پژوهنده (مجله پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي)
سال سيزدهم, شماره ۳ , پي در پي ۶۳ ، صفحات ۱۷۵ تا ۱۸۲
مرداد و شهريور ۱۳۸۷

تاريخ دريافت مقاله ۸۵/۵/۱۰
تاريخ تجديد نظر ۸۶/۲/۵
تاريخ پذيرش مقاله ۸۷/۲/۲۰

# بررسي ارتباط سطح سرمي آندوتلين I با هيپرتانسيون پورت و سندرم هپاتوپولمونر در بيماران مبتلا به سيروز كبدي

دكتر منوچهر خوش باطن[۱]، دكتر نغمه جعفري نيا[۲] *، دكتر خليل انصارين[۳] ، دكتر رضا فاطمي[۴]، دكتر افسانه شريفيان[۵]، دكتر زيبا خرم[۶]، دكتر بهمن طالبي پور[۷]، دكتر محمد رضا زالي[۸]

## چكيده

سابقه و هدف: *افزايش فعاليت اندوتلين I ممكن است با عوارض سيروز و هيپرتانسيون پورت همراه باشد. اين مطالعه ارتباط بين سطح اندوتلين I سرم با هيپرتانسيون پورت و سندرم هپاتوپولمونر در بيماران مبتلا به سيروز كبدي را ارزيابي مي كند.*

مواد و روش ها: *در اين مطالعه مورد - شاهدي، ۵۰ بيمار با سيروز كبدي مورد در سال ۱۳۸٤ به بيمارستان طالقاني مراجعه كردند و ۵۰ فرد سالم با جنس و سن مشابه به طور تصادفي انتخاب شدند. سيروز با بيوپسي، ارزيابي هاي باليني و پاراكلينيكي تأييد شد. اكوكارديوگرافي با كنتراست مضاعف، تست هاي عملكرد ريوي، عكس ايستاده سينه و تست گازهاي خون شرياني انجام شد. بيماران با بيماري قلبي عروقي و تنفسي از مطالعه كنار گذاشته شدند.*

يافته ها: *از كل ۱۰۰ نفر مورد بررسي، ۶۰ مرد و ٤۰ زن در دو گروه مورد و شاهد بودند. در مجموع با در نظر گرفتن معيارهاي تشخيصي از ۵۰ بيمار كه در مطالعه شركت كردند، ده بيمار (۲۰%) معيارهاي سندرم هپاتولمونر كلينيكال داشته و ۷ بيمار (۱۳%) نيز مبتلا به سندرم هپاتوپولموني تحت باليني بودند. بيش ترين اتيولوژي سيروز در بيماران مورد بررسي، HBV و بيش ترين ميزان سندرم هپاتوپولمونر در كلاس C مشاهده گرديد. در بررسي انجام شده بر روي اندوتلين I سرمي ميانگين اين پپتيد در گروه بيماران سيروتيک (۲/۲۹ pg/ml) به طور معني داري نسبت به گروه كنترل (۰/۸۵ pg/ml) بالاتر بود (P< ۰/۰۳۸).*

نتيجه گيري: *در اين مطالعه رابطه مثبتي بين سطح سرمي اندوتلين I با سندرم هپاتوپولموني يا سندرم هپاتوپولموني تحت باليني مشاهده نگرديد، در حالي كه سطح اندوتلين I در بيماران سيروتيک بالاتر از گروه كنترل بود، ميزان اندوتلين با سيروز رابطه معني داري نداشت. تنها با انجام مطالعاتي با تعداد بالاتري از بيماران سيروزي مبتلا به سندرم هپاتوپولمونر مي توان به نتايج قابل تأييد در اين زمينه دست يافت.*

واژگان كليدي: *آندوتلين I ، سيروز ، هيپرتانسيون پورت ، سندرم هپاتوپولمونر*

## مقدمه

يكي از سندرم هاي باليني شايع در سيروز هيپرتانسيون پورت بوده كه با افزايش غير طبيعي جريان خون پورتال به گردش خون سيستميك و باي پس كردن كبد مشخص مي شود. در بررسي هاي اخير نقش مواد هورموني در پاتوژنز

