

# **Kronik Karaciğer Hastalığında Pulmoner Komplikasyonlar**

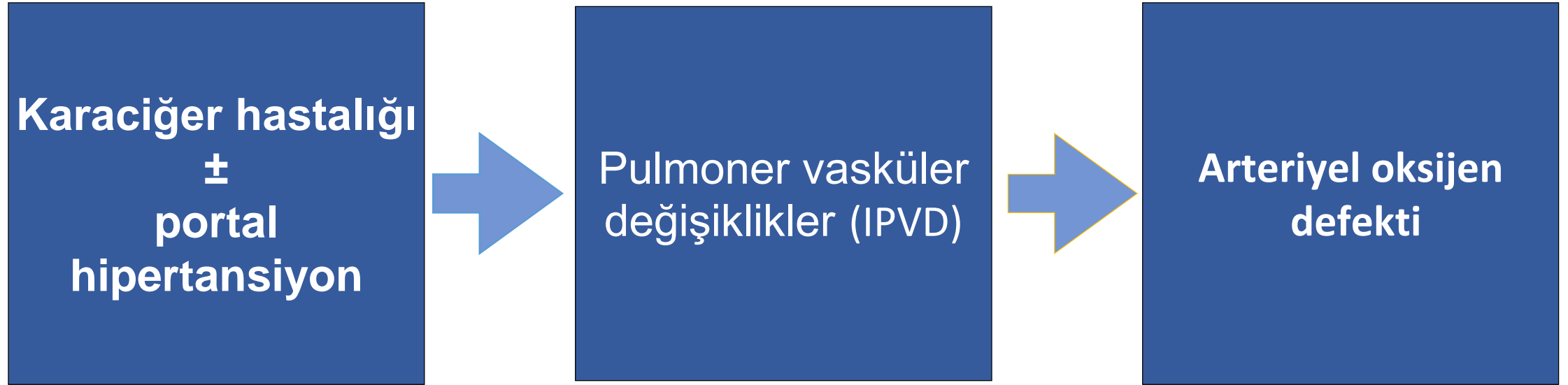
**Dr. Necla Songür**

Memorial Antalya Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Bölümü

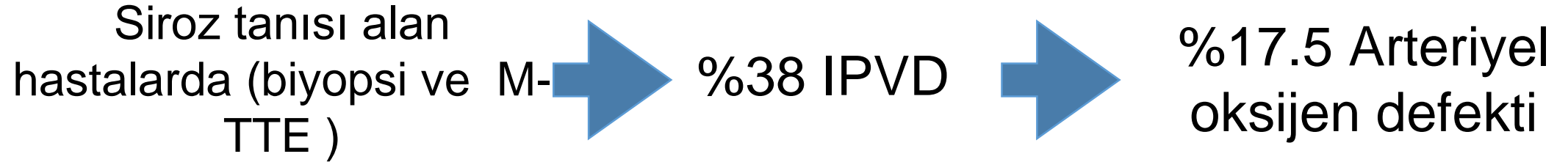
**Karaciğer fonksiyonlarında veya kan akımında değişiklik olduğunda, karaciğerde üretilen veya metabolize edilen bazı ürünler akciğerde mikrovasküler sistemi etkileyebilmektedir.**

- Hepatopulmoner Sendrom (HPS)
- Portopulmoner Hypertansiyon (PPH)
- Hepatik Hidrotoraks (HH)

# Hepatopulmoner Sendrom



Sirozlu hastalarda arteriyel oksijen defekti olmaksızın hafif düzeyde IPVD mevcut olabilir.



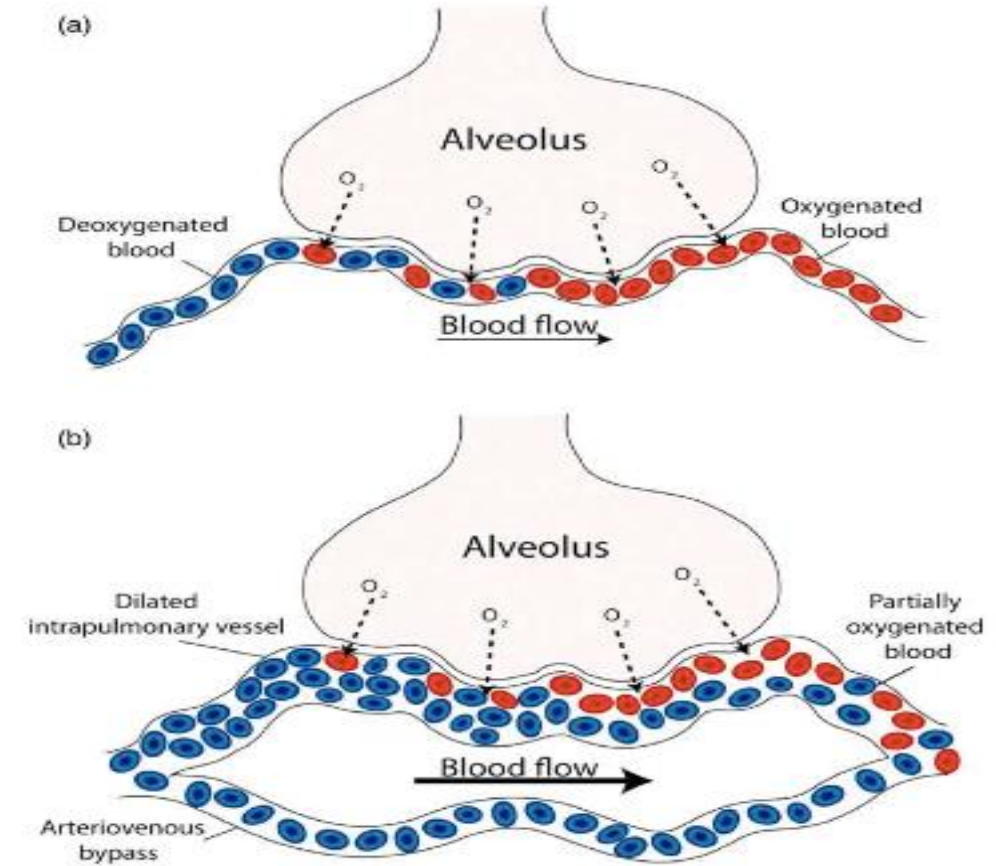
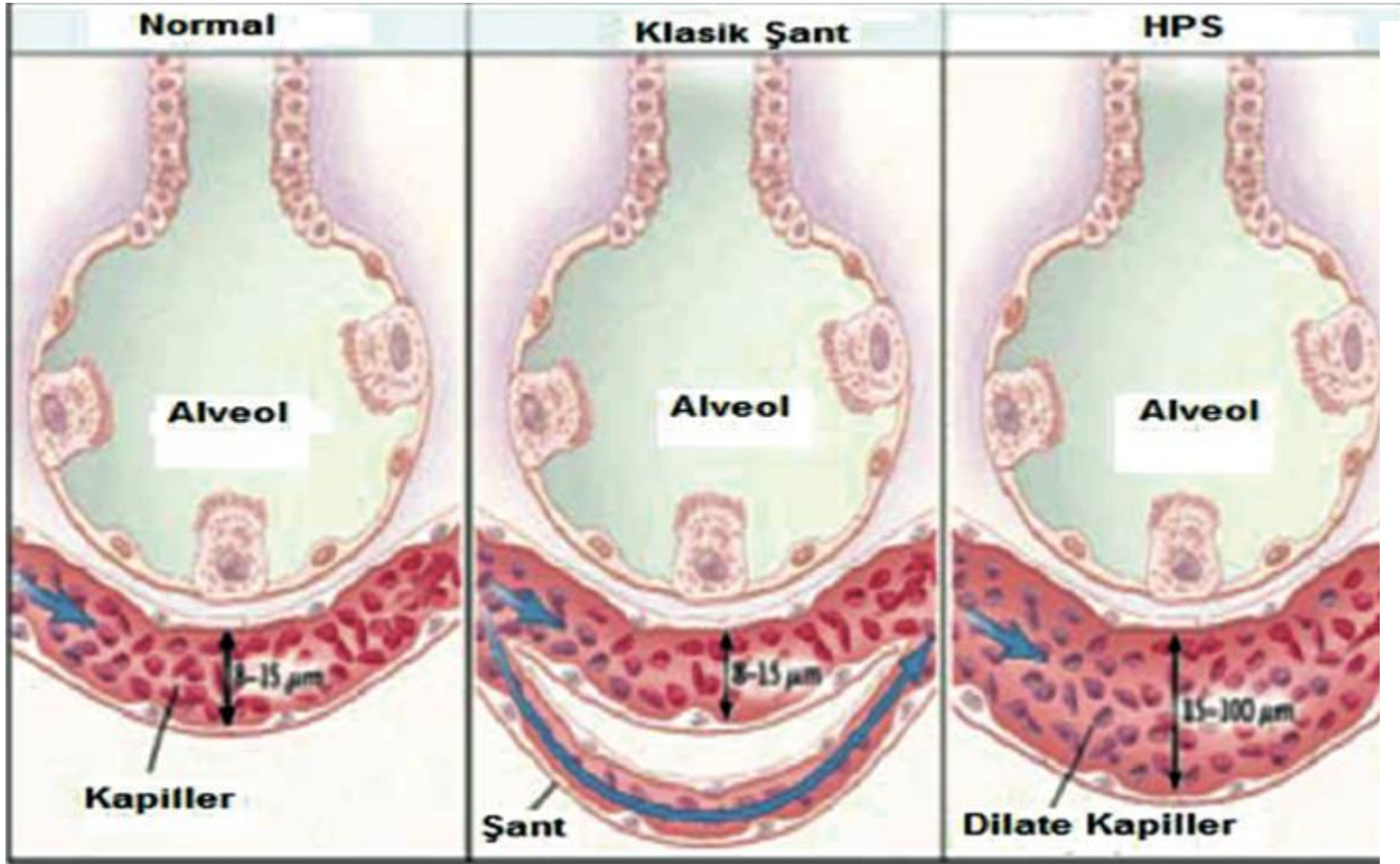
# Prevalans

