

Portopulmoner Hipertansiyon

Canan Alataş Alkım¹

ÖZET:

Portopulmoner hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon portal hipertansiyonun seyrek görülen akciğer komplikasyonlarından birisidir. Portopulmoner hipertansiyon pulmoner dolaşımdaki vazokonstriksiyona bağlı pulmoner arter basıncının yükselerek sağ ventrikül işlevlerinin bozulması durumudur. Patogenezinde portosistemik şantlarla akciğer dolaşımına ulaşan, karaciğer tarafından yıkılamayan vazokonstriktörler suçlanmaktadır. Başlangıç belirtisi efor dispnesi ve halsizliktir. Semptomu olan ve karaciğer transplantasyon adayları portopulmoner hipertansiyon açısından taranmalıdır. Tarama testi olarak transtorasik ekokardiyografi kullanılır. Bu testte sağ ventrikül sistolik basıncı yüksek olanlara mutlaka sağ ventrikül kateterizasyonu yapılmaz. Tedavisinde spesifik olarak vazodilatatör olan nitrik oksit, prostasiklinler, endotelin-1 reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Vazodilatatör tedaviye yanıt verenlere karaciğer nakli başarıyla yapılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer nakli, portal hipertansiyon, portopulmoner hipertansiyon, siroz

ABSTRACT:

Portopulmonary hypertension

Portopulmonary hypertension is one of the rare pulmonary complications of portal hypertension. Portopulmonary hypertension, is the right ventricular dysfunction caused by increased pulmonary artery pressure which developed due to the pulmonary vascular vasoconstriction. Vasoconstrictors, that cannot be broken-down by the liver and reach to the pulmonary circulation with portosystemic collaterals were blamed for the pathogenesis. First signs were exertional dyspnea and fatigue. Patients with symptoms and liver transplantation candidates must be screened for portopulmonary hypertension. Transthoracic echocardiography is used as the screening test. If right ventricular systolic pressure was high at this test, right ventricular catheterization must be done. Specific vasodilator agents nitric oxide, prostacyclins, endothelin-1 receptor antagonists and phosphodiesterase inhibitors are used for the treatment. Liver transplantation can be done successfully to those who responds the vasodilator therapy.

Key words: Liver transplantation, portal hypertension, portopulmonary hypertension, cirrhosis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(4):257-63



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Canan Alataş Alkım,
Nişantaşı İhlamur Yolu 51/1 Ünsal-Karahan
Sitesi C Blok Daire: 49, Teşvikiye Şişli,
İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-533-640-7076

E-posta / E-mail:
alkimca@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
22 Aralık 2014 / December 22, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
22 Aralık 2014 / December 22, 2014

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalarının hipoksisi ve solunum sorunları ile sık karşılaşmaktadır. Karaciğer hastalığına spesifik 3 tane akciğer komplikasyonu tanımlanmıştır: hepatik hidrotorax, hepatopulmoner sendrom ve portopulmoner hipertansiyon (POPH). Bu üç hastalık için portal hipertansiyonun gelişmiş olması gereklidir. Hepatopulmoner sendrom akciğerdeki vazodilatasyon ve açılan arteriovenöz şantlara bağlı oksijenizasyonun bozulmasıdır. Hepatik hidrotoraks ise portal hipertansiyonlu hastada asite benzer özellikte plörezi oluşmasıdır (1).

Portopulmoner Hipertansiyon Nedir?

POPH, portal hipertansiyon olan hastada pulmoner arter hipertansiyonun (PAH) gelişmesidir. POPH oluşması için siroz olması gerekli değildir, portal hipertansiyon gelişen sirozlarda yada siroz olmayan portal hipertansiyon olgularında POPH gelişebilir. POPH, pulmoner dolaşımdaki vazokonstriksiyona bağlı pulmoner arter basıncının yükselerek sağ ventrikül işlevlerinin bozulması durumudur.