۱ . دانشيار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد، دانشگاه علوم پزشكي تبريز
۲ * . نويسنده مسؤول: پزشک عمومي ، مديريت پژوهشي ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي. آدرس براي مكاتبه: تهران ، اوين ، خيابان تابناك ، جنب بيمارستان آيت ا... طالقاني ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي ، طبقه ششم ، مديريت پژوهشي . تلفن: ۲۲٤۳۹۷۸۸.
۳ . دانشيار، مركز تحقيقات سل و بيماري هاي ريوي ، دانشگاه علوم پزشكي تبريز
٤ . استاديار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۵ . استاديار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۶ . استاديار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۷ . استاديار، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي
۸ . استاد ، مركز تحقيقات بيماري‌هاي گوارش و كبد ، دانشگاه علوم پزشكي شهيد بهشتي

هیپرتانسیون پورت نشان داده شده است که این امر از طریق افزایش مقاومت عروقي در هر دو قسمت داخل کبدي و پورتو کولاترال و یا از طریق تحت تأثیر قرار دادن وازودیلاتاسیون اسپلانکنیك همراه با افزایش هم زمان جریان خون پورتوکولاترال مي باشد (۱و۲).

آندوتلین I که نقش مهمي در پاتوفیزیولوژي سیروز در سلول هاي کبدي دارد (۳و۴)، پپتیدي۲۱ آمینو اسیدي بوده و از اندوتلیوم عروقي مخصوصاً اندوتلیوم عروق داخل کبدي و سینوزوئید ها تولید و ترشح مي شود (۵). در بررسي هاي انجام شده، آندوتلین به طور فعال در پاتوفیزیولوژي هیپرتانسیون پورت که مسؤول عوارض بسیار شدید و کشنده اي مانند خونریزي از واریس هاي مري، آسیت، اختلال عملکرد کلیه و انسفالوپاتي کبدي است مشارکت و نقش دارد (٦).

مهم ترین مکانیسم افزایش سطح آندوتلین در سیروز و بیماري هاي کبدي از طریق تحریک انقباض stellet cells ها است که این امر منجر به افزایش جریان خون در سینوزوئیدها و افزایش سنتز و کاهش متابولیسم این پپتید در هپاتوسیت ها مي گردد (۷). این افزایش منجر به تحریک سنتز نیتریک ا کسید توسط سلول هاي آندوتلیال (که از عوامل مؤثر در پاتوژنز سندرم هپاتوپولمونر است) گردیده و هم چنین منجر به افزایش ظهور RNA پیامبر جهت سنتز آندوتلین I درسلول هاي اپیتلیال عروق ریوي مي گردد (۳و۸).

در مطالعات انجام شده سطح آندوتلین I سرمي با فشار ورید پورت ارتباط مثبت داشته است به گونه اي که استفاده از آنتاگونیست هاي گیرنده آندوتلین منجر به کاهش فشار ورید پورت مي گردد (۹). هم چنین در مقایسه با افراد نرمال در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوي، تظاهر mRNA ET-I در سلول هاي اندوتلیال عروق ریوي نیز افزایش مي یابد (۸).

یکي از عوارض مورد بررسي سیروز در این مطالعه، سندرم هپاتوپولمونري است که با اکوکاردیوگرافي دابل کنتراست، تست عملکرد ریوي و تصویر ریوي غیر طبیعي در عکس ایستاده ریه ارزیابي مي گردد. در بررسي هاي انجام شده بر روي موش هاي مبتلا به سیروز صفراوي، تأثیر افزایش وازودیلاتاسیون عروق ریوي و اختلالات تبادلات گازي در ایجاد سندرم هپاتوپولمونر مشاهده گردیده است که این وازودیلاتاسیون عروقي با افزایش سطح سنتز نیتریک اکساید در سلول هاي آندوتلیال ریوي و هم چنین افزایش سطوح کبدي و پلاسمایي آندوتلین I مرتبط است (۹).

با توجه به ارتباط سطوح کبدي و پلاسمایي آندوتلین I و افزایش سطح سنتز نیتریک اکساید در وازودیلاتاسیون عروقي و نیز با در نظر گرفتن افزایش تظاهر mRNA ET-I در سلول هاي اندوتلیال عروق ریوي در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوي (۸و۹) در این مطالعه بر آن شدیم تا ارتباط بین سطح ET-I با علایم بالیني، یافته هاي آزمایشگاهي در هیپرتانسیون پورت و تأثیر نقش این پپتید در میزان بروز سندرم هپاتوپولمونر را مورد بررسي قرار دهیم.

## مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهدي، ۵۰ بیمار با سیروز مراجعه کننده در سال۱۳۸۴ به بخش گوارش بیمارستان طالقاني دانشگاه علوم پزشکي شهید بهشتي، به طورتصادفي انتخاب شدند. سیروز با بیوپسي، ارزیابي هاي بالیني و پاراکلینیکي تأیید شد. اکوکاردیوگرافي دابل کنتراست، تست عملکرد ریوي، عکس ایستاده ریه در همه بیماران انجام شد. بیماران با بیماري قلبي عروقي و تنفسي از مطالعه کنارگذاشته شدند. دو کاردیولوژیست به طور جداگانه از بخش قلب و عروق بیمارستان طالقاني، اکوکاردیوگرافي با کنتراست افزایش یافته را انجام دادند. براي این کار سالین فعال شده به داخل ورید کوبیتال دست راست تزریق شده و بعد از ۵ ضربان، همه حفره هاي قلب بررسي شدند. شانت داخل ریوي به وجود اپاسیته در سمت چپ قلب بعد از ۵

ضربه در نظر گرفته شد، در حالي كه شانت داخل قلبي به وجود اپاسيته فوري بعد از تزريق اطلاق گرديد. تست گازهاي خون شرياني در همه بيماران در وضيعت خوابيده انجام شد و سپس بعد از يك ساعت اشباع و گراديان اكسيژن، اشباع اكسيژن شرياني و ارتودكسي در وضيعت ايستاده ارزيابي گرديد.

كليه بيماران از نظر علايم كلينيكي شامل كلابينگ انگشتان دست و پا، سيانوز مركزي و محيطي، وجود اسپايدر آنژيوما و تلانژكتازي، يرقان، عروق كوالترال در شكم، آسيت، وضعيت هوشياري، اسلپنومگالي، تنگي نفس، ادم محيطي، پالمار اريتما، اوليگوري يا آنوري و پلورال افيوژن نيز تحت معاينه فيزيكي قرار گرفتند. جهت بررسي اتيولوژي بيماري زمينه‌اي تمام بيماران از نظر هپاتيت B و C، علل صفراوي، اتوايميون، متابوليك، قلبي، الكل و ايديوپاتيك بررسي گرديده و جهت بررسي واريس مري تحت آندوسكوپي قرار گرفتند. آزمايش كامل خون، آنزيم‌هاي كبدي، كراتينين، زمان پروترومبين، زمان ترومبوپلاستين، آلبومين و ساير آزمايشات روتين در بيماران اندازه گيري شد. آسيت بيماران نيز از نظر پروتئين، آلبومين و گلبول‌هاي سفيد ارزيابي گرديدند.

در گروه بيمار بر اساس نتايج حاصل از تست‌هاي آزمايشگاهي و معاينات باليني child's score بيماران سيروزي و عوارض همراه مشخص گرديد. براي هر بيمار پرسشنامه‌اي حاوي مشخصات بيمار، نتايج آزمايشات و عوارض ناشي از سيروز ثبت گرديد.

پس از تكميل كليه تستهاي كلينيكي و پارا كلينيكي فوق، بيماراني كه هر سه معيار تشخيصي سندرم هپاتوپولمونر را به صورت سيروز كبدي، اكسيژناسيون خون شرياني ($Po_2$<80mmHg) و ديلاتاسيون شرياني داخل ريوي را داشتند تحت عنوان سندرم هپاتوپولموني كلينيكال و بيماراني كه فاقد هيپوكسي شرياني بوده و تنها ديلاتاسيون شرياني داخل ريوي داشتند تحت عنوان سندرم تحت باليني هپاتوپولموني شناخته شدند.

در گروه كنترل (كه از ميان همراهان بيماران، پرسنل بيمارستان و بيماران بخش ارتوپدي انتخاب شده و از نظر سن و جنس يك به يك با گروه مورد تطبيق يافته بودند) تست هاي عملكرد كبد براي رد مشكلات كبدي انجام شد و سطح سرمي اندوتلين I آنان نيز ارزيابي گرديد.