Siroz	%15-30
KC transplantasyonu düşünölen hastalar	%15-20
Kronik viral hepatit (siroz-)	%10

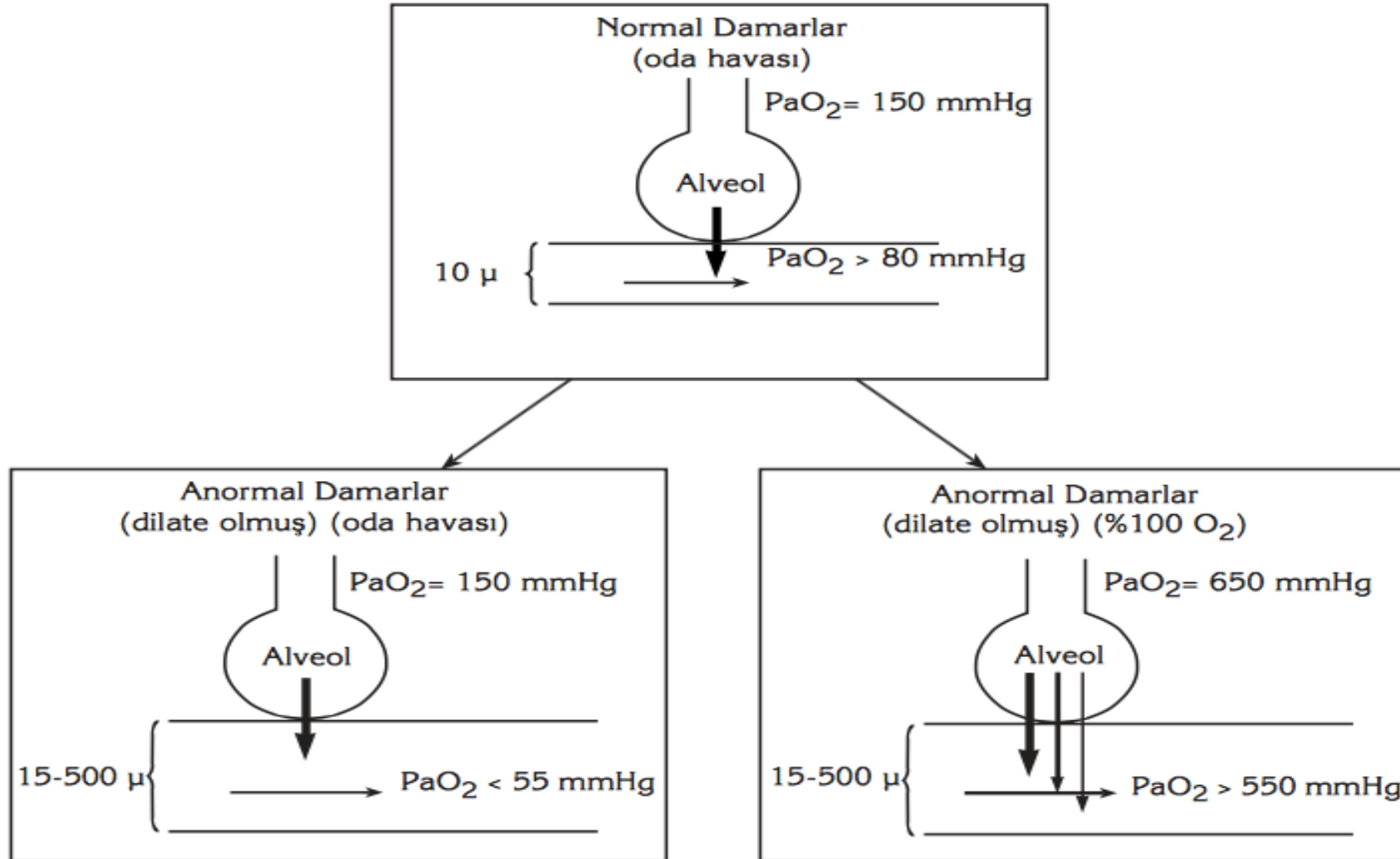
# Etyoloji

- **Siroz**
- **Nonsirotik Portal Hipertansiyon**
- **Kronik hepatit**

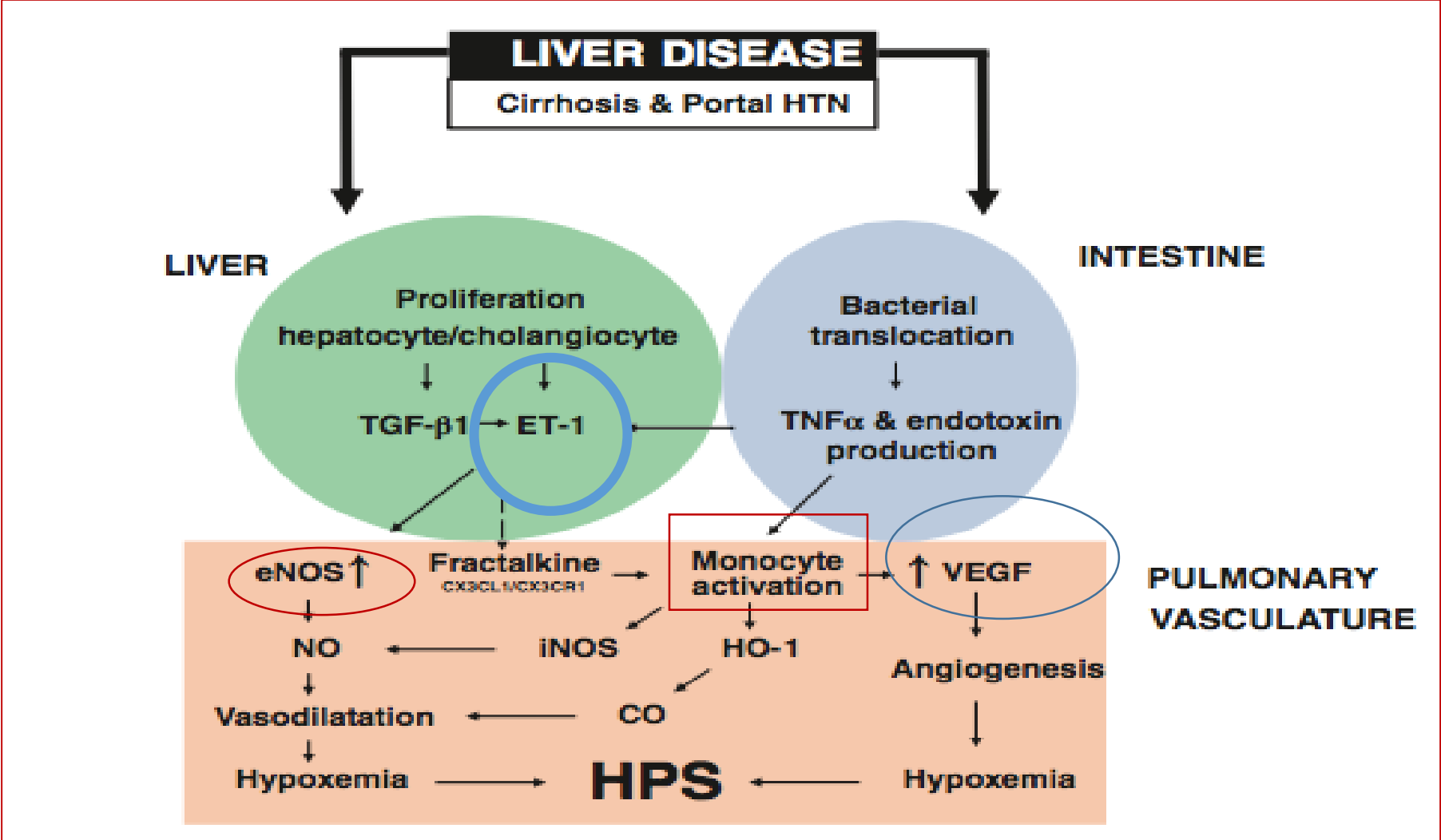
# Patofizyoloji



# Arteryel Hipoksemi



# DENEYSEL HPS – NO, ET-1, CO, TNF-alfa



# Klinik Özellikler

<b>DİSPNE (PLATİPNE) ORTODEOKSİ</b>	LT + HPS : %48 LT HPS(-): %29	p = 0.007
<b>SİYANOZ</b>	Siroz + HPS : %10 Siroz HPS(-): %1	p = 0.007
<b>ÇOMAKLAŞMA</b>	Siroz + HPS : % 17 Siroz ve HPS(-) : %7	p = 0.03

