

ПОРЕМЕЋАЈ ДИФУЗИЈЕ ГАСОВА У ПЛУЋИМА У ЦИРОЗИ ЈЕТРЕ

Ђорђе ЂУЛАФИЋ¹, Мирјана ПЕРИШИЋ¹, Предраг РЕБИЋ²

1. Институт за дигестивне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије

КРАТАК САДРЖАЈ: Патогенетски механизми за смањење дифузионог капацитета гасова у плућима у току хроничних обољења јетре су вишеструки, укључујући вентилационо-перфузиони дисбаланс у плућима, дифузне интерстицијумске болести плућа и редуковано транзитно време еритроцита у хиперперфундованим подручјима плућа. У нашој студији мерили смо колико неадекватна перфузија плућа и интрапулмонална васкуларна дилатација утичу на настанак поремећаја дифузије гасова у плућима у цирозисаној јетри. Испитивано је 50 болесника с цирозом јетре у периоду 1997-2000. године. У одређивању степена инсуфицијенције јетре користили смо опште прихваћену Чајлдову (*Child*) класификацију у три стадијума (A, B и C). Тестови функције плућа су обухватили анализу респирационих гасова у артеријској крви, тестове вентилације плућа и мерење параметара дифузије гасова у плућима. Трансфер-фактор гасова у плућима (TL_{CO}) био је снижен код 27 (54 посто) болесника, а такође снижен коефицијент трансфер-фактора плућа (K_{CO}) код 33 (66 посто) болесника. Рестрикционе вентилационе сметње у плућима откривене су код 14 (28 посто) болесника. Смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид је веома чест функционални поремећај у цирозисаној јетри. Диспропорционо више снижен трансфер-фактор плућа у односу на рестриктивне вентилационе поремећаје указује да је поремећај дифузије гасова у плућима превасходно условљен неадекватном перфузијом плућа.

Кључне речи: цироза јетре, трансфер-фактор плућа, поремећај дифузије гасова у плућима. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Не постоји јединствено мишљење о патогенези и инциденцији поремећаја дифузије гасова у плућима у обољењима јетре. Сматра се да су механизми патогенезе одговорни за смањен дифузиони капацитет плућа у хроничним обољењима јетре вишеструки, укључујући вентилационо-перфузиони дисбаланс, дифузне болести интерстицијума плућа и редуковано транзитно време еритроцита у капиларима хиперперфундованих подручја плућа [1].

Значај поремећене дифузије гасова у настанку хипоксемије код болесника с хроничним обољењем јетре први су истакли Ђеновези (*Genovesi*) и сарадници 1976. године [2]. Функционим тестовима плућа регистровани су нормалне волумене плућа, знатну редукацију дифузионог капацитета плућа за угљен-моноксид, хипоксемију ($PaO_2 = 6,5 \text{ kPa}$) и фракцију десно-левог шанга крви од 33 посто минутног волумена срца (процењена методом удисања чистог кисеоника). У приказаном случају ови аутори су указали на дискрепанцију између величине фракције шанга крви и степена хипоксемије, што објашњавају порастом дифузије молекула кисеоника у дилатисаним крвним судовима плућа током удисања чистог кисеоника.

У новијим студијама, у којима је проучаван одговор на удисање чистог кисеоника, код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом потврђена су првобитна схватања Ђеновезија и сарадника, а описана појава је названа "дифузионо-перфузиони дефект" или "алвеолно-капиларни дисеквилибријум кисеоника" [3].

У нормалним плућима ваздух је одвојен од еритроцита низом мембрана укупне дебљине мање од 1 μm . Транзитно време еритроцита при проласку кроз

сегмент капилара крвотока плућа током мировања приближно износи 0,7-0,9 секунди. Еритроцити уз зид крвног суда, близу мембране алвеола, брзо се сатуришу кисеоником током дифузије, за разлику од еритроцита у средишту крвног суда, који примају кисеоник спорије. Уколико су капиларни крвни судови дилатисани ова разлика у сатурацији еритроцита кисеоником постаје знатно израженија. Удисањем стопроцентног кисеоника парцијални притисак кисеоника у алвеолама постаје висок и достиже приближно 88 kPa . Високом концентрацијом инхалисаног кисеоника успоставља се адекватна дифузија молекула кисеоника кроз дилатисане плућне крвне судове, што доводи до боље оксигенације хемоглобина и пораста парцијалног притиска кисеоника у крви [4] (Схема 1).