سطح آندوتلين سرمي در هر دو گروه توسط كيت الايزا (Endothelin-I Assay Kit(L) -IBL) به 27165 code number مورد بررسي قرار گرفت. اطلاعات بيماران به كمك داده هاي توصيفي نشان داده شدند و ارتباط بين علايم باليني، يافته هاي آزمايشگاهي و سندرم هپاتوپولموني با سطوح اندوتلين I سرم توسط تست مجذوركاي، آناليز واريانس يک طرفه (ANOVA) و Pearson's coefficient of correlation گزارش گرديد.

## يافته ها

در اين مطالعه، ۵۴ مورد بيمار مبتلا به سيروز تحت بررسي قرار گرفتند ولي تنها موفق به اندازه گيري سطح سرمي آندوتلين I براي ۵۰ بيمار شديم. از كل۱۰۰ نفر مورد بررسي، ۶۰ مرد و ٤٠ زن در دو گروه مورد و شاهد بودند. ميانگين سني افراد مورد مطالعه ۴۸ سال بود. كم سن ترين بيمار ۱۹ سال و مسن‌ترين بيمار ۷۶ سال سن داشت.

از كليه بيماران سيروزي ۱۷ مورد (۳۴%) سيانوز، ۱۲ مورد (۲۴%) داراي كلابينگ، ۲۲ بيمار (۴۴%) تنگي نفس، ۳۹ بيمار (۷۸%) داراي زردي و هشت بيمار داراي اليگوري بودند. اسپلنومگالي تشخيص داده شده با سونوگرافي در ۱۱ بيمار (۲۲%)، پالمار اريتم در۲۰ بيمار (۴۰%)، وريدهاي كولترال در۱۳ بيمار (۲۶%) واسپايدرآنژيوما در ۲۱ نفر از بيماران (۴۲%) ديده شد.

از ۴۱ بيمار مبتلا به آسيت، ۵ بيمار گريد۱، ۱۴ بيمار گريد ۲، ۱۶ بيمار گريد۳ و ۶ بيمار آسيت گريد۴ داشتند.

از ۲۶ بيمار داراي ادم، ۱۸ بيمار ادم يک مثبت (+)، شش بيمار ادم (++) و دو بيمار ادم (+++) داشتند. در بررسي

اتیولوژي سیروز، از ۵۰ بیمار مذکور۲۵ نفر به علل ویرال و ۲۵ نفر به علل غیر ویرال به سیروز مبتلا شده بودند.

میانگین WBC، هموگلوبین، توتال پروتئین و پلاکت در گروه بیمار به ترتیب ۵۱۲۶، ۱۰/۱، ۵/۹۴ و ۷۹۹۶۸ بود. در بررسي سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفر سرمي به ترتیب میانگین هاي ۱۳۷/۲۲، ۴/۱، ۱۰/۸۴ و ۵/۳۱ به دست آمد. در بررسي مقادیر PT، PTT، INR، BUN و کراتینین سرمي در بیماران سیروتیک مورد مطالعه میانگین هاي به دست آمده به ترتیب ۱۷/۲۳، ۳۷/۹۸، ۲/۲ و۲۴ و یک بود. در بررسي آسیت میانگین آلبومین آسیت بیماران ۳/۵۷ ، WBC ۵۲۸/۹۴ و توتال پروتئین آسیت ۳۰/۸۷ بود. از ۲۹ بیمار سیروزي که اکسیژن خوني کم تر از ۸۰ mmHg داشتند، فشار اکسیژن شریاني در ۴ بیمار کم تر از ۶۰ mmHg بود. از کل۵۰ بیمار مبتلا به سیروز، در ۱۳ مورد نیز دیلاتاسیون عروقي مشاهده شد. در جدول ۱ میانگین غلظت هاي مختلف پارامتر هاي آزمایشگاهي در دو گروه سالم و بیمار نشان داده شده است.