POPH eskiden sekonder PAH içinde sınıflandırılırdı, Dünya Sağlık Örgütü, pulmoner hipertansiyonu mekanizmalarına göre 5 ana gruba ayırmıştır (Dana

Point 2008) (2). POPH ve idiopatik pulmoner arter hipertansiyonunun da (İPAH) içinde olduğu grup 1 (prekapiller pulmoner arteriopati) içinde yer alır. Diğer grup 1 PAH nedenleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Grup 1 pulmoner arter hipertansiyonu nedenleri

İdiopatik PAH (sporadik, herediter)
İlaçlar ve toksinler
Bağ dokusu hastalıkları
HIV enfeksiyonu
Schistosomiasis
Konjenital kalp hastalığı
Kronik hemolitik anemi
Yenidoğanın persiste eden PAH
Pulmoner veno-okluziv hastalık
Pulmoner kapiller hemanjiomatozis

PAH:Pulmoner arter hipertansiyonu

Epidemiyoloji

Araştırmalarda farklı rakamlar bildirilse de portal hipertansiyonu olan olguların %1-2'sinde, karaciğer transplantasyonu için bekleyen hastaların %5-10'unda POPH saptanmaktadır (3). PAH olgularının %10'u POPH'dur. Portal hipertansiyonun tanısından ortalama 4-7 yıl sonra POPH saptanmaktadır. İPAH'da hastalık 3-4. dekatta ortaya çıkarken POPH genellikle yaşamın 5. dekatında presente olur (4). Çok merkezli bir çalışmada kadın ve alтта yatan otoimmün hepatit POPH ile ilişkili bulunurken, Hepatit C ile ise ters ilişki saptanmıştır. Portal hipertansiyonun yada sirozun ciddiyeti ile POPH'un ciddiyeti arasında ilişki yoktur. Model of End-stage Liver Disease (MELD) ve Child-Pugh skoru ile POPH varlığı ilişkisizdir (5). Çin'den yapılan klinik bir çalışmada ise yaş, cinsiyet, Child-Pugh POPH ile ilişkisiz bulunurken, viral hepatit özellikle hepatit C, portal ven trombozu ve düşük hemoglobün ile POPH riskinin arttığı bulunmuştur (6).

Patofizyoloji

POPH'un patofizyolojisi seyrek görülmesi ve hayvan modelinin olmaması nedeniyle tam olarak anlaşılamamıştır. En çok kabul edilen hipotez portosistemik kolleteraller ve şantlarla akciğer dolaşımına vazoaaktif vazokonstriktif maddelerin geçmesidir. Talwalkar ve ark.nın (7) çalışmasında portosistemik

şantlar ve hepatofugal portal akımın POPH ile güçlü ilişkili bulunması bu hipotezi desteklemektedir. Bu vazokonstriktif mediatörlerin içinde serotonin ve endotelin-1 çok önemlidir. Diğer mediatörler arasında interlökin-1, glukagon, sekretin, tromboksan B2, vazoaaktif intestinal peptid yer almaktadır (1,3,8).

İkinci mekanizma venöz tromboembolizmdir. Portal sistemdeki trombusların şantlar aracılığıyla akciğer dolaşımına geçip PAH'a neden olabileceği ileri sürülmüştür. Her ne kadar POPH'daki trombusların in situ trombus olduğu düşünülse de (1,3,4).

Ayrıca, portal hipertansiyon ve sirozdaki hiperdinamik dolaşımın akciğer dolaşımına fazla kan akımına yol açması da PAH oluşmasına katkıda bulunabilir (1,9). POPH'lu hastaların dolaşımında, interlökin-6, interlökin-1B, tumor nekrozis faktör alfa gibi bazı sitokinler yüksek bulunmuştur. Bu sitokinlerin POPH patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (10).

Son zamanlarda yayınlanan bir makalede POPH hastalarında natural killer hücrelerinde kazanılmış bir yetmezlik ya da viral bir enfeksiyonun önemli bir etyolojik faktör olabileceği düşünülmüştür (11).