ЦИЉ РАДА

У нашој студији желели смо да испитамо колико неадекватна перфузија плућа и дилатација крвних су-

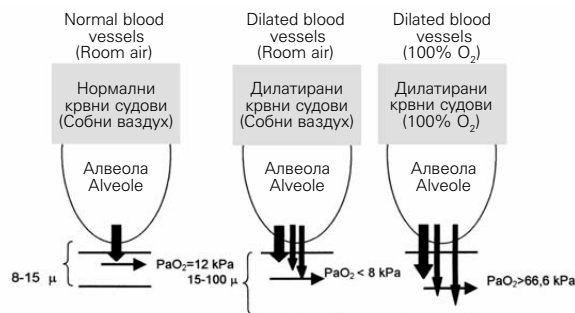


СХЕМА 1. Дилатација крвних судова у плућима у хепатопулмоналном синдрому

SCHEME 1. Intrapulmonary vascular dilatation in hepatopulmonary syndrome

дова у плућима утичу на појаву поремећаја дифузије гасова у плућима код болесника с цирозом јетре. Један од циљева наше студије био је и откривање корелационих односа између поремећаја дифузије гасова у плућима и степена инсуфицијенције јетре, одређене Чајлдовом класификацијом.

МЕТОД РАДА

У студији спроведеној у периоду 1997-2000. године обухваћено је 50 болесника с цирозом јетре, који су испитивани и лечени на Клиници за хепатологију и гастроентерологију Клиничког центра Србије у Београду. Предуслов овог испитивања био је да је цироза јетре болесницима дијагностикована као основна болест.

Најпре су извршена функциона и морфолошка испитивања јетре, заснована на подацима добијеним анамнезом, физикалним прегледом болесника, лабораторијским тестовима и хистопатолошком дијагностиком. Функциона испитивања обухватила су тестове интегритета хепатоцита, тестове билијарне екскреције и синтетских капацитета јетре, и специфичне (етиолошке) тестове. Биопсија јетре је изведена пункцијом помоћу Менгинијеве (*Menghini*) игле, промера 1,4 mm. У одређивању степена инсуфицијенције јетре користили смо опште прихваћену Чајлдову (*Child*) класификацију у три стадијума, А, В и С.

Узимање узорака артеријске крви за анализу гасова (уређајем *Blood Gas Manager 1312, Instrumental Laboratories*) чинили смо у лежећем положају и у седећем положају болесника, у оба положаја током удисања собног ваздуха и после 15 минута удисања хипероксичне смесе. Предвиђене притиске кисеоника у узорку артеријске крви (P_{aO_2}) израчунавали смо помоћу Сорбинијевог обрасца ($P_{aO_2} = 103,5 \pm 0,42 \times$ године старости) [5].

Алвеолно-артеријски градијент кисеоника израчунавали смо на основу обрасца: $P_{aO_2} = (713) P_{iO_2} - PaCO_2/R$ (0,8), при чему је P_{aO_2} алвеолно-артеријски градијент, P_{iO_2} парцијални притисак удисаног кисеоника. За горњу границу нормалног опсега узели смо притисак 2,67 kPa [6].

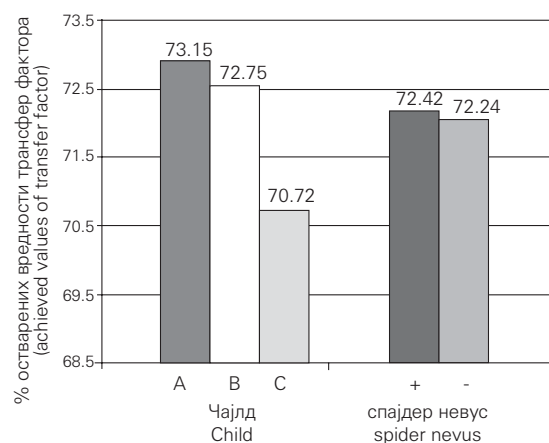
Тестовима плућне функције мерили смо трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) и коефицијент трансфер-фактора (K_{CO}), као показатеље стања алвеолно-капиларне дифузије гасова у плућима. Параметре дифузије гасова у плућима мерили смо угљен-моноксидом, методом једног удаха (уређај *Transferscreen II, Jagger*). Доњу границу нормалног опсега за трансфер-фактор детерминисали смо математичким путем, тако што смо од предвиђеног TL_{CO} одузели 1,64 стандардну девијацију (SD за мушкарце 1,41, SD за жене 1,17).

