

## بررسی خصوصیات بالینی و تشخیصی سندروم هپاتوپولمونر در بیماران ایرانی مبتلا به سیروز کبدی

دکتر سیدرضا فاطمی<sup>\*</sup>، دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده<sup>\*</sup>، دکتر وحید میرزاچی<sup>\*</sup>، دکتر منوچهر خوش باطن<sup>\*</sup>،  
دکتر بهمن طالبی‌پور<sup>\*</sup>، دکتر افسانه شریفیان<sup>\*</sup>، دکتر زبیبا خرم<sup>\*</sup>، دکتر فرهاد حاج شیخ‌الاسلامی<sup>\*\*</sup>،  
دکتر معصومه غلامرضا شیرازی<sup>\*</sup>، دکتر محمدرضا زالی<sup>\*</sup>

\* 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:** سندروم هپاتوپولمونری (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 سندروم در بیماران سیروزی، بررسی خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی و تعیین ارزش پیش‌بینی کننده این خصوصیات در تشخیص این سندروم در بیماران ایرانی صورت گرفت.

**مواد و روشها:** این مطالعه بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به سیروز که طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۳ به بخش گوارش بیمارستان طالقانی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. اکوکنتراست ریه صورت گرفت و شانت داخل ریوی و داخل قلبی در آنها بررسی شد. توسط ABG/اکسیژن خون شریانی و گرادیان  $O_2(A-aO_2)$  اندازه گیری شد. علائم بالینی-آزمایشگاهی و علل زمینه‌ای بررسی گردید. تمام بیماران از نظر واریس مری تحت آندوسکوبی قرار گرفتند. بیمارانی که هر سه معیار تشخیص سندروم هپاتوپولمونر را به صورت سیروز کبدی، داکسیزیناسیون خون شریانی ( $P_{O_2} < 80\text{ mmHg}$ ) و دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند، تحت عنوان سندروم 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.

**یافته‌ها:** از ۵۴ بیمار، ۱۰ بیمار (۱۸/۵٪) معیارهای HPS کلینیکال و ۷ بیمار (۱۳٪) HPS ساب کلینیکال داشتند. بیشترین فراوانی در گروه سنی ۷۱-۱۰ سال بود. بیشترین عامل ایجاد HPS هپاتیت 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 آلوئولی-شریانی بالاترین حساسیت را در تشخیص HPS داشت.

**نتیجه گیری:** کلابینگ با بیشترین ارزش اخباری مثبت (۷۵٪) و تنگی نفس با بیشترین ارزش اخباری منفی (۱۰۰٪) بهترین فاکتورها در تشخیص بالینی سندروم هپاتوپولمونری هستند.  $P(A-aO_2) > ۳۰$  و  $Pao_2 < ۷۰$  و مجموع آنها بیشترین ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی را در تشخیص سندروم هپاتوپولمونری دارند.

**وازگان کلیدی:** سیروز، سندروم هپاتوپولمونر، 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 ونتیلاسیون/برفیوزن رخ می‌دهد ولی در غالب موارد خفیف است. هیپوکسی شدید ( $PO_2 < 60\text{ mmHg}$ ) در بیماران سیروزی

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

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان آیت... طالقانی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد.

دکتر امیرهوشنگ محمدعلیزاده (email: article@rcgld.org)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۲/۱۸

کلیه بیماران از نظر علائم بالینی شامل کلابینگ انگشتان دست و پا، سیانوز مرکزی و محیطی، وجود اسپایدر آرثیوما و تلائنزکتازی، برقان، عروق کولترال در شکم، آسیت، وضعیت هوشیاری، اسلپنومگالی، تنگی نفس، ادم محیطی، پالماریتما، 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 صفراوي، اتوایمیون، متابولیک، قلبی، الكل و ایدیوپاتیک بررسی گردیدند. تمام بیماران از نظر بررسی واریس مری تحت آندوسکوپی قرار گرفتند. آزمایش کامل خون، آنزیمهای کبدی، کراتینین، PT، آلبومین و سایر آزمایشات روتین در بیماران بررسی شد. آسیت بیماران از نظر پروتئین، آلبومین و گلوبول‌های سفید ارزیابی شد.