جدول ۱- میانگین غلظت هاي مختلف پارامتر هاي آزمایشگاهي در دو گروه بیمار و شاهد

| | Alb | ALP | AST | ALT | Endoth.1 | Total Bili. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| بیمار | ۲/۲۹ | ۵۸ | ۷۸/۸ | ۷۵/۵ | ۲/۲۹ | ۲/۳۶ |
| شاهد | ۴/۶۴ | ۴۲ | ۳۱/۵ | ۶۶ | ۰/۸۵ | ۰/۶۹۲ |

در بررسي انجام شده اتیولوژي سیروز در ۲۵ بیمار ویرال ۱۸ بیمار (۳۶%) با سابقه عفونت با HBV و ۷ بیمار (۱۴%)سابقه عفونت با HCV را داشتند. از ۲۵ بیماري که به علل غیرویرال سیروز دچار شده بودند اتیولوژي سیروز در پنج نفر اتوایمیون، در یک نفر بیلیاري، در یک نفر متابولیك و در ۱۶ بیمار دیگر ایدیوپاتیك بود. یك بیمار نیز به دلیل مصرف طولاني مدت الکل به سیروز مبتلا شده بود. بیش ترین موارد سندرم هپاتو پولموني در کلاس C سیروز شایع بود.

در مجموع با در نظر گرفتن کرایتري هاي تشخیصي از ۵۰ بیمار که در مطالعه شرکت کردند ۱۰ بیمار (۲۰%) معیارهاي سندرم هپاتولمونر کلینیکال داشته و ۷ بیمار (۱۳%) نیز مبتلا به سندرم هپاتوپولموني تحت بالیني بودند. شایع ترین تابلوهاي بالیني در سندرم هپاتوپولموني در بررسي انجام شده تنگي نفس و سیانوز بودند.

PaO2 و گرادیان اکسیژن آلوئولي- شرياني در تشخیص سندرم هپاتوپولموني بسیار حساس بود، در حالي که هیچ رابطه معني داري بین وجود اسپلنومگالي، آسیت ، ادم، ایکتر، الیگوري، وریدهاي کولترال با سندرم هپاتوپولموني پیدا نشد.

در جدول ۲ وضعیت اکسیژناسیون خون شریاني در وضعیت خوابیده و ایستاده در گروه بیمار و در جدول ۳ بررسي ارتباط تست هاي عملکرد ریوي و و وضعیت گازهاي خوني در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به سندرم هپاتوپولمونر نشان داده شده است.

جدول۲- وضعیت اکسیژناسیون خون شرياني درحالت ایستاده و خوابیده در بیماران مبتلا به سیروز

| | Hco3 Supine | PCo2 up Right | PCo2 Supine | O2 Saturation up Right | O2 Saturation Supine | Po2 up Right | Po2 Supine | Hco3 up Right |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| میانگین | ۱۸/۴ | ۳۰/۵۹ | ۲۹/۷ | ۹۱/۵ | ۹۲ | ۸۱/۳۵ | ۸۰ | ۱۸/۹ |
| بیشینه | ۲۸ | ۴۳ | ۴۶ | ۹۹ | ۹۹ | ۱۵۹ | ۱۶۳ | ۲۶ |
| کمینه | ۹/۸ | ۲۰ | ۲۰ | ۶۵ | ۶۶ | ۴۳ | ۴۴ | ۹ |

جدول ۳- بررسي ارتباط تست هاي عملکرد ريوي و وضعيت گازهاي خوني در بيماران مبتلا و غير مبتلا به سندرم هپاتو پولمونر

| تست هاي مورد بررسي | سندرم هپاتوپولمونر | |
|---|---|---|
| | دارد | ندارد |
| **pH** | | |
| Supine | ۷/۳۹ | ۷/۳۸ |
| Upright | ۷/۴۰ | ۷/۳۶ |
| **PaO2( MM Hg)** | | |
| Supine | ۸۱/۷۲ | ۶۹/۵۵ |
| Upright | ۸۴/۶۰ | ۶۱/۳۷ |
| **PaCO2( MM Hg)** | | |
| Supine | ۲۹/۸۵ | ۲۸/۸۸ |
| Upright | ۳۱/۱۴ | ۲۷/۲۱ |
| **SaO2 (%)** | | |
| Supine | ۹۲/۰۶ | ۹۲/۱۲ |
| Upright | ۹۱/۸۲ | ۸۹/۴۲ |
| **AaPO2(mmHg)** | ۵۴/۷۱ | ۲۷/۸۱ |

بيش ترين ميزان آندوتلين I سرمي در گروه بيماران سيروزي با ميزان ۲۶/۶ pg/ml و کم ترين ميزان مورد مشاهده در گروه افراد سالم و با ميزان ۰/۰۱ pg/ml مشاهده گرديد. در اين مطالعه در ۷۵% از کل افراد مورد بررسي ميزان ميانگين آندوتلين I سرمي کم تر از ۱/۱۹ pg/ml بود.