Tüm bu hipotezlere rağmen, neden portal hipertansiyon/siroz olgularının küçük bir kısmında POPH geliştiği halen açıklanamamaktadır. Bu hastalarda genetik bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir. Familial ve idiopatik PAH olgularında saptanmış olan 2. kromozom üzerinde yer alan 'bone morphogenetic protein receptor type 2' geninde ve serotonin transportundaki genetik bozukluklar suçlanmış, ancak henüz ilişki kanıtlanamamıştır. Östrojen metabolizmasındaki östrojen reseptör genleri ve aromataz genlerindeki bozuklukların POPH için risk oluşturabileceği düşünülmektedir (1,12).

Patoloji

POPH'un histopatolojisi İdiopatik PAH ile benzerdir. Yukarıda sözü edilen fizyopatolojik mekanizmalarla vazodilatatör protasiklin ve nitrik oksitini yapımı azalırken vazokonstriktörler özellikle endotelin-1 artar. Bu akciğer damarlarında 'remodelling'e neden olur. Bu damarsal değişimler PAH oluşturur. Akciğer damarlarındaki medial hipertrofi erken bulgudur. Daha sonra arter duvarında muskuler 'remo-

delling' ve in situ tromboz oluşur. İki tip pulmoner arteriopati tanımlanmıştır: Birincisi, pleksojenik pulmoner arteriopatidir. Medial hipertrofi ve intimal fibrozis tüm damar duvarını tutar. İkincisi trombotik pulmoner arteriopatidir; medial hipertrofi, in situ tromboz ve ekzantrik nonlaminar intimal fibrozis ile karakterizedir (13). Sonuçta akciğer arteriollerini kalınlaştırır, ve kas dokusu geliştirirler ve PAH oluşur.

Klinik Belirtiler

POPH nonspesifik semptomlarla silik bir biçimde başlar. Dispne en çok görülen belirtidir. Başlangıçta efor dispnesi biçimindedir, hastalık ilerledikçe dinlenim dispnesi biçimine dönüşür. Yorgunluk, efor dispnesi ile birlikte başlangıç belirtilerindedir. Ayaklarda şişme ve ortopne zamanla eklenir. Semptomlar sıklıkla ilerleyicidir; göğüs ağrısı, senkop atakları ve hemoptizi POPH'un ileri evrelerinde görülebilir ve kötü prognoz belirtisi olabilirler (Tablo 2).

Tablo 2: Portopulmoner hipertansiyonun semptomları

Efor dispnesi
Yorgunluk
Dinlenim dispnesi
Ortopne
Ayaklarda şişme
Senkop atakları
Hemoptizi
Göğüs ağrısı

Fizik muayenede hastanın altta yatan portal hipertansiyon ya da siroza ait bulguların yanısıra juguler venöz dolgunluk, 2. kalp sesinde P2 vurgusunun artması, triküsbit yetmezliğine bağlı holosistolik üfürüm, karındaki asitle orantısız pretibial ödem ve sağ kalp yetmezliğinin diğer bulguları görülebilir (4,9,14).

Nasıl Tanı Konulur?

POPH tanısında kullanılan test yöntemleri Tablo 3'de görülmektedir. POPH hastalarının akciğer grafilerinde ana pulmoner arterde belirginleşme ve kardiomegali, özellikle sağ kalpte genişleme vardır. Elektrokardiyografide sağ aks deviasyonu, sağ atrial ve ventriküler genişleme ve sağ dal bloğu görülür. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinde sağ kalp boşlukları

Tablo 3: Portopulmoner hipertansiyon tanısında kullanılan tetkik yöntemleri

Elektrokardiyografi
Akciğer filmi
Kesitsel görüntüleme yöntemleri (MR, BT)
Kan gazı
Akciğer anjiyografisi
Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi
Transtoraksial ekokardiyografi (TTE)
Sağ ventrikül kateterizasyonu

MR: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi

geniş olarak saptanır. Akciğer fonksiyon testleri genellikle azalmış akciğer volümü, azalmış difüzyon kapasitesini ve normal ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bulgularını gösterir. Kan gazı incelemesinde hafif-orta hipoksemi, respiratuar alkaloz, alveoler-arterial oksijen basıncı farkında artış ve azalmış karbondioksit tansiyonu saptanır (1,4).