Предвиђен TL_{CO} рачунали смо на основу стандарда усвојених 1993. године (предвиђени TL_{CO} : за мушкарце = $11,11 \times$ висина тела у метрима - 0,066 \times године старости - 6,03; за жене = $8,18 \times$ висина тела у метрима - 0,049 \times године старости - 2,74) [7].

Спирометријом смо испитивали статичке волумене и капацитете плућа (витални капацитет, форсирани витални капацитет и форсирани експиријумски волумен у првом секунду) (уређај *Pneumoscreen II, Jagger*).

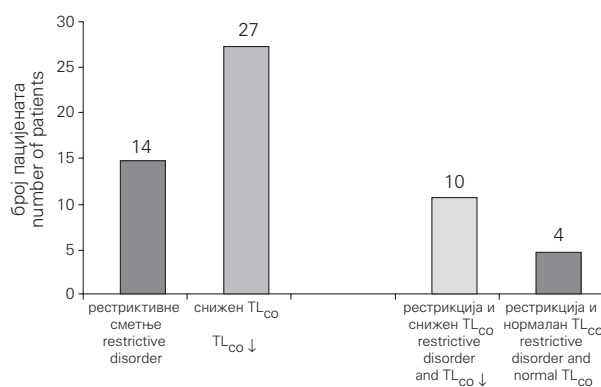
Телесном плетисмографијом мерили смо тотални капацитет плућа, тораксни гасни волумен, резидуални волумен и отпоре струјању ваздуха у дисајним путевима (уређај *Bodyscreen II, Jagger*).

Рестрикционе сметње вентилације плућа дефинисали смо на основу спирометријских параметара: VC, Тифноов индекс ($100 \times FEV_1/VC$), и TLC_{CO} . Доња граница нормалног опсега детерминисана је као предвиђена величина, умањена за 1,64 стандардне девијације (мушкарци: SD за FVC = 0,61, SD за TLC = 0,70 и за *Tiffeneau* SD = 7,17; жене: SD за FVC = 0,43, SD за TLC = 0,60 и за тест Тифноа SD = 6,51) [8].



ГРАФИКОН 1. Трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) у подгрупама болесника

GRAPH 1. Transfer factor (TL_{CO}) in groups of patients



ГРАФИКОН 2. Однос дифузионих и рестрикционих поремећаја у плућима

GRAPH 2. Relationship between diffusion and restrictive disorders of the lung

РЕЗУЛТАТИ

Трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) је био снижен код 27 (54 посто) болесника, а коефицијент трансфер-фактора (K_{CO}) такође снижен код 33 (66 посто) болесника.

У групи А (по Чајлду) ($n = 16$) аритметичка средина TL_{CO} је била 7,27 (73 посто), у групи В ($n = 20$) 6,98 (73 посто), а у групи С ($n = 14$) 6,65 (71 посто) (Графикон 1). Упоређењем резултата група А, В и С помоћу те-теста доказали смо да разлике у појави снижених трансфер-фактора између групе С и група А и В нису статистички значајне ($p = 0,74$ и $p = 0,75$). У групи болесника са спајдер-невусима ($n = 19$) аритметичка средина TL_{CO} је била 7,24 (72 посто), док је у групи без спајдер-невуса ($n = 31$) 6,86 (72 посто). Резултат те-теста показао је да разлика између ове две групе није статистички значајна ($p = 0,52$).

Рестрикционе вентилационе сметње у плућима су откривене код укупно 14 (28 посто) болесника (Графикон 2), а снижен трансфер-фактор (TL_{CO}) код 27 (54 посто) болесника.

Код десет болесника с рестрикционим вентилационим сметњама у плућима (20 посто) истовремено је био снижен трансфер-фактор плућа и снижен коефицијент трансфер-фактора. Изоловане рестрикционе

вентилационе сметње с нормалним трансфер-фактором и коефицијентом трансфер-фактора биле су код четири (8 посто) болесника.

Поређењем резултата групе болесника с рестрикционим вентилационим сметњама у плућима и групе са сниженим трансфер-фактором статистички (тест хи-квадрат) смо доказали значајно већу инциденцију поремећаја дифузије гасова у плућима у односу на рестрикционе сметње ($p = 0,0082$).