# Tanı Kriterleri

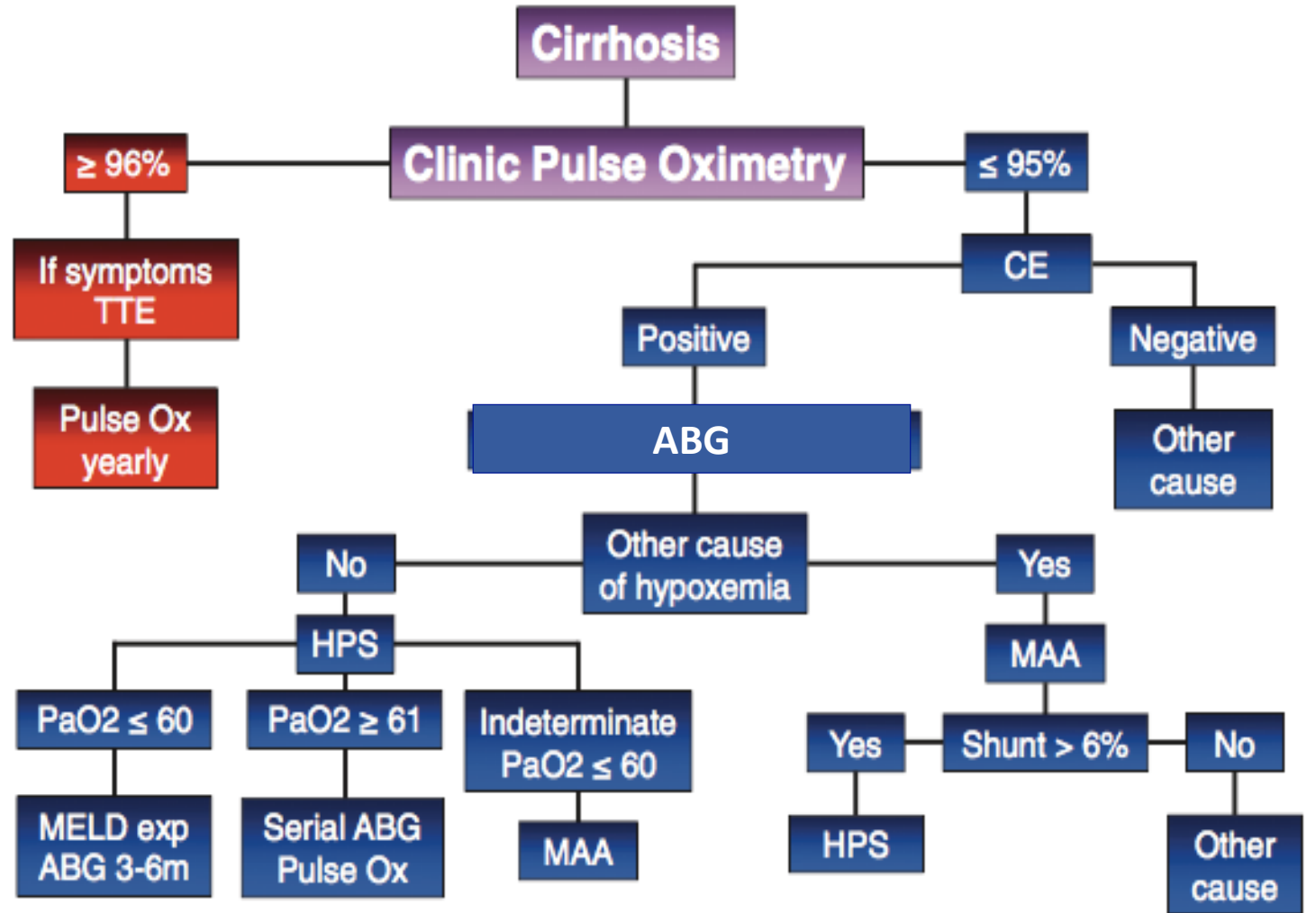
- Siroz ± Portal hipertansiyon
- P(A-a) > 15 mmHg veya
- PaO<sub>2</sub> <70mmHg
- Kontrast EKO; IPVD
- Hipoksemiye açıklayacak diğer patolojilerin dışlanması

# Şiddeti

Şiddeti	P(A-a) O <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)
Hafif	>15	>80
Orta	>15	60-80
Şiddetli	>15	50-60
Çok şiddetli	>15	<50

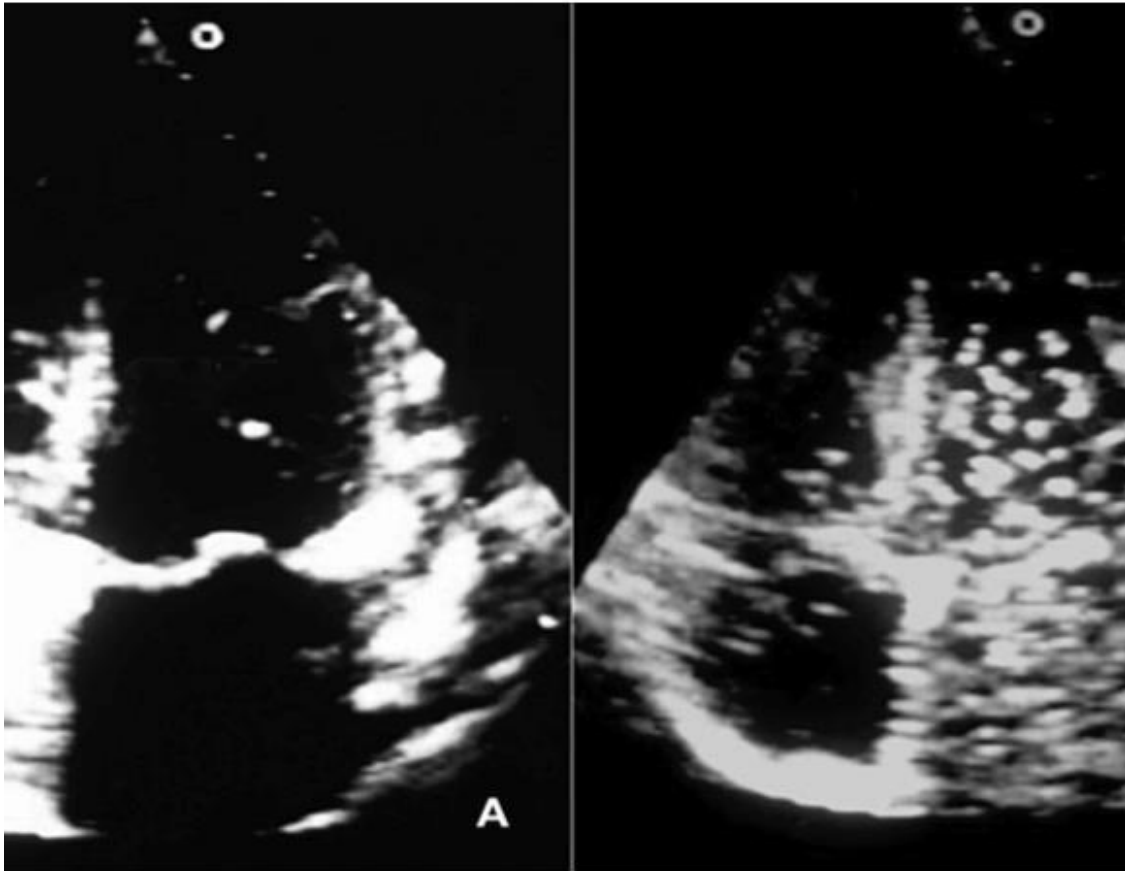
## HPS tanısı;

- yüksek derecede klinik şüphe
- intrapulmoner vazodilatasyon
- arterial gaz değişim anormalliklerinin gösterilmesi gereklidir



