌های آزمایشگاهی در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری بررسی شد.  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

### یافته ها

از ۵۴ بیماری که در مطالعه شرکت کردند، ۱۰ بیمار (۱۸/۵٪) معیارهای سندرم هپاتوپولمونر کلینیکال و ۷ بیمار (۱۳٪) دیلاتاسیون عروق داخل ریوی بدون معیارهای دیگر سندرم هپاتوپولمونری یعنی نوع ساب کلینیکال آن را داشتند. بیشترین فراوانی در گروه سنی ۸۰-۷۱ سال است.

بیشترین عامل ایجاد HPS هپاتیت B بود. ولی رابطه معنی داری در این خصوص وجود نداشت.

در بررسی علائم بالینی و ارزش تشخیصی آنها، بیشترین فراوانی مربوط تنگی نفس (۱۰٪) و سیانوز (۹۰٪) بود. تنگی نفس بیشترین حساسیت و کلابینگ بیشترین ویژگی را داشتند. جدول شماره ۱ مشخصات و ارزش تشخیصی علائم و نشانه‌ها را در بیماران سندرم هپاتوپولمونری نشان می‌دهد.

می تواند به علت هپاتوپولمونری سندرم و یا هیپرتانسیون پورتوپولمونری رخ دهد (۳-۱).

سندرم هپاتوپولمونری یکی از عوارض ریوی این بیماری سیروزی است که بر روی سیر بیماری، درمان و پیش آگهی بیماران تأثیر دارد و عامل کاهش اکسیژن خون شریانی در این سندرم می‌باشد. تشخیص این سندرم با وجود سیروز در بیوپسی کبد، عدم وجود بیماریهای قلبی ریوی، کاهش اکسیژن خون شریانی در آزمایش گازهای خون شریانی و وجود دیلاتاسیون عروق ریوی طی تصویربرداری مسجل می‌شود (۴). مطالعات فراوانی در سطح جهان درخصوص شیوع، سبب‌شناسی، علائم بالینی، تشخیص زودرس، درمان و پیش آگهی این سندرم صورت گرفته است ولی در ایران مطالعه‌ای در این موارد انجام نشده است.

هدف از این مطالعه ضمن مشخص کردن فراوانی این سندرم در بیماران سیروزی، بررسی خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی و تعیین ارزش پیش‌بینی کننده این خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری است.

### مواد و روشها

این مطالعه به صورت Case series بر روی ۵۴ بیمار که طی سالهای ۱۳۸۲ و ۱۳۸۳ به صورت پشت سر هم از میان بیماران سیروزی مراجعه کننده به بخش گوارش بیمارستان طالقانی انتخاب شده بودند، صورت گرفت. بیمارانی که سیروز آنها با بیوپسی، بررسیهای کلینیکی و پاراکلینیکی ثابت شده بود، وارد مطالعه شدند. از تمام بیماران اکوکاردیوگرافی، تست عملکرد ریه و عکس ساده ریه گرفته شد و آنهایی که بیماریهای قلبی عروقی و ریوی داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیمارانی که آسیت شدید داشتند، تحت پارسنتز قرار گرفتند و آسیت تخلیه شد. این ۵۴ بیمار توسط دو همکار کاردیولوژیست بخش قلب بیمارستان طالقانی تحت اکوکنتراست ریوی قرار گرفتند. ترتیب انجام اکو شامل تزریق سالین Agitated در ورید کوبیتال دست راست بیماران بود. پس از ۵ ضربان طرف راست و چپ قلب با اکو بررسی می‌شد. Opaque شدن سمت چپ قلب بعد از ۵ ضربان نشانه وجود شانت داخل ریوی محسوب می‌گردد. در صورتی که بلافاصله بعد از تزریق سمت چپ قلب Opaque می‌شد، نشانه وجود شانت داخل قلبی بود. جهت بررسی وضعیت اکسیژناسیون، بیماران در وضعیت خوابیده و ایستاده به فاصله حداقل یک ساعت تحت ABG قرار گرفتند و اکسیژن خون شریانی، گرادیان  $(A-a)O_2$  و ارتودکسی اندازه‌گیری شد.