Повећан алвеолно-артеријски градијент (преко $2,67 \text{ kPa}$) у лежећем положају болесника био је код 29 (58 посто) болесника, а у седећем положају код 24 (48 посто).

Повећан алвеолно-артеријски градијент и нормалан трансфер-фактор је био код 11 болесника, а повећан алвеолно-артеријски градијент али смањен трансфер-фактор код 14 (тест хи-квадрат је показао да разлика између повећаног алвеолно-артеријског градијента и поремећаја дифузије гасова у плућима није статистички значајна: $p = 0,62$).

ДИСКУСИЈА

Нема јединственог мишљења о инциденцији поремећаја дифузије гасова у плућима у обољењима јетре.

Робин и сарадници [9] 1982. године налазе патолошку дифузију код само 20 посто болесника с цирозом јетре и сматрају да је поремећај дифузије изазван редукованим транзитним временом еритроцита у хиперперфундованим подручјима плућа.

Мелот и сарадници [10] 1989. године објављују студију у којој нити код једног болесника с цирозом јетре и хипоксемијом ($PaO_2 = 9,2 \text{ kPa}$) није био снижен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид. Насупрот овом саопштењу, Едел (*Edell*) и сарадници [11] су описали снижен дифузиони капацитет код 60 посто болесника с цирозом јетре и сугерисали да се компонента патолошке дифузије гасова у плућима мора сматрати као додатни патогенезни фактор у настанку хипоксемије. Хурани (*Hourani*) и сарадници [1] уочавају да је код 116 болесника, предвиђених за трансплантацију јетре, најчешћи функциони поремећај био смањен дифузиони капацитет, који је доказан код 60 (52 посто) болесника. Кровка (*Krowka*) и сарадници [12] 1992. године саопштавају резултате проспективне студије којом је обухваћено 95 болесника с цирозом јетре, укључених у трансплантациони програм Клинике Мејо. Код болесника с цирозом јетре у стадијуму С (по Чајлду) дифузиони капацитет је био снижен. Управо код ових болесника после трансплантације јетре настало је драматично побољшање дифузионог капацитета у плућима.

У нашој студији снижен трансфер-фактор је био код 27 (54 посто) болесника, а снижен коефицијент трансфер-фактора код 33 (66 посто). Висока инциденција поремећаја дифузије гасова у плућима у складу је с налазима Хуранија и сарадника из 1991. године и Кровке и сарадника из 1992. године. На основу тога можемо закључити да је смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид веома чест поремећај функције плућа код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом.

Поређењем резултата група А, В и С (по Чајлду) доказали смо да разлика у појави сниженог трансфер-фактора између групе С и група А и В није статистички значајна, што указује да степен инсуфицијенције јетре, одређен по Чајлдовој класификацији, не корелише са сниженим дифузионим капацитетом.

Више аутора истиче да је код болесника с кутаним спајдер-невусима већа системска и плућна вазодилатација, с израженијим поремећајима оксигенације, што сугерише да су кутани спајдер-невуси важан клинички знак интрапулмоналне васкуларне дилатације [13, 14].

У нашој студији у групи болесника са спајдер-невусима ($n = 19$) аритметичка средина TL_{CO} је износила 7,24 (72 посто), док је у групи без спајдер-невуса била 6,86 (72 посто). Разлика између ове две групе није била статистички значајна, што указује да не постоји корелација између кутаних спајдер-невуса, као клиничке манифестације, и сниженог дифузионог капацитета плућа.

У неколико студија је описан различит степен рестрикционих вентилационих поремећаја, с диспропорционо већом редукацијом TL_{CO} [1, 15, 16].

У нашој студији трансфер-фактор је био снижен код 27 (54 посто) болесника, а с рестрикционим вентилационим поремећајима било је 14 (28 посто) болесника. Истовремено снижен трансфер-фактор и рестрикциони вентилациони поремећаји дијагностиковани су код 10 (20 посто) болесника, док су код четири (8 посто) болесника откривени изоловани рестрикциони вентилациони поремећаји с нормалним трансфер-фактором плућа.

Поређењем групе болесника с рестрикционим вентилационим поремећајим и групе са сниженим трансфер-фактором, статистички смо доказали значајно већу разлику у поремећају дифузије гасова у плућима у односу на рестрикционе поремећаје, што је у складу с претходним саопштењима.