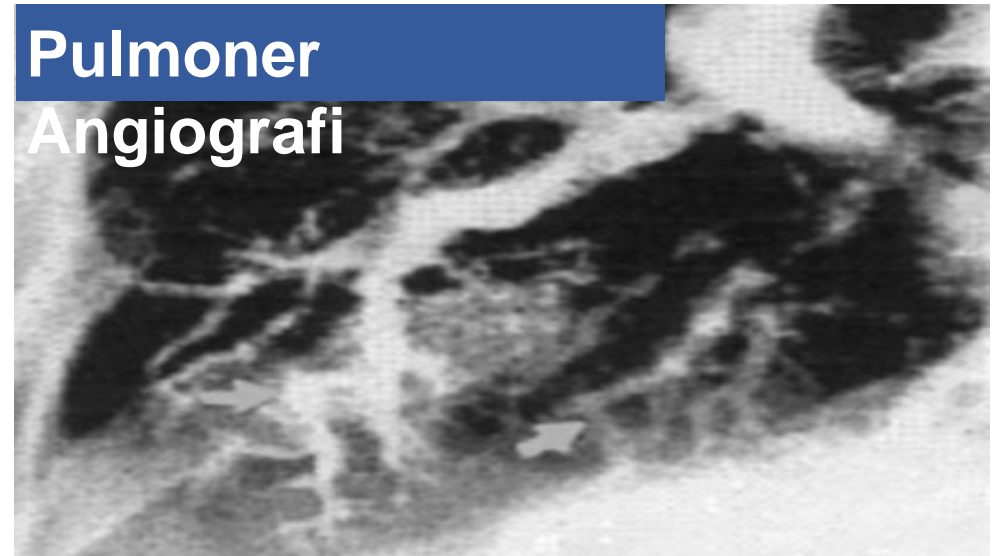
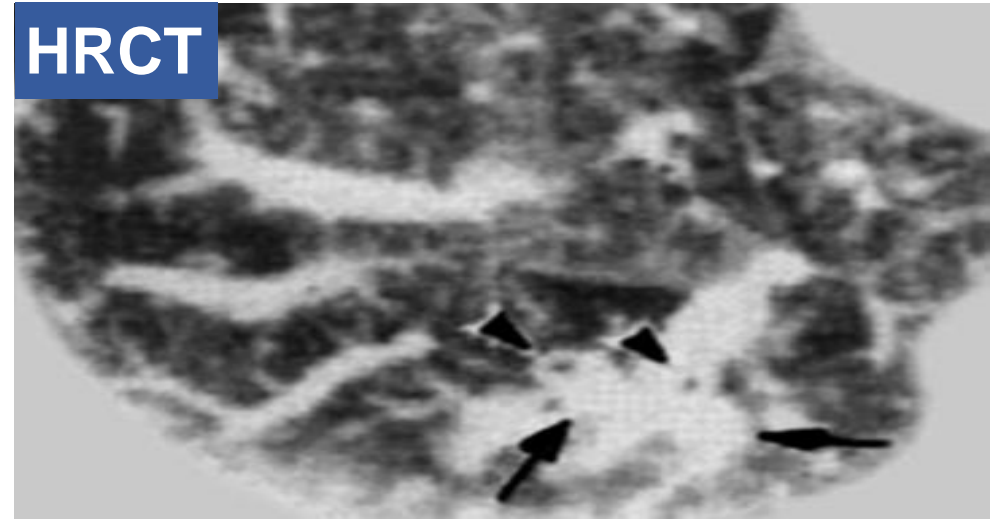
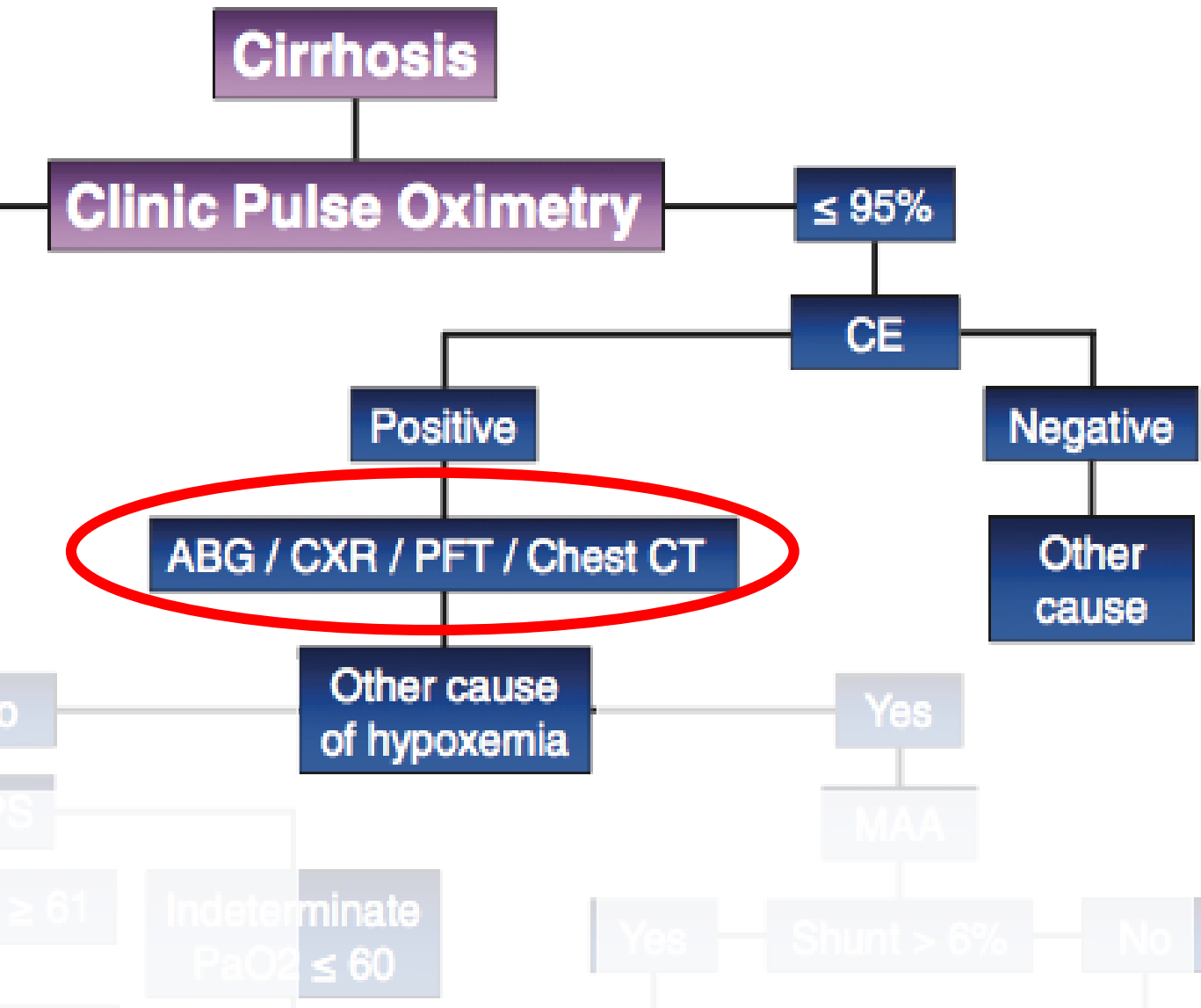
# SaO<sub>2</sub> < %95