POPH'u taramak için en önemli tek test transtoraksial ekokardiyografidir (TTE). Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Karaciğer Derneği semptomu olan tüm karaciğer hastalarının ve karaciğer nakil adaylarının TTE ile taranmasını önermektedir. TTE ile sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP) yada pulmoner arter sistolik basıncı doppler ultrasonografi ile triküsbit yetmezliği üzerinden hesaplanır. RVSP'nin median pulmoner arter basıncı (mPAP) ile korele olduğu gösterilmiştir. RVSP'nin POPH için eşik değeri çalışmalarda farklıdır; 30-40-50 mmHg kullanan yazarlar vardır. 30 mmHg POPH'u ekarte etmek için kullanılabilir. 50 mmHg'ın üzeri ise orta-ciddi POPH'u gösterir (1,4).

POPH'un kesin tanısı sağ ventrikül kateterizasyonu ile konur. 2004 yılında Avrupa Göğüs Derneği konsensus ile POPH'un tanı kriterlerini belirlemiştir (15) (Tablo 4):

- 1- Ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP)>25 mmHg
- 2- Pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP)<15 mmHg
- 3- Pulmoner vasküler direnç (PVR)>240 dynes s/cm

Bu 3 kritere transpulmoner gradient>10 mmHg olması da eklenebilir. mPAP değeri eğer 35 mmHg'nın altında ise hafif POPH, 35-45 mmHg arasında ise orta POPH, 45 mmHg üzerinde ise ağır yada ciddi POPH denilmektedir. TTE ile semptomu olan ve karaciğer nakil adayı olan hastalar taranmalı, RVSP yüksek hastalara sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4: Portopulmoner hipertansiyon tanı kriterleri ve sınıflaması

Tanı kriterleri	Sınıflama
mPAP > 25 mmHg PCWP < 15 mmHg PVR > 240 dyn.s.cm5 Transpulmoner gradient > 10 mmHg	Hafif mPAP <35 mmHg Orta mPAP >35mmHg < 45 mmHg Ciddi mPAP > 45 mmHg
MPAP: ortalama pulmoner arter basıncı, PCWP: Pulmoner kapiller wedge (okluzyon)basıncı, PVR: Pulmoner vasküler direnç	

Neden POPH Önemli?

POPH siroz/portal hipertansiyonun seyrek görülen bir komplikasyonudur. Ancak POPH olan hastanın yaşam süresi kısalmış, tanıdan sonra sağkalım yaklaşık 6 aydır. Karaciğer transplantasyonu sonrası sağkalım POPH'lu hastada düşüktür. Karaciğer transplantasyonu sırasında perioperatif komplikasyonlar artmaktadır, intraoperatif akut sağ kalp yetmezliği ile hasta ölümü gelişebilmektedir (16).

POPH'un Doğal Seyri

POPH düşük sağkalım oranlarıyla birliktedir. Tedavi yapılmazsa 1 yıllık sağkalım %35-46 arasındadır (11). Krowka ve ark. (17) Amerika'da çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. 174 POPH hastası 1478 idiopatik/familiyal PAH hastası ile karşılaştırılmıştır. Başlangıç hemodinamik değerleri POPH'da daha iyi olmasına karşın 5 yıllık sağkalım PAH hastalarından çok daha düşük bulunmuştur (%40±6 karşılık %64±2).

Swanson ve ark. (18) (Mayo Klinik deneyimi) POPH hastalarını spesifik POPH tedavisine göre 4 gruba ayırmışlar:

- 1- hiç tedavi almayan,
- 2- sadece tıbbi tedavi alanlar,
- 3- sadece karaciğer nakli yapılanlar,
- 4- tıbbi tedavi + Karaciğer nakli yapılanlar.