Хурани и сарадници су 1991. године описали да је у групи од 116 болесника с цирозом јетре код 15 посто дијагностиковано изоловано снижен дифузиони капацитет плућа. Аутори сматрају да овај изоловано снижен капацитет може бити последица плућних спајдера или интрапулмоналне васкуларне дилатације. Повећан волумен плазме у капиларима и дилатација капилара у алвеолама доводе до повећања дистанције за дифузију гасова, што представља основни механизам поремећаја трансфера угљен-моноксида и кисеоника у обољењима јетре. Смањен дифузиони капацитет плућа код нормално оксигенисаних особа такође се може објаснити и интрапулмоналном васкуларном дилатацијом, односно супклиничким интрапулмоналним венско-артеријским шантовима. Значајно је да код 40 посто болесника из ове студије, код којих су постојали поремећаји дифузије гасова у плућима, није дијагностикован повећан алвеолно-артеријски градијент кисеоника. Резултати указују да TL_{CO} може бити сензитивнији индикатор дилатације крвних судова у плућима него повећан алвеолно-артеријски градијент кисеоника [1].

DIFFUSION DISORDER IN LIVER CIRRHOSIS

DJ.TSHULAFITSH¹, M.PERISHITSH¹, P.REBITSH²

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

There is no consensus on the pathogenesis and incidence of diffusion disorder in chronic liver diseases. It is supposed that the pathogenic mechanisms responsible for the reduction of diffusion capacity in liver diseases are multifactorial, including: ventilation-perfusion mismatching, diffuse interstitial pulmonary diseases and reduced transitory time in hyperperfused lung areas [1]. The increase of diffusion of oxygen molecules within dilated blood vessels during the inspiration of 100% O₂ in patients with liver cirrhosis is called "diffusion-perfusion defect" or "alveolar-capillary oxygen disequilibrium" [3].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to determine how the inadequate pulmonary perfusion and intrapulmonary vascular dilatation affect the diffusion disorder in liver cirrhosis. One of the aims was to establish the correlative relations between diffusion disorder and cirrhosis grade according to Child classification.

METHOD

The study was performed over the period 1997-2000, including 50 patients with liver cirrhosis. They were diagnosed and treated at the Department of Hepatology and Gastroenterology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. Functional and morphological studies were based on the laboratory tests of liver function and histopathologic findings. The grade of liver insufficiency (A, B or C) was determined according to Child-Pugh score. The alveolar-arterial gradient was calculated from the gas analysis in the arterial blood, in supine and sitting position, in conditions of room air breathing and 100% oxygen. Diffusion parameters were measured by method of single inspiration of carbon monoxide. Spirometry and body plethysmography were used for determination of ventilatory disorders.

RESULTS

The reduced transfer factor (TLco) was recorded in 27 (54%) patients, while reduced transfer coefficient (Kco) was found in 33 (66%) patients. The mean TLco value was 7.27 (73%) in Child group A (n = 16); 6.98 (73%) in Child B group (n = 20); 6.65 (71%) in Child C group (n = 14). The comparison of these values in Child A, B and C groups by t-test showed no statistically significant difference (p > 0.05). The mean value of TLco was 7.24 (73%) in patients with spider naevi (n = 19), and 6.86 (72%) in patients without spiders (n = 31), without statistically significant difference among these mean values (t-test, p = 0.52). The restrictive ventilation disorders were present in 14 (28%) patients, while the reduced transfer factor was found in 27 (54%) patients. The incidences of restrictive ventilatory disorders and reduced transfer factor were

compared (x²-test). The incidence of TLco, decrease was more significant than the incidence of restrictive disorders (p = 0.0082). The elevated alveolar-arterial gradient was present in 29 (58%) patients. No significant difference was found between alveolar-arterial gradient and diffusion disorders (x²-test, p = 0.62).

DISCUSSION

There is no consensus on the incidence of diffusion disorder in chronic liver diseases. Robin et al. 1982 reported that only 20% of patients with liver cirrhosis had pathological diffusion, presuming that it was induced by reduction of transit time in hyperperfused lung regions [8]. Hourani et al. 1991 reported that the most frequent functional disorder was TLco decrease (52%) in the group of 116 patients planned for liver transplantation [1]. Krowka et al. 1992 found the lowest values of diffusion capacity in patients with Child C grade of liver cirrhosis [11]. Our results confirm the high incidence (54%) of diffusion disorder in liver cirrhosis, but the grade of liver insufficiency (Child score) does not correlate with the reduction of diffusion capacity.