## TTE



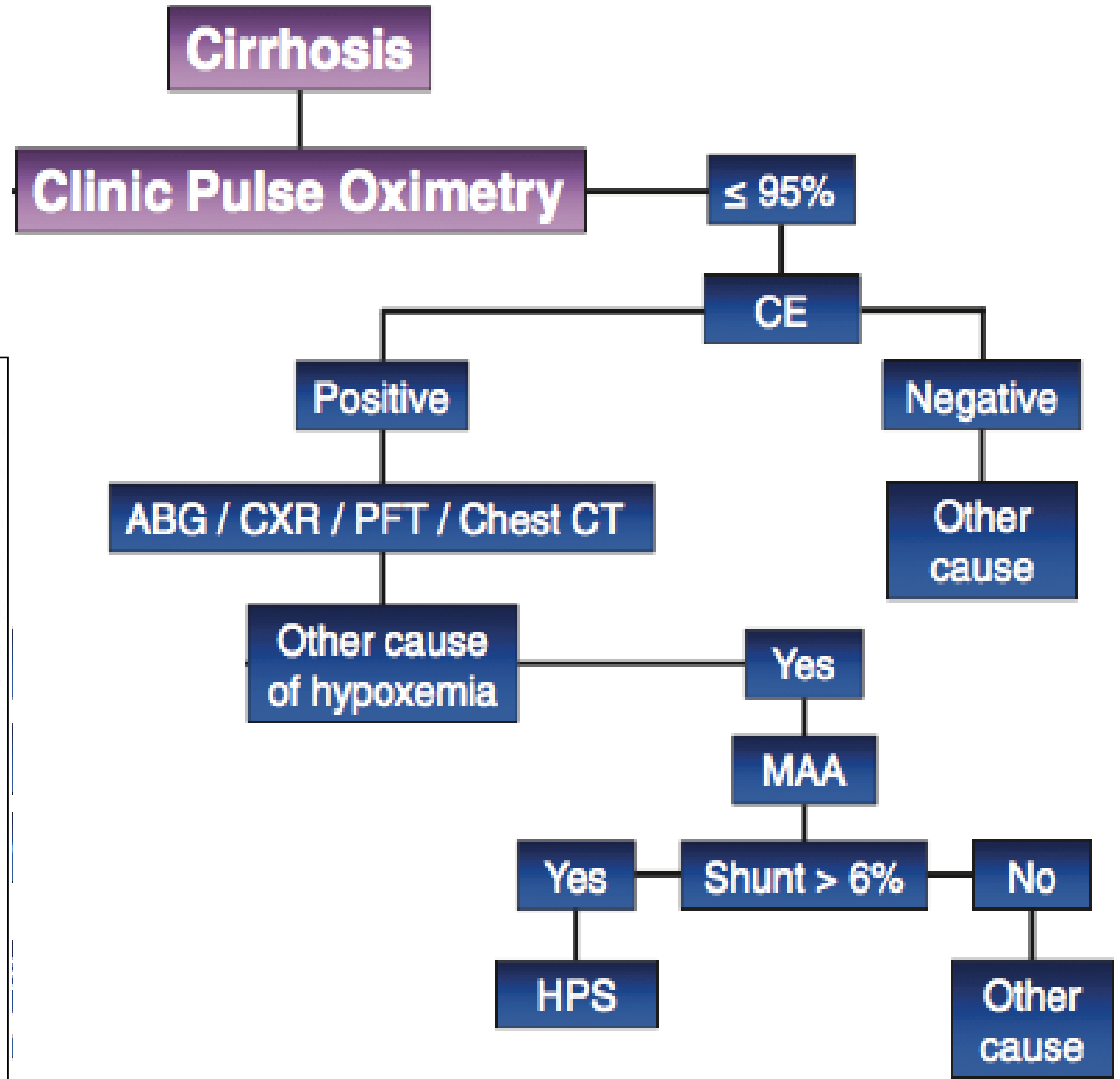
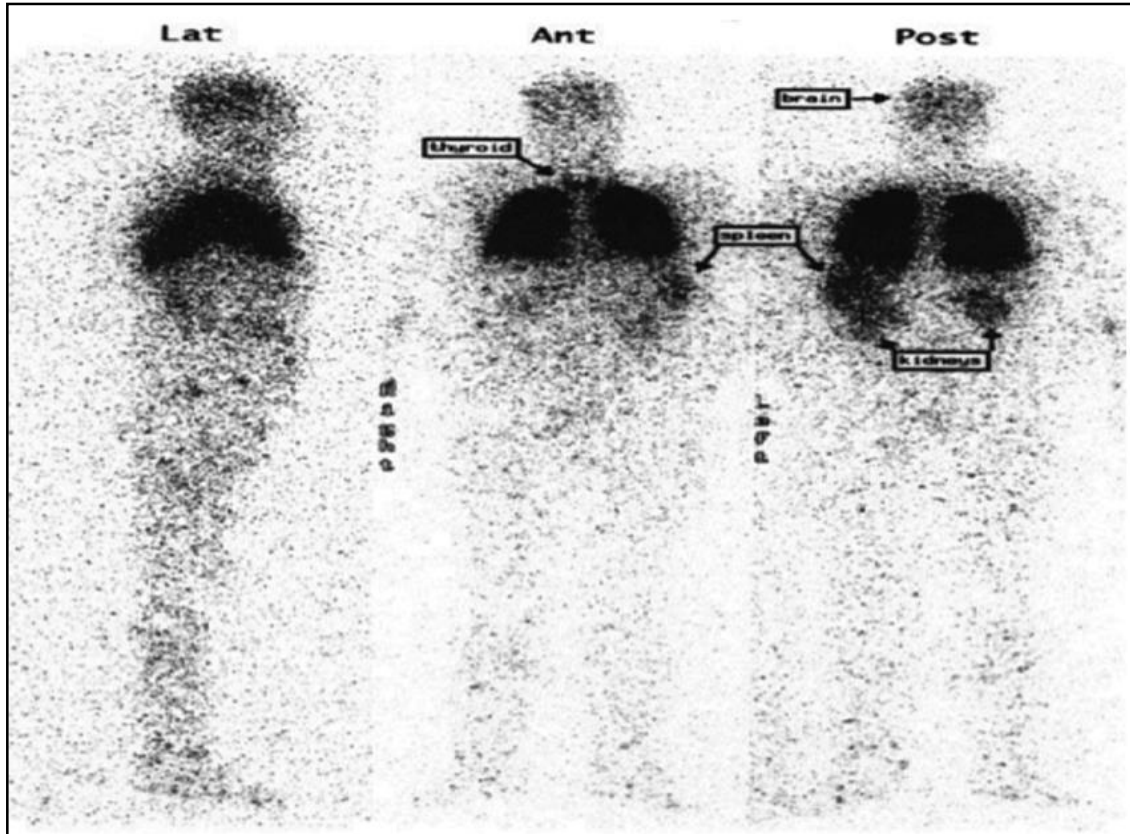
## Arteriyel kan gazı

- < 65 yaş
  - P(A-a)O<sub>2</sub> > 15 mmHg
  - PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg
- > 65 yaş
  - P(A-a)O<sub>2</sub> > 20 mmHg
  - PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg



Lee D, et al. Chest 1999.  
 Ryu JK et al. Clin Imaging 2003  
 Saad NEA et al. J Vasc Interv Radiol 2007.

Teknisyum İşaretli Makroagregre Albümin Sintigrafisi  
<sup>99</sup>TcMMA



Abrams GA et al. Gastroenterology 1998  
 Koxsal D. J Clin Gastroenterol 2006

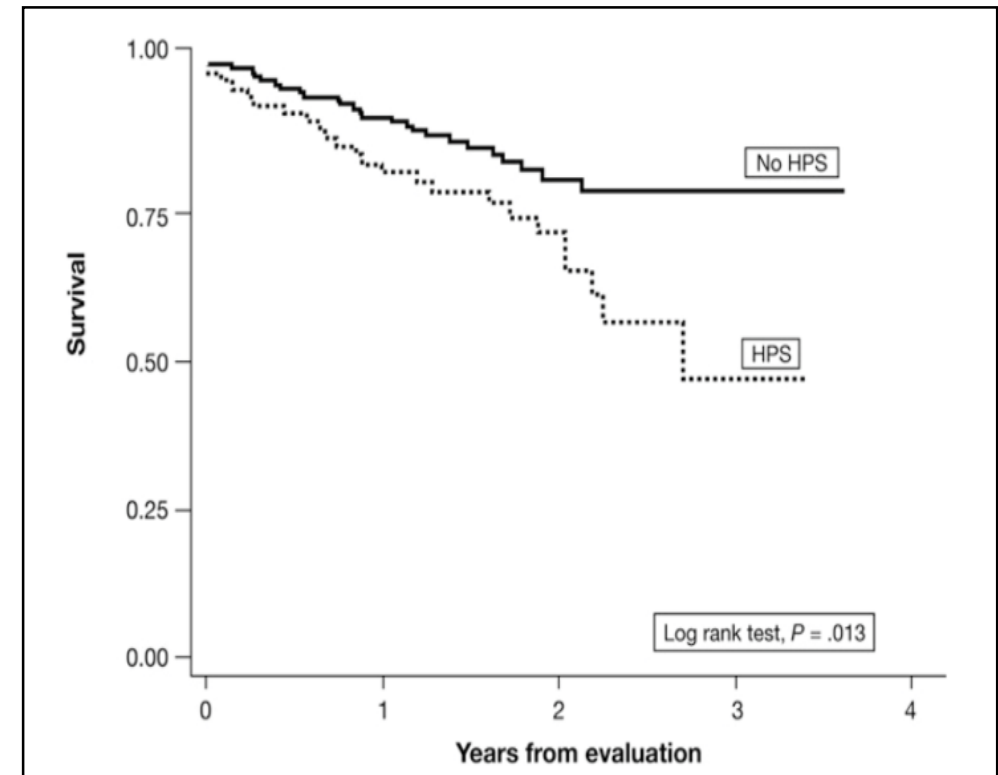
# Dođal Seyir

- Hastaların büyük bir bölümünde ilerleyen IPVD nedeniyle gaz değişimi kötüleşmekte
- Spontan düzelme nadirdir
- 5 yıllık sağ kalım HPS (+) hastalarda %23, HPS (-) hastalarda %67