بیمارانی که هر سه معیار تشخیصی سندروم هپاتوپولمونر را به صورت سیروز کبدی، داکسیژیناسیون خون شریانی ( $\text{PO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) و دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند، تحت عنوان سندروم هپاتوپولمونر کلینیکال تعریف شدند و بیمارانی که فقط دیلاتاسیون شریانی داخل ریوی داشتند ولی معیارهای دیگر (هیپوکسی خون شریانی) را نداشتند، تحت عنوان ساب کلینیکال هپاتوپولمونر 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 عالیم بالینی و نشانه‌های آزمایشگاهی در تشخیص سندروم هپاتوپولمونر بررسی شد.  $p < 0.05$  معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

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

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

در بررسی علائم بالینی و ارزش تشخیصی آنها، بیشترین فراوانی مربوط تنگی نفس (۱۰۰٪) 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 سندروم هپاتوپولمونر نشان می‌دهد.

می‌تواند به علت هپاتوپولمونری سندروم و با هیپرتانسیون پورتوپولمونری رخ دهد (۱-۳).

سندروم 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 سندروم می‌باشد. تشخیص این سندروم با وجود سیروز در بیوپسی کبد، عدم وجود بیمارهای قلبی ریوی، کاهش اکسیژن خون شریانی در آزمایش گازهای خون شریانی و وجود دیلاتاسیون عروق ریوی طی تصویربرداری مسجدل می‌شود (۴). مطالعات فراوانی در سطح جهان درخصوص شیوع، سبب‌شناسی، علائم بالینی، تشخیص زودرس، درمان و پیش آگهی این سندروم صورت گرفته است ولی در ایران مطالعه‌ای در این موارد انجام نشده است.

هدف از این مطالعه ضمن مشخص کردن فراوانی این سندروم در بیماران سیروزی، بررسی خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی و تعیین ارزش پیش‌بینی کننده این خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی در تشخیص سندروم 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 اکوکار迪وگرافی، تست عملکرد ریه و عکس ساده ریه گرفته شد و آنها یکی که بیماریهای قلبی عروقی و ریوی داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیمارانی که آسیت شدید داشتند، تحت پاراستز 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. شدن سمت چپ قلب بعد از ۵ ضربان نشانه وجود شانت داخل ریوی محسوب می‌گردید. در صورتی که بلافارسله بعد از تزریق سمت چپ قلب Opaque می‌شد، نشانه وجود شانت داخل قلبی بود. جهت بررسی وضعیت اکسیژن‌ناسیون، بیماران در وضعیت خوابیده و ایستاده به فاصله حداقل یک ساعت تحت ABG قرار گرفتند و اکسیژن خون شریانی، گرادیان  $\text{O}_2$  (A-a) و ارتدکسی اندازه‌گیری شد.

جدول ۳ ارزش تشخیصی گازهای خون شریانی را در سندرم هپاتوپولمونری نشان می‌دهد.  $\text{PaO}_2$  و گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی بالاترین حساسیت را در تشخیص سندرم هپاتوپولمونری دارند. ویژگی ارتدکسی صدرصد می‌باشد. این یافته‌ها در کلاس B و C از بیشترین حساسیت و ویژگی برخوردار بودند ( $p < 0.001$ ).

### بحث

سندرم هپاتوپولمونری شامل تریاد بیماری کبدی، داکسیژناتاسیون خون شریانی و دیلاتاسیون عروق ریوی است. اگرچه مورتالیته‌ای که برای این سندرم درنظر گرفته می‌شود بالا است ولی تأثیر این سندرم روی بقای بیماران سیروزی نامشخص است. در مطالعه‌ما شیوع سندرم هپاتوپولمونری  $18/5\%$  و شیوع دیلاتاسیون عروق ریوی  $13\%$  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)  $16\%$  تا  $30\%$  درصد گزارش شده است (۱-۵).

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

مطالعات نشان داده است که سیانوز، کلابینگ و ارتدکسی با سندرم هپاتوپولمونر رابطه دارد در حالیکه همراهی اسپایدرآرنیوما 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 کریپتوژنیک و بعد سیروز متعاقب هپاتیت B بوده است ولی در این مطالعه شایعترین علت، سیروز متعاقب هپاتیت B و سپس سیروز کریپتوژنیک بود.