در بررسي انجام شده بر روي اندوتلين I سرمي ميانگين اين پپتيد در گروه بيماران سيروتيک (۲/۲۹ pg/ml) به طور معني داري نسبت به گروه کنترل (۰/۸۵ pg/ml) بالاتر بود (P=۰/۰۳۸).

در بررسي هاي انجام شده، بين سن و جنس با ميزان سطح سرمي آندوتلين ارتباط آماري معني داري وجود نداشت.

در گروه بيمار ميانگين آندوتلين I در بيماران مبتلا به هپاتوپولمونر سندرم ۱/۰۷ و در ساير بيماران سيروزي ۲/۴۹ بود. در بررسي های انجام شده (Sig = 0.466) pearson correlation = 0.106 ارتباط معني داري بين سطح آندوتلين سرمي و سندرم هپاتو پولمونر کلاسيک و سندرم هپاتوپولمونر غير کلاسيک (Sig = 0.503) pearson correlation = 0.097 به دست نيامد.

## بحث

سندرم هپاتوپولمونر شامل تريادِ بيماري کبدي، دِاکسيژناسيون خون شرياني و ديلاتاسيون عروق ريوي است. اگر چه مورتاليتي که براي اين سندرم در نظر گرفته مي شود بالا است ولي تأثير اين سندرم بر روي بقای بيماران سيروزي نامشخص است.

در مطالعه انجام شده توسط آبرامز در سال ۱۹۹۵ بر روي ۴۰ بيمار که به وسيله بيوپسي، اکوکارديوگرافي کنتراست، اسکن پرفيوژن ريه و آناليز گازهاي خون شرياني سيروز آن ها اثبات شده بود، ۱۴ نفر از ۴۰ نفر بيمار سيروتيک (۳۸%) نتايج اکوکارديوگرافي کنتراست مثبت و ۷ بيمار با نتايج مثبت اکوکارديوگرام، HPS داشتند (٦) که اين نتايج بسيار شبيه مطالعه حاضر مي باشند.

در مطالعه حاضر شيوع سندرم هپاتو پولمونر ۱۸/۵% و شيوع ديلاتاسيون عروق ريوي۱۳% بود که اين يافته تقريباً مشابه ساير مطالعات انجام شده در اين زمينه مي باشد. به طوري که در ساير مطالعات شيوع سندرم هپاتوپولمونر و شيوع ديلاتاسيون عروق داخل ريوي (نوع ساب کلينيکال بين شانزده) تا۳۰% گزارش گرديده است (۱۲-۷ و۱۳).

در مطالعات اخير انجام شده توسط شنک و آناند Child-score به طور قابل توجهي با شدت HPS ارتباط دارد (٤و۱۰)، در مطالعه حاضر نيز شش بيمار از ده بيمار مبتلا به HPS در کلاس C قرار دارند که بروز بيش تر هپاتوپولمونر سندرم در اين مطالعه در افراد مسن و در Child-score C، مي تواند نشان گر ارتباط بين ايجاد اين سندرم با پيشرفت بيماري زمينه اي باشد. اين در حالي است که در مطالعه انجام شده بر روي ۲۵ بيمار مبتلا به سندرم هپاتوپولمونر کوروسکا در سال ۲۰۰۰ تنها شش

بیمار در Child-score C قرار داشتند (١٤).