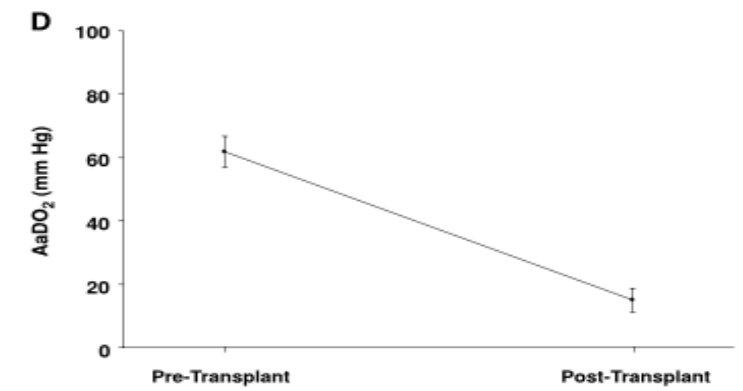
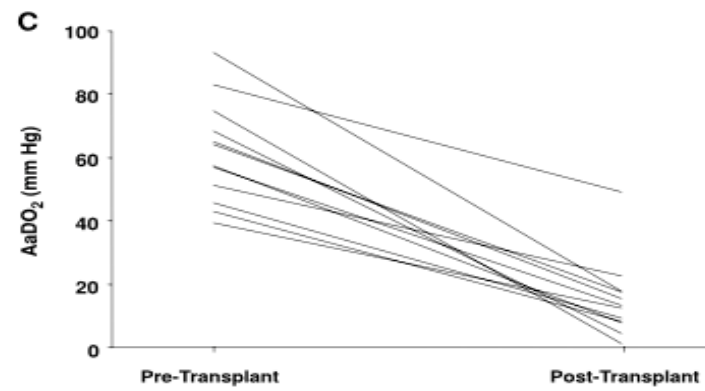
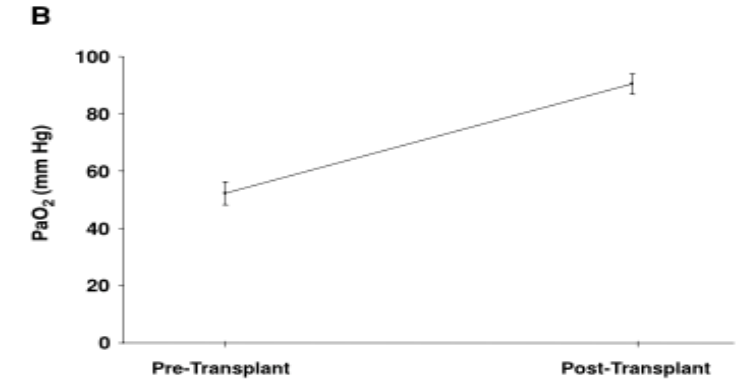
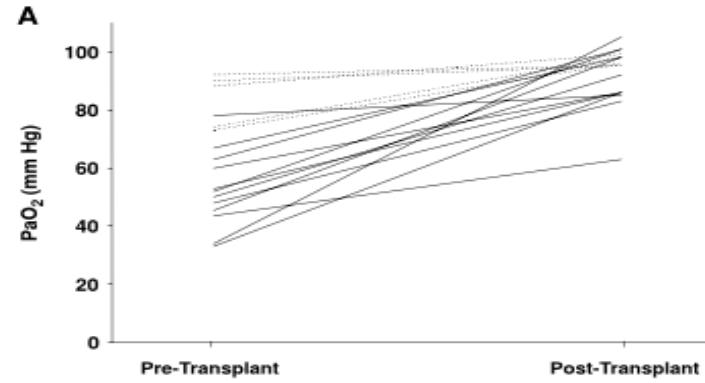
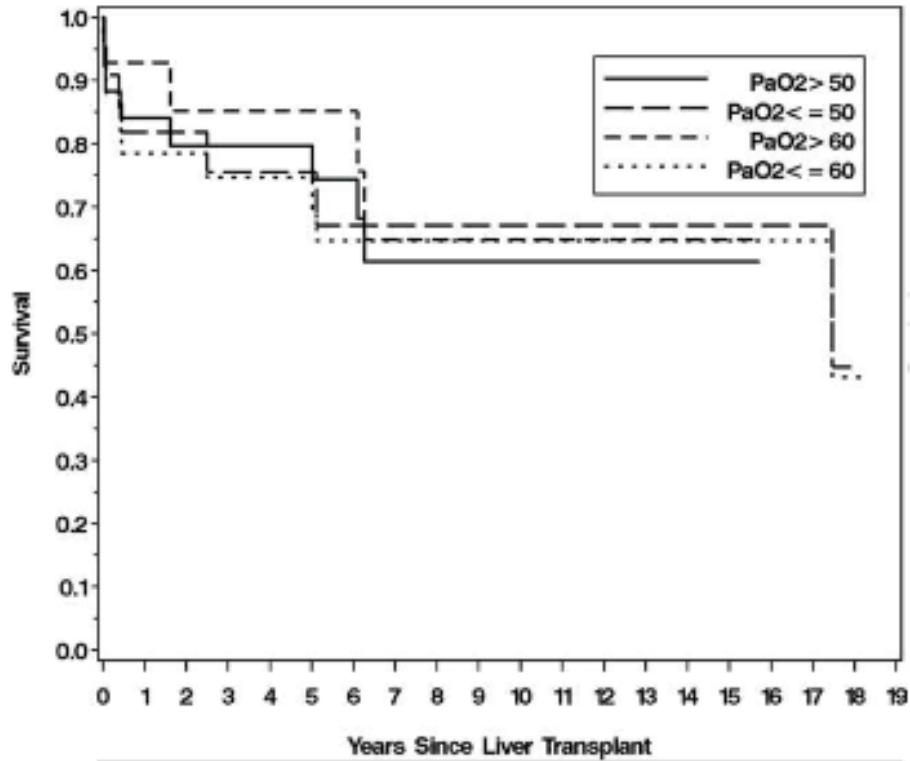
# HPS'nin eşlik ettiği sirotik hastalarda mortalite 2 kat artmakta

Cox Proportional Hazards Models for the Risk of Death (N = 218)

	HR of HPS vs no HPS	95% CI	P value
Unadjusted	2.03	1.15-3.60	.015
Adjusted for age, sex, and race	1.95	1.09-3.50	.025
Adjusted for age, sex, race, and MELD score	2.41	1.31-4.42	.005
Adjusted for age, sex, race, MELD score, and liver transplantation	2.41	1.31-4.41	.005



# Karaciğer transplantasyonuna aday sirotik hastalarda HPS'nin şiddeti transplantasyon sonrası mortaliteyi etkilememektedir.



Iyer VN et al. *Hepatology* 2013  
Gupta S et al. *Am J Transplant* 2010

# Tedavi

<b>Karaciğer Transplantasyonu</b>	Gaz değişim anormalliklerinde ilk 1 yılda >%80 düzelme
<b>Kronik ambulatuvar oksijen tedavisi</b>	P02<50 mmHg; %100 oksijen ile P02>500mmHg
<i>Garlic</i> (1–2mg/m <sup>2</sup> /day )	Pa02 artırır ve P(A-a)O2 azaltır
Norfloxacin (Tek vaka)	<ul style="list-style-type: none"><li>- Bakteriyel translokasyon</li><li>- endotoksemi NO bağımlı PVD azaltır</li></ul>
Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS)	<ul style="list-style-type: none"><li>- KT kontroendike ve şiddetli hipoksemi</li></ul>
Pentoksifilin (3x 400 mgr )	<ul style="list-style-type: none"><li>- TNF-alfa ve NO inhibisyonu</li><li>- Tolerabilitesi kötü</li><li>- Oksijenasyonda düzelme ( + ) veya (-)</li></ul>

ECMO



Çok merkezli çalışmalara ihtiyaç var

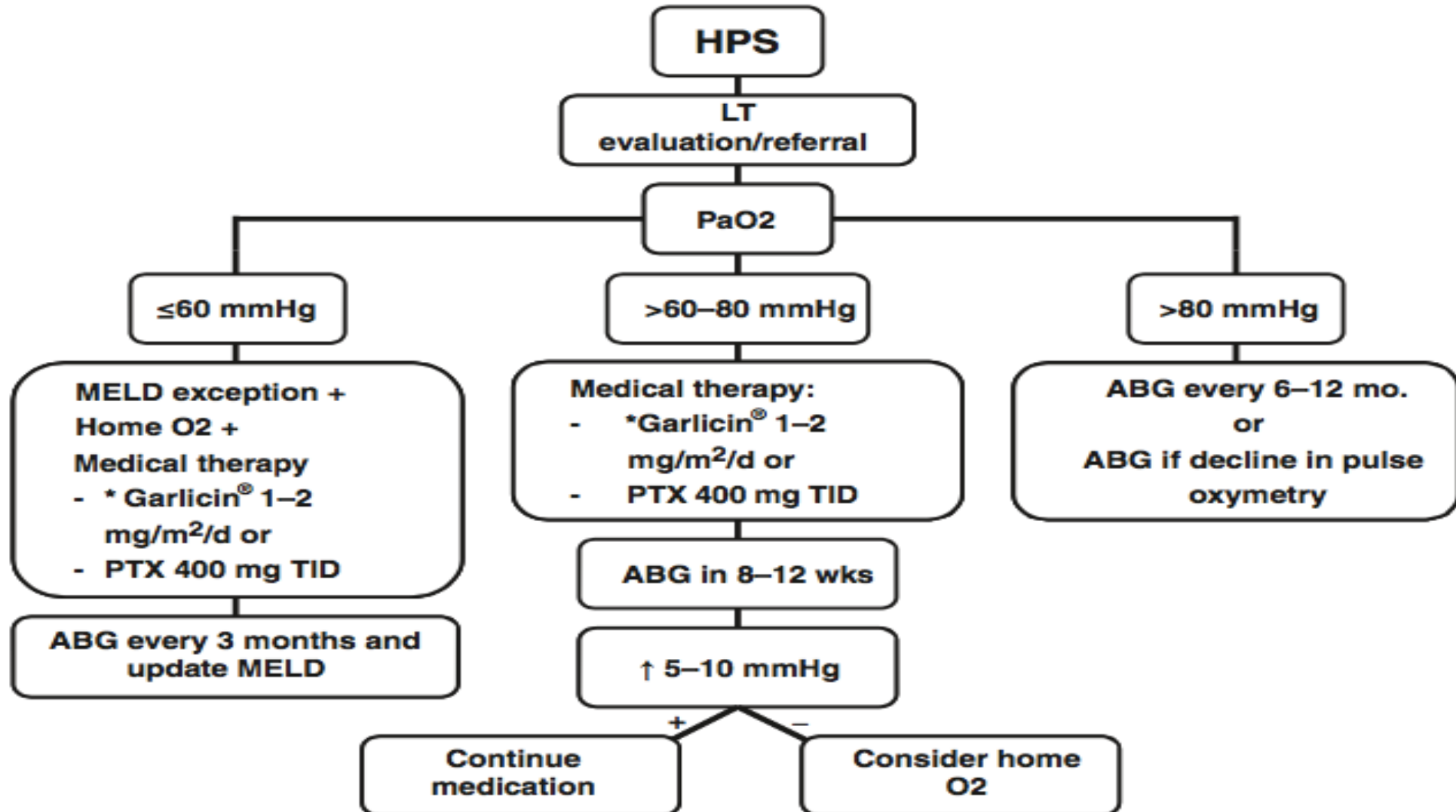
Hemodinamiyi ve gaz değişimini destekler