مطالعات قبلی شیوع سندرم هپاتوپولمونر با گرادیان  $\text{PaO}_2 > 15$  را  $(A-a)\text{O}_2 > 20$ ٪، با گرادیان  $\text{PaO}_2 > 20$  را  $(A-a)\text{O}_2 > 31$ ٪، با  $\text{PaO}_2 < 80$  را  $(A-a)\text{O}_2 < 19$ ٪، با  $\text{PaO}_2 < 70$  را  $(A-a)\text{O}_2 < 37$ ٪، با  $\text{PaO}_2 < 65$  را در مورد گرادیان  $\text{PaO}_2 < 60$  و در مورد  $\text{PaO}_2 < 53$ ٪ وجود داشت. در این مطالعات  $\text{PaO}_2$  کمتر از  $65\%$  گزارش کردۀ‌اند. در این مطالعات  $\text{PaO}_2$  کمتر از  $100$  میلی‌متر جیوه عنوان آستانه با  $\text{PPV} = 100\%$  درنظر گرفته شده است (۴). در مطالعه‌ما گرادیان  $\text{PaO}_2 > 30$  و  $\text{PaO}_2 < 70$  به ترتیب کمتر از  $70$  و مجموع  $\text{PaO}_2 > 30$  و  $\text{PaO}_2 < 70$  به ترتیب با  $\text{PPV} = 88\%$  و  $83\%$  به عنوان یک شاخص با دقت بالا

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

p-value	NPV	PPV	آتفاصله	شایعه	توزیع HPS در		علائم
					-	+	
<0.0001	97	60	۸۰/۱	۹۰	۱۵/۹	۹۰	سیانوز
<0.0001	95	75	۹۰/۹	۸۰	۹/۱	۸۰	کلابینگ
<0.0001	100	50	۷۵	۱۰۰	۲۵	۱۰۰	تنگی نفس
0.0003	94	38	۷۰/۵	۸۰	۲۹/۵	۸۰	اریتم پالمار
0.0005	94	38	۷۰/۵	۸۰	۲۹/۵	۸۰	اسپایدرآرنیوما

اعداد به صورت درصد آورده شده است.

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

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

جدول ۳- ارزش تشخیصی و پیش‌بینی کننده گازهای خون شریانی در سندرم هپاتوپولمونری

p-value	NPV	PPV	آتفاصله	شایعه	توزیع HPS در		علائم
					-	+	
<0.0001	100	85	۹۲	۱۰۰	۴/۵	۱۰۰	$\text{PaO}_2 < 70 \& (A-a)\text{O}_2 > 30$
<0.0001	100	83	۹۵	۱۰۰	۴/۵	۱۰۰	$\text{PaO}_2 < 70$
<0.0001	95	77	۹۸	۷۰	۴/۵	۷۰	$\text{PaO}_2 < 65$
0.0003	87	66	۹۲	۳۰	۴/۵	۳۰	$\text{PaO}_2 < 60$
NS	10	23	۲۵	۱۰۰	۷۵	۱۰۰	$(A-a)\text{O}_2 > 15$
NS	100	26	۳۶	۱۰۰	۶۳	۱۰۰	$(A-a)\text{O}_2 > 20$
<0.0001	89	88	۷۰	۱۰۰	۳۲	۱۰۰	$(A-a)\text{O}_2 > 30$
<0.0001	75	65	۸۸	۹۰	۱۱	۹۰	$(A-a)\text{O}_2 > 40$
<0.0001	93	15	۱۰۰	۶۰	۰	۶۰	Orthodoxy > 10

اعداد به صورت درصد آورده شده است.

از نظر آماری رابطه معنی‌داری بین اسپلنوگالی، آسیت، ادم، برقان، 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 در کلاس C شایعتر است. HPS

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 سندروم هپاتوپولمونری هستند.  $\text{PaO}_2 < 70$  و  $P(A-a)O_2 > 30$  و مجموع آنها بیشترین ارزش پیشگویی کننده مثبت و منفی را در تشخیص سندروم هپاتوپولمونری دارند.

در تشخیص سندروم 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 سندروم هپاتوپولمونری و دیلاتاسیون عروق داخل ریوی در بیمارانی که هیپرتابسیون

## REFERENCES

---

1. Lima BL, Franca AV, Pozimfilho A, Mcrtinez JA. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameter of hepatopulmonary Syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79(1): 42-8.
2. Schen KP, Falmaannn 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 Gasteroenterol 2001; 20(1): 247-51.
5. Schen KP, Schonigor-Hckel M, Fuhraman V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patient with cirrhosis. Gasteroenterology 2003; 125(4): 1042-52.