### جدول ۱- بررسی مشخصات و ارزش تشخیصی علائم و نشانه‌های بالینی در بیماران مبتلا به سندرم هپاتوپولمونری

علائم	توزیع در HPS		حساسیت	اختصاصیت	PPV	NPV	p-value
	-	+					
سیانوز	۹۰	۱۵/۹	۹۰	۸۰/۱	۶۰	۹۷	<۰/۰۰۰۱
کلابینگ	۸۰	۹/۱	۸۰	۹۰/۹	۷۵	۹۵	<۰/۰۰۰۱
تنگی نفس	۱۰۰	۲۵	۱۰۰	۷۵	۵۰	۱۰۰	<۰/۰۰۰۱
اریتم پالمار	۸۰	۲۹/۵	۸۰	۷۰/۵	۳۸	۹۴	۰/۰۰۳
اسپایدر آنژیوما	۸۰	۲۹/۵	۸۰	۷۰/۵	۳۸	۹۴	۰/۰۰۵

اعداد به صورت درصد آورده شده است.

### جدول ۲- وضعیت طبقه بندی CHILD در بیماران سندرم هپاتوپولمونری و بیماران سیروزی فاقد این سندرم

	HPS مثبت	HPS منفی	جمع
کلاس A	۰	۵	۵
کلاس B	۲	۲۷	۲۹
کلاس C	۸	۱۲	۲۰
جمع	۱۰	۴۴	۵۴

### جدول ۳- ارزش تشخیصی و پیش بینی کننده گازهای خون شریانی در سندرم هپاتوپولمونری

یافته های آزمایشگاهی	توزیع در HPS		حساسیت	اختصاصیت	PPV	NPV	p-value
	-	+					
PaO <sub>2</sub> <70 & (A-a)O <sub>2</sub> >30	۱۰۰	۴/۵	۱۰۰	۹۲	۸۵	۱۰۰	<۰/۰۰۰۱
PaO <sub>2</sub> <70	۱۰۰	۴/۵	۱۰۰	۹۵	۸۳	۱۰۰	<۰/۰۰۰۱
PaO <sub>2</sub> <65	۷۰	۴/۵	۷۰	۹۸	۷۷	۹۵	<۰/۰۰۰۱
PaO <sub>2</sub> <60	۳۰	۴/۵	۳۰	۹۲	۶۶	۸۷	۰/۰۰۳
(A-a)O <sub>2</sub> >15	۱۰۰	۷۵	۱۰۰	۲۵	۲۳	۱۰	NS
(A-a)O <sub>2</sub> >20	۱۰۰	۶۳	۱۰۰	۳۶	۲۶	۱۰۰	NS
(A-a)O <sub>2</sub> >30	۱۰۰	۳۲	۱۰۰	۷۰	۸۸	۸۹	<۰/۰۰۱
(A-a)O <sub>2</sub> >40	۹۰	۱۱	۹۰	۸۸	۶۵	۷۵	<۰/۰۰۰۱
Orthodoxy>10	۶۰	۰	۶۰	۱۰۰	۱۵	۹۳	<۰/۰۰۱

اعداد به صورت درصد آورده شده است.

از نظر آماری رابطه معنی داری بین اسپلنومگالی، آسیت، ادم، یرقان، اولیگوری، وریدهای کولترال و سندرم هپاتوپولمونری وجود نداشت.

جدول ۲ گروه‌های CHILD را در بیماران با و بدون سندرم هپاتوپولمونری نشان می‌دهد و همانطوری که ملاحظه می‌شود HPS در کلاس C شایعتر است.

جدول ۳ ارزش تشخیصی گازهای خون شریانی را در سندرم هپاتوپولمونری نشان می‌دهد. PaO<sub>2</sub> و گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی بالاترین حساسیت را در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری دارند. ویژگی ارتودکسی صد درصد می‌باشد. این یافته‌ها در کلاس B و C از بیشترین حساسیت و ویژگی برخوردار بودند (p<۰/۰۰۱).

### بحث

سندرم هپاتوپولمونری شامل تریاد بیماری کبدی، داکیژناتسیون خون شریانی و دیلاتاسیون عروق ریوی است. اگرچه مورتالیتیه‌ای که برای این سندرم در نظر گرفته می‌شود بالا است ولی تأثیر این سندرم روی بقای بیماران سیروزی نامشخص است. در مطالعه ما شیوع سندرم هپاتوپولمونری ۱۸/۵٪ و شیوع دیلاتاسیون عروق ریوی ۱۳٪ بود. این یافته تقریباً مشابه سایر مطالعات انجام شده در این زمینه است. بطوری که در مطالعات سایرین شیوع سندرم هپاتوپولمونری و شیوع دیلاتاسیون عروق داخل ریوی (نوع ساب کلینیکال) ۱۶ تا ۳۰ درصد گزارش شده است (۵-۱).