HPS+ Şiddetli hipoksemi

KT öncesi ARDS 'ye bağlı gelişen refrakter hipoksemili hastada kullanılmıştır

Gaz değişimini kontrol ederek KT başarısını artırmakta

# Transplantasyon adayı hastaların takip ve tedavisi



# Sonuç

- HPS kronik karaciğer hastalığının ciddi bir komplikasyonudur
- Oksijen satürasyonunun <%95 olması durumunda HPS'dan şüphelenilmelidir
- Temel tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur
- Doğru tanı ile karaciğer transplantasyonu listesi oluşturulabilir
- Erken tanı son derece önemlidir
- Medikal tedavi suboptimaldır
- Kötü prognozuna rağmen, hastaların yaşam kalitesini ve sağkalım oranını artırabiliriz

# Portopulmoner Hipertansiyon

- Portal Hipertansiyonu olan bir hastada pulmoner arter hipertansiyonunun gelişmesidir.
- POPH gelişimi için siroz olması şart değildir.
- Pulmoner dolaşımdaki VK bağlı pulmoner arter basıncının yükselerek sağ ventrikül işlevlerinin bozulması durumudur

**Table 1 Updated Classification of Pulmonary Hypertension\***

1. Pulmonary arterial hypertension
  - 1.1 Idiopathic PAH
  - 1.2 Heritable PAH
    - 1.2.1 BMPR2
    - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
    - 1.2.3 Unknown
  - 1.3 Drug and toxin induced
  - 1.4 Associated with:
    - 1.4.1 Connective tissue disease
    - 1.4.2 HIV infection
    - 1.4.3 Portal hypertension
    - 1.4.4 Congenital heart diseases
    - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis
- 1'' Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
2. Pulmonary hypertension due to left heart disease
  - 2.1 Left ventricular systolic dysfunction
  - 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction
  - 2.3 Valvular disease
  - 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia
  - 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease
  - 3.2 Interstitial lung disease
  - 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern
  - 3.4 Sleep-disordered breathing
  - 3.5 Alveolar hypoventilation disorders
  - 3.6 Chronic exposure to high altitude
  - 3.7 Developmental lung diseases
4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms
  - 5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy
  - 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis
  - 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders
  - 5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

# Etyoloji

- Siroz
- Portal ven rombozu
- Otoimmün hepatit
- Genetik varyasyon (prostosiklin sentaz eksikliği)
- Kadın cinsiyet
- Östrojen sinyallerinde ve hücre sel büyüme faktörlerinde eksiklik

Hepatit C enfeksiyonunda PPHT seyrekir.

# Vasküler Patoloji

- Vazokonstriksiyon
- Endotelyal ve düz kas proliferasyonu
- Trombozis
- Arteriopati

Pulmoner arteriyel  
kan akımına  
direnç

- PAB  $>25\text{mmHg}$
- PVR  $>240\text{dynes/sec/sm}$
- PAWP  $<15\text{mmHg}$

# Sağ Kalp Kateterizasyonu ve Pulmoner Hemodinamik Paternler Tedavi için Önemlidir

	MPAP	PVR	CO	PAWP
Karaciğer disfonksiyonu (splenik VD)	↑	↓	↑	↓
Artmış pulmoner venöz volüm (diastolik disfonksiyon ve/veya RY)	↑	↕	↑	↑
PPH	↑	↑	↻	↓

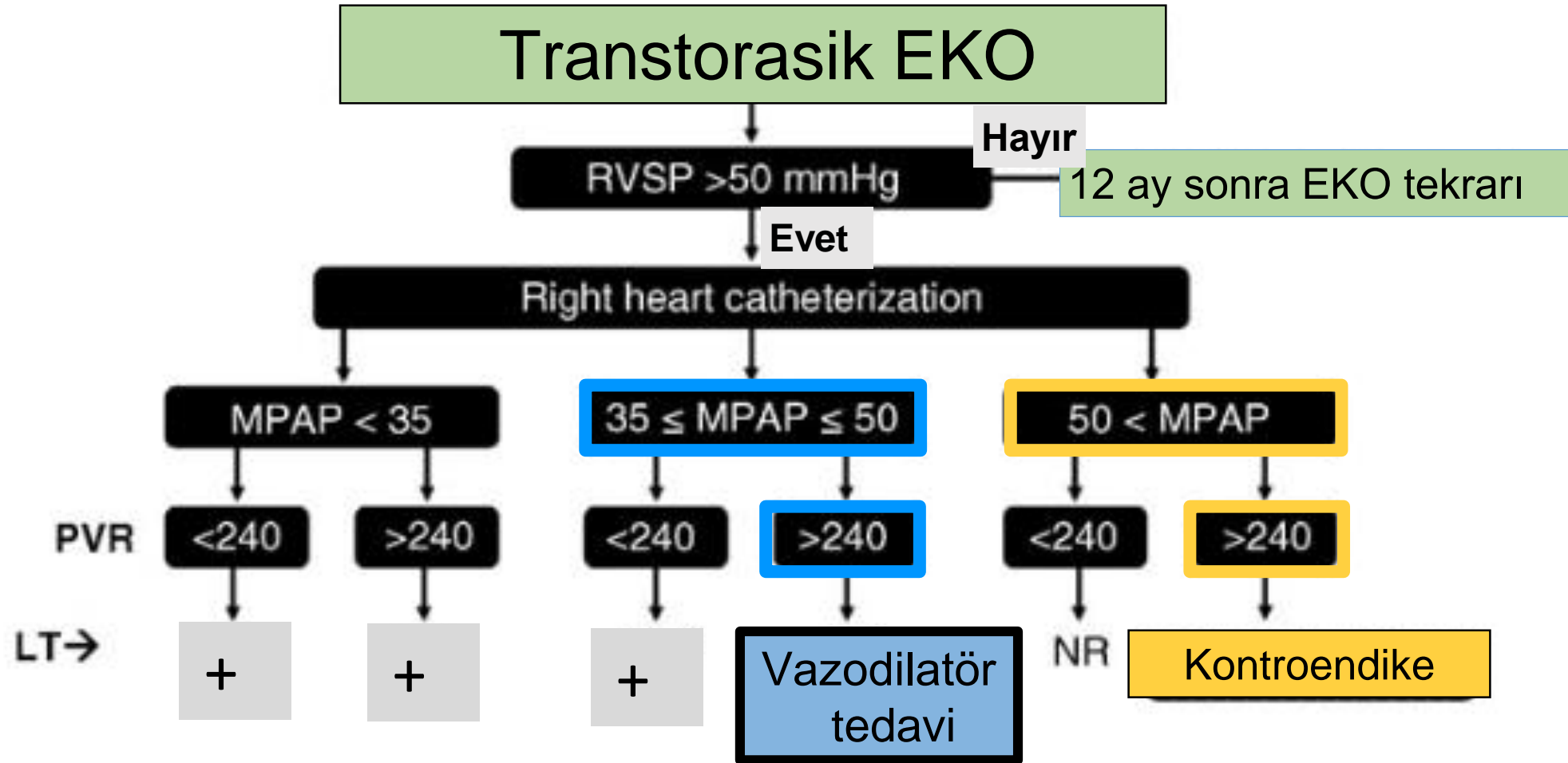
# Portopulmoner Hipertansiyon Tanı Kriterleri ve Şiddeti

## TANI KRİTERLERİ

Portal Hypertansiyon	Klinik tanı ( asit, splenomegali ve varisler
Ortalama PAP	$\geq 25$ mmHg
Pulmoner vasküler rezistans (PVR)	$> 240$ dynes/sec/sm
Pulmoner arter wedge basıncı (PAWP)	$< 15$ mmHg

## ŞİDDETİ

Hafif	$25 < mPAP < 35$ mmHg
Orta	$35 \leq mPAP \leq 45$ mmHg
Şiddetli	$45 \text{ mmHg} \geq mPAP$