در بررسي هاي انجام شده قبلي شايع ترين علت بيماري سيـروز در ايالات متـحده هپاتيتC (٢٦%)، بيـماري كبـد الكلي (٢١%)، هپاتيت C و بيـماري كبد الكلي (١٥%)، علل كريپتوژنيک (١٨%)، هپاتيت B كه ممكن است با هپاتيت D همراه باشد (١٥%)، بدون علت (٥%) و در چيـن، ويروس هپاتيـت B و C عوامل اتيـولوژيک اوليه در سيروز كبدي هستند و افـزايش اخير در سيروز الكلي نيز مورد توجه قرار گرفته است، در حالي كه در مطالعه حاضر، هپاتيت B (٤ نفر در HPS و ١٤ نفر non- HPS ) وسپس هپاتيت C (١ نفر در HPS و ٦ نفر non-HPS ) علل شايع بوده و با وجود اين كه سيروزكبدي، بدون توجه به علت آن شايع ترين علت اختـلال كبـدي منـجر به HPS است (٣و٨) هيـچ رابطـه معني داري در اين مطالعه بيـن سيـروز و بروز HPS مشاهده نگرديد (P=٠/٩٢٧).

بهترين پارامتر ارزيابي اكسيژناسيون تغيير يافته، $Pao_2$ كم تر از ٨٠ ميليمتر جيوه است كه در مطالعه آلبرت لوايس و همكاران، ٧ نفر و در مطالعه حاضر ده نفر (٢٠%) با HPS $Pao_2$ كم تراز ٨٠ ميليمتر جيوه داشتند(١٣).

در اين مطالعه هماننـد سايـر مطالعات انجام شده، رابطـه معني داري ميـان ظهور سيانوز و هپاتوپولمونر سندرم مشاهده گرديد. اين در حالي است كه هيچ گونه ارتباط روشني بين وجود سيانوز كه يک نشان گر قابل اعتماد باليني است با شدت سيروز بر اساس درجه بندي چايلد در مطالعات دبک و ايان ياوو وجود نداشت (١٥و١٦). در مطالعات هلمي و سيـويلـويـک حـدود ١٠% بيـماران بسـتري شـده با سندرم هپاتوپولمونز آسيت داشتند (١٩-١٧). ايكتر، انسفالوپاتي و كوآگـولوپاتي (٢٠). خال هاي اسپـايـدرآنژيـوما نماي باليني معمول بيماران با سندرم هپاتوپولمونري هستند.

Andrivet و همكاران خال هاي اسپايدر را در ٧ تا از ٩ بيمار با سيروز و هيپوكسمي (mean $Pa_{o2}$, 64 mm Hg) مشاهده كردند (٢١). در مطالعـه ما، تنـگي نفس، كلابينگ، اسپايدرآنـژيوما و وريـدهاي كولاتـرال رابطـه‌ي آمـاري قابل توجهي با HPS داشتند. اين نتايج نشان دهنده بيش فعالي سيـستم اندوتليـن پاراكـراين در سيـروز انسان بوده و نيـز نشان دهنده رابطه‌ي مستقيـم اثبـات شـده درمطالعه آلبرت لوايس و همكاران بين رسپتور اندوتلين و درجه هيپرتانسيون پورت در اين بيماران مي باشد (١٥و٢٢).

در اين مطالعـه هماننـد مطالعـات انجام شده توسط ژين، بتريز و همكارانشان، مشخصات باليني يا دموگرافيك مورد بررسي قرار گرفته در بيماران مبتلا به سندرم هپاتوپولمونر و بيماران بدون سندرم هپاتوپولمونر متفاوت نبود (٢٥-٢٣).

در بررسي آندوتلين سـرمي انجـام شـده در اين مطالعه، سطح آندوتليـن I سرمي بيماران در مقايسـه با افراد سالم به طور قابل توجهي بالاتر بوده است (٢/٣١ pg/ml)، كه اين نتايج مطابق با نتايج حاصل از مطالعه اي كه در سال ٢٠٠٣ بر روي ٦٢ بيـمار انجام گرفت (٢٤) مطابقت دارد. بر خلاف مطالعه فـوق كـه ارتبـاط معـني داري بيـن ميـزان سطـح آندوتلين سرمي و بروز سندرم هپاتو پولمونر با P=٠/٠٠٢ مشاهـده گرديـد، در مطالعـه‌ي حاضـر هيـچ گونـه رابطـه معني داري به دست نيامد.