Beş yıllık sağkalım 1. grupta %14, 2. grupta %45, 3. grupta %25, 4. grupta %67 olarak saptanmıştır. Karaciğer nakli yapılsa da yapılmazsa da spesifik tedavi grubunda sağkalım yüksektir. Hem nakil hem tıbbi tedavi alanlar en iyi sağkalıma sahiptirler. Bu çalışmada mortalitenin bazal hemodinamik değerler, karaciğer hastalığının tipi ve ağırlığı ile ilişkisi saptanmamıştır.

POPH ve hepatopulmoner sendrom kliniği, etyo-

patogenezi farklı iki klinik tablodur. Ancak literatürde seyrek olarak POPH ve hepatopulmoner sendromun aynı hastada aynı anda veya farklı zamanlarda görüldüğü olgu sunumları vardır (19,20).

Tedavi

POPH tedavi seçenekleri İPAH tedavilerinden yararlanılarak oluşturulmuştur. POPH düşünülen hastalarda bazal hemodinamik değerler ve POPH'un ciddiyeti sağ kalp kateterizasyonu ile belirlenmeli, hastanın efor kapasitesi değerlendirilmelidir. Tedaviye yanıtı belirlemek için bu bazal değerler kullanılacaktır. POPH tedavisinin amacı semptomatik düzelleme, yaşam kalitesini ve efor kapasitesini artırmak ve hastayı karaciğer nakline hazırlamaktır (4,21).

Genel yaklaşım: POPH hastaları venöz staz, yavaşlamış akciğer akımı, genişlemiş sağ kalp nedeniyle in situ akciğer trombozu ve tromboemboli riskine sahiptirler. Bu nedenle antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir, ancak bu hastalar karaciğer hastalığı nedeniyle kanama riskine de sahiptir. Eğer kontrendikasyon yoksa antikoagülan başlanabilir, başlanırsa hedef İNR'nin 1,5 düzeyinde olmasıdır (4).

POPH hastalarında sağ kalp yetmezliği ve buna bağlı pretibial ödem ve anazarka tarzı ödem sık görülmektedir. Bu nedenle **diüretik tedavi** temel yaklaşımlardan birisidir. Spironolakton ve furosemid kullanılabilir. Ancak kardiak out-puttaki azalma riski için hastalar yakından izlenmelidir.

Portal hipertansiyonda sık kullanılan **beta blokörler ve TİPS** (transjuguler intrahepatik portosistemik şant) POPH'da zararlı olup hastanın kötüleşmesine neden olabilir, bu nedenle dikkatli olunmalıdır.

Kalsiyum kanal blokörleri POPH'da İPAH'da olduğu kadar etkin değildir, yine de vazodilatatör

Tablo 5: POPH'un spesifik tedavisi

Nitrik oksiti artırıcılar	Prostasiklinler	Endotelin-1 antagonistleri
Nitrik oksit Sildenafil Tadalafil Riociguat	Epoprostenol İloprost Treprostinil Beraprost	Bosentan Ambrisentan

etkileri nedeniyle bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler. Ancak splanknik vazodilatasyonu artırarak efektif kan akımını azaltabilirler.

POPH'un Spesifik, Hedefe Yönelik Tedavisi

POPH'un etyopatogenezinde suçlanan vazokonstriktör maddelere yönelik tedaviler denenmektedir. Bu maddeleri antagonize edecek hedefe yönelik vazodilatör tedaviler İPAH'daki deneyimlerden yararlanılarak POPH tedavisine geçirilmiştir (Tablo 5).

Nitrik oksit: İnhaler formu kullanılırken akciğer dolaşımına selektif etkili vazodilatördür. Hemodinamik değerleri düzelttiği gösterilmiştir. Methemoglobinemi yapabilir. Dezavantajı verilebilmesi için endotrakeal intubasyon gerektirmesidir. Bu nedenle, ani akut sağ kalp yetmezliği geliştiğinde ameliyathanede ya da yoğun bakım koşullarında kullanılmaktadır (8).