در این مطالعه، سن بالاتر و C با CHILD HPS بالاتری همراه بود. این یافته رابطه بین ایجاد این سندرم و پیشرفت سیروز زمینه‌ای را نشان می‌دهد.

مطالعات نشان داده است که سیانوز، کلابینگ و ارتودکسی با سندرم هپاتوپولمونری رابطه دارد در حالیکه همراهی اسپایدر آنژیوما بیشتر با دیلاتاسیون عروق داخل ریوی است (۱). این موضوع منطبق با یافته‌های این مطالعه است.

در مطالعات قبلی شایعترین علت بیماری زمینه‌ای کبد در سندرم هپاتوپولمونری، سیروز کریپتوزنیک و بعد سیروز متعاقب هپاتیت B بوده است ولی در این مطالعه شایعترین علت، سیروز متعاقب هپاتیت B و سپس سیروز کریپتوزنیک بود.

مطالعات قبلی شیوع سندرم هپاتوپولمونری با گرادیان PaO<sub>2</sub>>۱۵ (A-a)O<sub>2</sub> را ۳۳٪، با گرادیان PaO<sub>2</sub>>۲۰ (A-a)O<sub>2</sub> را ۳۱٪، با PaO<sub>2</sub><۸۰ را ۱۹٪، با PaO<sub>2</sub><۷۰ را ۱۵٪ و PPV را در مورد گرادیان (A-a)O<sub>2</sub> به ترتیب ۳۷٪، ۵۳٪ و در مورد PaO<sub>2</sub> ۹۳٪ و ۹۴٪ گزارش کرده‌اند. در این مطالعات PaO<sub>2</sub> کمتر از ۶۵ میلی‌متر جیوه بعنوان آستانه با PPV ۱۰۰٪ در نظر گرفته شده است (۴). در مطالعه ما گرادیان PaO<sub>2</sub> و (A-a)O<sub>2</sub>>۳۰ کمتر از ۷۰ و مجموع PaO<sub>2</sub>>30 (A-a)O<sub>2</sub> و PaO<sub>2</sub><70 به ترتیب با PPV ۸۸٪، ۸۳٪ و ۸۵٪ به عنوان یک شاخص با دقت بالا

پورت دارند از فراوانی بالایی برخوردار است. کلابینگ با بیشترین ارزش اخباری مثبت (PPV) و تنگی نفس با بیشترین ارزش اخباری منفی (NPV) بهترین فاکتورها در تشخیص بالینی سندرم هپاتوپولمونری هستند.  $PaO_2 < 70$  و  $P(A-a)O_2 > 30$  و مجموع آنها بیشترین ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی را در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری دارند.

در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری نقش داشتند. ارتودکسی در مطالعات تا ۸۸٪ گزارش شده ولی در مطالعه ما ۶۶٪ بوده است، البته رابطه معنی‌داری از نظر آماری در این مورد به دست نیامد. این نتایج با قدرت بالایی در بالین بیمار هدایت‌کننده به سمت تشخیص می‌باشد. همچنین با توجه به حساسیت بالای این مقادیر از آنها به عنوان تستهای غربالگری می‌توان استفاده کرد. در پایان خاطر نشان می‌سازد سندرم هپاتوپولمونری و دیلاتاسیون عروق داخل ریوی در بیمارانی که هیپرتاسیون

## REFERENCES

1. Lima BL, Franca AV, Pozimfilho A, Mrtinez JA. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameter of hepatopulmonary Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(1): 42-8.
2. Schen KP, Falrmaann V, Madl C. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut off for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2004; 51(6): 23-9.
3. Hira HS, Kumaj T. A study of hepatopulmonary syndrome among patient of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 45(13): 165-71.
4. Anond AC, Malcheryee D, Rao KS. Hepatopulmonary syndrome; prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20(1): 247-51.
5. Schen KP, Schonigor-Hckel M, Fuhraman V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patient with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125(4): 1042-52.