با توجه به فراواني سنـدرم هپاتوپولمونري و ديـلاتاسـيون عروق داخل ريوي در بيماران مبتلا به هيپرتانسيون پورت و با توجه به مكانيسم اثر آندوتلين I در مجاري كبدي و سيروز، مطالعـه بـر روي ارتبـاط ايـن پپتيـد در ايجـاد سنـدرم هپاتوپولمـونر كه يكي از عوارض جدي اين بيماري مي باشد، انجام مطالعات بيـش تر در اين زمينه با حجم نمونه بالاتر جهت تأييـد نتايج ضروري به نظر مي رسد.

## *REFERENCES*

1- Vaughan RB, Angus PW, Chin-Dusting JPF. Evidence for altered vascular responses to exogenous endothelin I in patients with advanced cirrhosis with restoration of the normal vasoconstrictor response following successful liver transplantation. Gut 2003; 52: 1505-10.

2- Teder P, Noble WP. Endothelin I in Pulmonary Inflammation and Fibrosis. Am J Resp Cell Molec Bio 2000; 23(1): 7-10.

3- Tran Duc AT, Schwab AJ, Simard A. Reduction in hepatic endothelin I clearance in cirrhosis. J Clin Sci 2003; 105(2):227-34.

4- Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. Gut 2004; 53:159-61.

5- Kojima H, Sakurai S, Kuriyama S. Endothelin I plays a major role in portal hypertension of biliary cirrhotic rats through endothelin receptor subtype B together with sub-type A in vivo. J Hepatol 2001; 34: 805-11.

6- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 1995; 109(4): 1283-8.

7- Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin I (ET I) by hepatocytes-an important mechanism of increased endogenous levels of ET I in liver cirrhosis. J Hepatology 2000; 33(5): 725-32.

8- Colle IO, Moreau R, Godinho E. Portopulmonary hypertention: an increasingly important complication of cirrhosis. Hepatology 2003; 37: 401-9.

9- Zhang M, Luo B, Chen SH. Endothelin I stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. Am Physiol Soc 1999; G 944-52.

10- Anand AC, Mukherjee D, Rao KS. Hepatopulmonary syndrome prevalence and clinical profile. Indian J Gastroenterol 2001; 2(1): 24-7.

11- Schonigor-Hckel M, Fuhraman V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patient with cirrhosis. Gastroenterology 2003; 125(4): 1042-52.

12- Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P , Won F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. Gut 2003; 52: 1355-62.

13- Leivas A, Jiménez W, Bruix J, Boix L, Bosch J, Arroyo V, et al. Gene expression of endothelin I and ETA and ETB receptors in human cirrhosis: relationship with hepatic hemodynamics hormonal laboratory and liver unit. J Vasc Res 1998; 35: 186-93.

14- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease. Chest 2000; 118: 615-24.

15- De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15(4): 412-6.

16- Xi-Xian Yao, Shu-Lin Jiang, Dong-Mei Yao. Current research of hepatic cirrhosis in China. World J Gastroenterol 2005; 11(5): 617-22.

17- Helmy A. Responses to endothelin I in patients with advanced cirrhosis before and after liver transplantation. Gut 2004; 53: 470-1.

18- Sibinović SR, Nagorni A, Raičević R, Brzački V, Stojanović M, Stojanov DB, et al. Hepatorenal syndrome pathophysiological, clinical and treatment considerations. Acta Fac Med Naiss 2004; 21(1): 9-14.

19- Dinh-Xuan AT, Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: no way out. Eur Resp J 2004; 23:661-2.

20- King AJ, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Brenner BM. Systemic hemodynamic effects of endothelin in rats. Heart Circ Physiol 1990; 258: H787-H792.

21- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Int Med 1995; 22(7): 521-9.

22- Aladag M, Gurakar A, Nizami I, Dahr AS, Wright H, Sebastian A, et al. Postoperative pulmonary complications among cirrhotic individuals. Turk J Gastroenterol 2004; 15(4): 207-12.

23- Gins P, Sal J, Jimnez W, Inglada L, Navasa M, Clria J, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993; 105(1): 229-36.

24- Beatriz L, Lima G, Alex VC, Pazin-filho A, Whemberton M, Jose AB, et al. Frequency, clinical characteristics and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79: 42-8.

25- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, Fallon MB. Pulmonary–hepatic vascular disorders (PHD). Eur Resp J 2004; 24: 861-80.