Prostasiklinler

Prostasiklin analogları vazodilatör, antitrombotik ve antiproliferatif özellikleri ile PAH'un diğer tiplerinde etkindirler. İlk kez 1993 yılında Yoshida ve ark. (22) tarafından ciddi POPH hastasında İV **prostasiklin** intraoperatif ve nakil sonrası 3 gün verilerek ciddi POPH'un düzeldiği gösterilmiştir. Progresif splenomegali ve trombositopeni görülebilir; yavaş yavaş artan dozlarda ve diğer PAH'lardan daha düşük doz hedeflenirse bu yan etkilere engel olunabilir. Ayrıca flushing, baş ağrısı ve bulantı diğer yan etkileridir. Tedavide ilk seçenek gibi görünmektedirler.

Epoprostenol: Güçlü bir pulmoner ve sistemik vazodilatördür. POPH'da en iyi çalışılmış ilaçtır. PAH hastalarında sağkalımı artırdığı gösterilen ilaçtır. POPH hastalarında semptomları azalttığı, efor kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak kullanı-

mı zordur. Yarılanma ömrü kısa olduğu için intravenöz (İV) olarak santral venöz yoldan ve pompa sistemi ile kullanılmaktadır. Buna ait komplikasyonlara açıktır. Ancak etkin, orta ve ciddi POPH'da akciğer transplantasyonunun yapılmasına izin verir. Çene ağrısı, ishal, eritem, artralji ve yüksek kardiyak output'a neden olabilir (1,8). 15 hastanın yer aldığı bir olgu serisinde POPH için İV epoprostenol verilmiş, kısa ve uzun dönemde etkin olduğu görülmüştür (23).

İloprost: İV ve inhalasyon yoluyla kullanılmaktadır. İlomedin ampul adıyla ülkemizde bulunmaktadır. Etkin bir tedavidir, nakile köprü oluşturmaktadır.

Treprostinil: İV ve subkutan formu var. Remodulin adıyla bulunabilir. Yarılanma süresi daha uzun. Bu nedenle subkutan formu kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Beraprost: Oral prostasiklin olup ümit vericidir (1,3).

Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

POPH hastalarında, vazokonstriktör olan endotelin-1'in akciğer dolaşımında arttığı bilinmektedir. Oral olarak kullanılabilen endotelin reseptör antagonistleri POPH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.

Bosentan: Dual endotelin A ve B reseptörüne de etkilidir. POPH'da akciğer hemodinamisini düzeltir ve egzersis kapasitesini artırır. PAH'da ruhsatlıdır, marka ismi Tracleer'dir. Oral olarak günde 2 kez kullanılır. En çok korkulan yan etkisi hepatotoksitesidir, periferik ödem de görülebilir. Dezavantajı pahalı olmasıdır (1,8). 18 hastaya 3 yıl Bosentan tedavisi verilmiş, sağkalım oranı 1. yılda %94, 2. ve 3. yılda %89 bulunmuş, inhale İloprost ile karşılaştırılınca Bosentan'ın sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur (24).

Ambrisentan: Daha çok endotelin-1 A reseptörüne selektif reseptör antagonistidir. Oral olarak günde bir kez kullanılır. Hepatotoksisite daha az görülmektedir.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Fosfodiesteraz inhibitörleri cGMP'nin metabolizmasını engelleyerek nitrik oksitin vasküler etkilerini artırır.

Sildenafil: PAH tedavisinde ruhsatludur. POPH tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir. Oral olarak günde 3 kez kullanılır. Flushing, baş ağrısı, priapizm yan etki olarak görülür. Pahalıdır, ancak ulaşımı kolaydır. Viagra adıyla piyasada bulunabilir. Reichenberger ve ark. (25) 14 orta ağır POPH hastasına sildenafil başlamışlar, 3. ayda etkin olduğunu, ancak 1. yılında etkinin devam etmediğini görmüşler. Ciddi POPH'da kombinasyonların içinde kullanılabilir.