Several studies have reported various degrees of restrictive ventilatory disorders, with disproportionately higher reduction of TLco [1, 14, 15]. Our results confirm the higher incidence of diffusion disorder compared to restrictive disorders. Recent studies report that the isolated reduction of TLco is caused mainly by the intrapulmonary vascular dilatation, but the other factors also play the role (diffuse interstitial lung diseases without restrictive disorders in early stages, the passage through nonventilated alveoli, i.e. ventilatory perfusion mismatching and/or the other pulmonary vascular diseases) [16].

CONCLUSION

The impairment of diffusion capacity is a very common functional disorder in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Disproportionately, higher reduction of the transfer factor compared to restrictive ventilatory disorder, suggests that diffusion disorder is primarily induced by inadequate pulmonary perfusion. The isolated reduction of the transfer factor cannot be only explained in each case by intrapulmonary vascular dilatation.

Key words: Lung transfer factor, liver cirrhosis. (SRP ARH CELOK LEK).

ĐORĐE ĆULAFIĆ

11 000 Beograd, Mirijevski venac 49

Tel.: 011/3428020

e-mail: dculafic@Eunet.yu

Кровка (*Krowka*) и Кортезе (*Cortese*) [17] 1994. године наводе да у настанку изоловано смањеног TL_{CO} , осим дилатације крвних судова у плућима, учествују и други патогенезни механизми, као што су дифузне болести интерстицијума плућа, које у раној фази не доводе до рестрикционих поремећаја, затим проток крви кроз невентилисане алвеоле, односно вентилационо-перфузиони дисбаланс и/или друге плућне васкуларне болести.

У нашој студији изоловано снижен TL_{CO} је дијагностикован код 17 (34 посто) болесника, повишен алвеолно-артеријски градијент с нормалним трансфер-фактором код 11, док је повишен алвеолно-артеријски градијент и снижен трансфер фактор дијагностикован код 14 болесника. Поређењем резултата ове две групе разлика није била статистички значајна, што указује да се изоловано снижен TL_{CO} не може објаснити само дилатацијом крвних судова у плућима.

ЗАКЉУЧАК

Смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид веома је чест поремећај функције плућа код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом. Диспропорционо више снижен трансфер-фактор у односу на рестрикционе поремећаје вентилације плућа указује да је поремећај дифузије гасова у плућима превасходно условљен неадекватном перфузијом плућа. Изоловано снижен трансфер-фактор не може се објаснити у сваком поједином случају само дилатацијом крвних судова у плућима.

ЛИТЕРАТУРА:

- Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-70.
- Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radio nuclide method to evaluate hypoxaemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:59-65.
- Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Seminars Liver Dis* 1993;4:414-22.
- Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxaemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clinic Proc* 1987;62:164-73.
- Sorbini CA, Grassi V, Salinas E, Muiesan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968;25:3-13.
- Pack AI, Fishman A. Overall gas exchange including venous admixture. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill 1980;1778-85.
- Cotes JE. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Europ Respir J* 1993;6:5-40.
- Quanjer PH. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Europ Resp J* 1993;6:5-40.
- Robin ED, Horn B, Goris ML. Detection, quantitation, and pathophysiology of lung "spiders". *Chest* 1982;81:357-63.
- Melot C, Naeije R, Dechamps P, Hallemans R, Lejune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxaemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:632-40.
- Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxaemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1631-5.
- Krowka MJ, Dickson ER, Wiesner RH, Krom RA, Atkinson B, Cortese DA. A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation. *Chest* 1992;102:1161-6.
- Andrivet P, Candranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. *Chest* 1993;103:500-7.
- Mal H, Brugiere O, Durand F, Fartoukh M, Cohen-Solal A, Fournier M. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatology* 1999;31:360-4.
- Berkowitz KA, Butensky MS, Smith RL. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:905-7.
- Chao Y, Wang SS, Lee SD, Shiao GM, Chang HI, Chang SC. Effects of large volume paracentesis on pulmonary function in patients with cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol* 1994;20:101-5.
- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-37.

Рукопис је достављен уреднишћу 19. III 2001. године