Tadalafil: Daha uzun etkilidir. Günde bir kez oral kullanılır. Cialis adıyla piyasada bulunabilir.

Kombinasyon tedavisi: Bosentan+sildenafil ve ambrisentan+tadalafil birlikte kullanımı ile ilgili yeni yayınlanmış olgu sunumları bulunmaktadır (26,27).

Riociguat: Soluble guanilat siklaz stimulatörüdür. Nitrik oksiti artırarak etki gösterir. Adempas adıyla piyasada bulunur. PAH tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (28). POPH için yeni bir tedavi seçeneğidir (29).

Karaciğer Transplantasyonu

POPH'un altında genellikle ciddi bir karaciğer hastalığı ve buna bağlı portal hipertansiyon vardır. Bu durumun kesin tedavisi ise karaciğer transplantasyonudur. Ancak karaciğer nakli yapılan ciddi POPH olgularında yüksek perioperatif mortalite riski ve kötü prognoz vardır. Hafif POPH mortalite ve morbiditeyi etkilememektedir. Nakil yapılan 1205 hasta PAH yönünden araştırılarak karşılaştırılmış: 3 yıllık mortalite oranı PAH olmayanda %28 iken, hafif POPH'da %33 ağır POPH'da ise %71'e yükselmektedir (30). Bu nedenle geçmişte POPH varlığı karaciğer nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilmekteydi. Ancak etkin tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınan POPH olgularında transplantasyon mümkün olmak-

tadır. Mayo klinik deneyimi (18) tek başına tedavi grubunun sağkalımının tek başına karaciğer nakli yapılan gruptan daha iyi olduğunu, ancak en iyi sağkalımın iyi tıbbi tedavi altında karaciğer nakli yapılan grupta olduğunu göstermiştir.

Karaciğer nakil listesindeki adayların sağkalımını tahmin etmek için MELD skorlama sistemi kullanılmaktadır. Ancak POPH hastalarının sağkalımını MELD değerlendirememektedir. Bu nedenle POPH hastaları MELD dışı olarak değerlendirilmeli, POPH saptandığında 22 puan verilmeli ve her 3 ayda bir değerlendirilmelidir. Karaciğer nakil adayı tüm karaciğer sirozu olguları POPH için TTE ile taranmalı, POPH düşünülen hastalara sağ ventrikül kateterizasyonu yapılmalıdır. Eğer mPAP 35 mmHg'nin altında ve PVR 400 dyn'in altında ise nakil yapılabilir. Eğer mPAP 35 mmHg-45 mmHg arasında ise hedefe yönelik tedavi başlanmalı. Hedefe yönelik tedaviler içinde birinci seçenek prostasiklinlerdir, ancak uzun süreli kullanım gerektiği için oral kullanılan preparatlar öne çıkmaktadır. Tedavi başlanan hastalar 3 ayda bir sağ ventrikül kateterizasyonu ile kontrol edilmelidir. Nakil zamanı geldiğinde operasyon sabahı sağ ventrikül kateterizasyonu tekrarlanıp mPAP 35 mm Hg altında ise nakil yapılmalı, değilse nakil ertelenmelidir mPAP 45 mmHg üzerinde ise nakil yapılması düşünülmemelidir (10,31,32).

POPH eğer vazodilatör tedaviye dirençliyse yüksek mortalite nedeniyle karaciğer nakli kontraendikedir. Kombine kalp+akciğer+karaciğer nakli veya kombine akciğer+karaciğer nakli bu hastalar için hayat kurtarıcıdır. Bu konuda olgu sunumları bildirilmektedir (33).

POPH patogenezinde vasküler 'remodelling' nedeniyle direnç artışı olduğu, basit bir vazokonstriksiyon olmadığı için uzun süreli spesifik tedavi gereklidir. Bu nedenle tedaviye nakil öncesi başlayarak intraoperatif devam edip gerekirse posttransplant dönemde de sürdürülmelidir.

Sonuç olarak POPH seyrek görülen ancak önemli bir portal hipertansiyon komplikasyonudur.

Semptomu olan tüm hastalar ve karaciğer nakil adayları bu açıdan taranmalıdır. POPH'un spesifik tedavisi son zamanlarda büyük gelişmeler göstermiştir. Vazodilatör tedavi ile karaciğer nakli başarıyla yapılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014; 59:1627-37.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (suppl): S43-S54.
3. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2013; 19(45):8252-7.
4. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgado A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 223-33.
5. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196-203.
6. Chen HS, Xing SR, Xu WG, Yang F, Qi XL, Wang LM, Yang CQ. Portopulmonary hypertension in cirrhotic patients: Prevalence, clinical features and risk factors. *Ex Ther Med* 2013; 5: 819-24.
7. Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011; 141; 1673-9.
8. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(25): 8072-81.
9. Huffmyer JL, Nemergut ED. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care* 2007; 52 (8): 1030-6.
10. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: an update. *Live Transpl* 2012; 18: 881-91.
11. Chen H, Wang F, Xiao J, Qi X, Yang F, Wang L et al. Natural killer cell-mediated immune deficiency or compromise in patients with portopulmonary hypertension. *Arch Med Sci* 2014; 10(5): 1055-6.
12. Fritz JS, Fallon MB, Kawut SM. Pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(2): 133-43.
13. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17(1): 1-15.
14. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20(42): 15499-517.
15. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders: a task force report. *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
16. Krowka MJ, Weisner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013; 59(2): 367-74.
17. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB et al. Portopulmonary hypertension, A report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141(4): 906-15.
18. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatments subgroups. *Am J Transpl* 2008; 8: 2445-53.
19. Ioachimescu OC, Mehta AC, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 1277- 80.
20. Zopey R, Susanto I, Barjaktarevic I, Wang T. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: A case series of 3 patients. *Case Rep Pulmonol* 2013;561870, 5 pages, doi: 10.1155/2013/561870.
21. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5442-60.
22. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, Ostrow DN, Ricci DR, Gent CN et al. Single lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary a comparison of two patients. *Transplantation* 1993; 55: 688-95.
23. Krowka MJ, Frantz RP, Mcgoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostaglandin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30 (8): 641-8.
24. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekeroetter E, Pletz MW et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30 (6): 1096-102.
25. Reichenberger F, Voswinkel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28 (3): 563-7.
26. Sag S, Yesilbursa D, Gullulu S. Treatment with a combination of bosentan and sildenafil allows for successful liver transplantation in a patient with portopulmonary hypertension. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 429-32.
27. Yamashita Y, Tsujino I, Sato T, Yamada A, Watanabe T, Ohira H et al. Hemodynamic effects of ambrisentan-tadalafil combination therapy on progressive portopulmonary hypertension. *World J Gastroenterol* 2014; 6(11): 825-9.
28. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2014, pii:erj00871-2014 (Epub ahead of print).
29. Saleemi S, Idrees MM. Saudi Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2014; 9(suppl 1): S42-S46.
30. Ramsay MA, Simpson BR, Nyugen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997; 3(5): 494-500.
31. Bandara M, Gordon FD, Sarwar A, Knauff ME, Pomfret EA, Freeman RB et al. Successful outcomes following living donor liver transplantation for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2010; 16: 983-9.
32. Houlihan DD, Holt A, Elliot C, Ferguson JW. Review article: liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 183-94.
33. Scouras NE, Matsusaki T, Boucek CD, Wells C, Cooper EA, Planinsic RM et al. Portopulmonary hypertension as an indication for combined heart, lung, and liver or lung and liver transplantation: literature review and case presentation. *Liver Transpl* 2011; 17: 137-43.