# Patofizyoloji

## Vazokonstrüktör mediatörler

- Serotonin, Endotelin-1, Interlökin-1, Glukagon, sekretin
- Tromboksan B2, VIP

## Kronik tromboemboli

- Spontan veya portokaval şantlar
- İnsitu trombüs

# Patoloji

- medial hipertrofi
- arter duvarında müsküler remodeling
- in situ tromboz
- arteriopati

Akciğer arteriollerinde kalınlaşma ve kas hipertrofisi

# Semptomlar

Efor Dispnesi

Yorgunluk

İstirahatta dispne

Ortopne

Ayaklarda Şişme

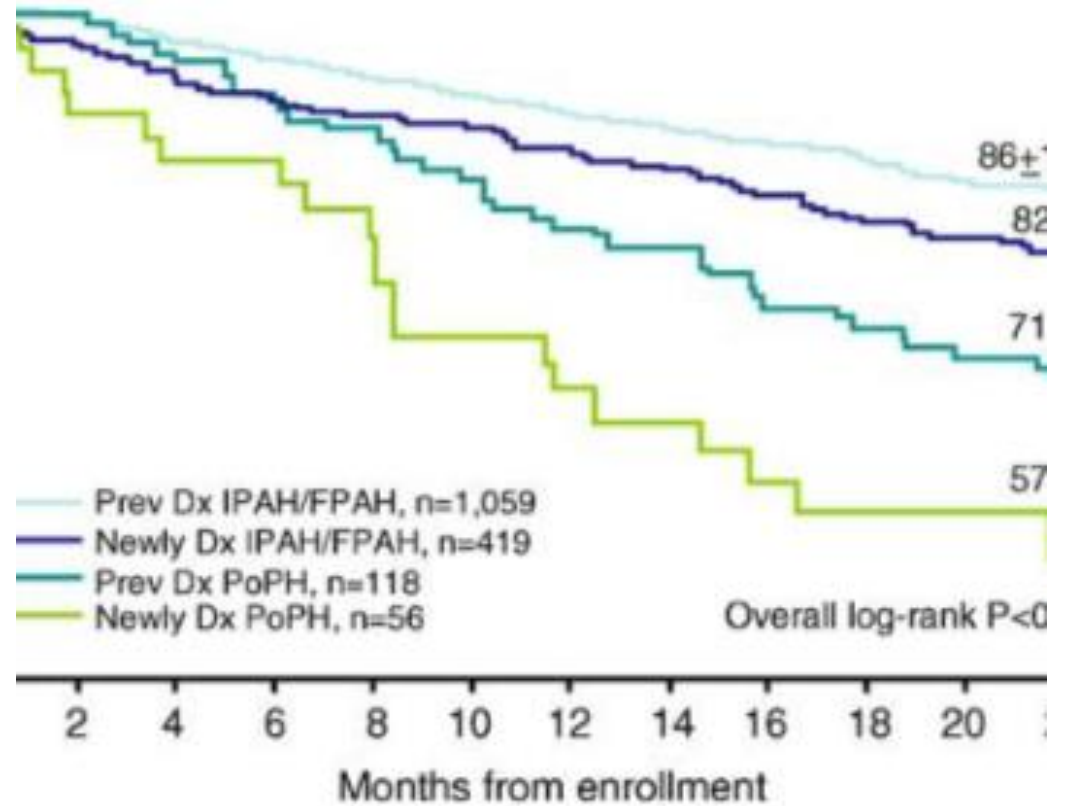
Senkop atakları

Göğüs Ağrısı

Hemoptizi

## REVEAL KAYITLARI (Registry to Evaluate Early And Long-term pulmonary arterial hypertension disease management )

POPH 'da hemodinamikler (OPAB ve PVR ) İPAH'dan daha iyi olmakla birlikte 1 ve 3 yıllık sağ kalım oranları daha kötüdür  
( %40 ve %64)



# Medikal Tedavi; Spesifik, hedefe yönelik tedavi

Pulmoner vasküler akımın önündeki direnci ortadan kaldırmak ve pulmoner hemodinamiği düzeltmek

Vazodilatasyon, Antiplatelet antiagregasyon, Antiproliferatif etki

Pulmoner endotel prostasiklin sentaz eksikliğinin azaltılması (**prostasiklin infüzyonu**)  
Dolaşımdaki endotelin-1 etkilerinin bloke edilmesi (**endotelin reseptör antagonistleri**)  
Lokal nitrik oksit vazodilatasyon etkilerinin arttırılması (**fosfodiesteraz inhibitörleri**)



mPAP ↓, PVR ↓ ve ↑ CO

Sağ ventirkül fonksiyonlarının düzelmesi

# En etkin tedavi devamlı prostosiklin infüzyonu+ Endotelin reseptör antagonisti kullanımıdır.

Study first author (medication)	Number of patients	Comments
<b>Endothelin receptor antagonists</b>		
Hoepfer [55] (bosentan)	18	1- and 3-year survival rates 94% and 89%, respectively
Cartin-Ceba [48] (ambrisentan)	13	At 1 year, MPAP and PVR improved in 8/8; PVR normalized in 5
Savale [64] (bosentan)	34	Event free survival estimates were 82%, 63%, and 47% at 1, 2, and 3 years, respectively
<b>Phosphodiesterase inhibitors</b>		
Reichenberger [61] (sildenafil)	12	Improvement at 3 months; not sustained at 1 year
Gough [51] (sildenafil)	11	PVR decreased in all at first RHC follow-up
Hemnes [53] (sildenafil)	10	At 1-year MPAP and PVR decreased in 3/5 patients
<b>Prostacyclins</b>		
Kuo [59] (IV epoprostenol)	4	MPAP and PVR improved
Krowka [58] (IV epoprostenol)	15	15 MPAP and PVR improved
Ashfaq [47] (IV epoprostenol)	16	Successful LT in 11 patients; 5-year survival 67%
Fix [50] (IV epoprostenol)	19	PVR improved in 14/14; MPAP improved in 11/14
Sussman [63] (IV epoprostenol)	8	MPAP and PVR improved in 7/8
Sakai [62] (IV treprostinil)	3	Successful LT in two patients (moderate portopulmonary hypertension)
Hoepfer [55] (inhaled iloprost)	13	1- and 3-year survival rates 77% and 46%, respectively
Melgosa [60] (inhaled iloprost)	21	Acute, but no long-term hemodynamic improvement
<b>Combination therapy</b>		
Hollatz [56] (sildenafil and prostacyclins)	11	MPAP and PVR improved in all patients, all underwent LT and 7/11 are off PAH-specific therapy
Raevens [83] (sildenafil and bosentan combined in 6 patients, 1 patient only on prostacyclins)	7	MPAP and PVR improved in the 5/6 patients treated with combination of sildenafil and bosentan, 2 underwent LT

# Karaciğer Transplantasyonu

- Yüksek perioperatif mortalite riski ve kötü prognoz mevcuttur
- TTE ile tarama ve  $RVSP > 50$  mmHg ise sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.
- Sağ kalım  medikal tedavi > KC nakli
- En iyi sağkalım  iyi tıbbi tedavi altında KC nakli yapılan grupta
- MELD dışı olarak değerlendirilmeli

# Karaciğer Transplantasyonu

- mPEP <35mmHg ve PVR<400dyn
- mPAP 35mmHg - 45mmHg
  - Hedefe yönelik tedavi
  - 3 ay sonra kateterizasyon
- Operasyon sabahı tekrar edilen kateterizasyon ile mPAP <35mmHg ise nakil yapılmalıdır.
- mPAP > 45mmHg olan vakalarda nakil düşünülmemeli

# Vazodilatör Tedaviye Dirençli Olgular

- Kalp + Akciğer + Karaciğer nakli
- Karaciğer + akciğer nakli

# Hepatik Hidrotoraks



- İleri evre karaciğer sirozunda görülür ( %4 - %6)
- Nadir görülen bir komplikasyondur
- Sıklıkla sağ hemitoraksta görülmekle birlikte solda veya bilateral görülebilir.
- Genellikle asitli olgularda karşımıza çıkar
- Asit olmadan tek başına HH nadiren gelişebilir
- HH gelişen olguların büyük bir kısmında siroz etyolojisi alkoldür.

# Hepatik hidrotoraks gelişimini hazırlayan mekanizmalar

- Peritoneal sıvının diafragma defektlerinden direkt geçişi
- Hipoalbüminemi ve azalmış kolloid ozmotik basınç
- Portal ve azigos sistem arasındaki oluşan kolleteraller sonucunda azigos vendeki basınç artışına bağlı olarak plazmanın göğüs boşluğuna sızması
- Abdominal kaviteden lenfatik kanallar ve diafragma yolu ile plevral boşluğa sıvı geçişi
- Torasik duktustan lenfatik akım ile sıvı sızması

# Klinik Bulgular

- Asemptomatik
- Eksersizde dispne
- Kuru öksürük
- Göğüs ağrısı
- Hipoksemi ve solunum yetmezliği
- Akut tension hidrotoraks; şiddetli dispne ve hipotansiyon
- Spontan bakteriyel empiyem ; ateş, öksürük, PMNL>500mm<sup>3</sup>

# Tanı

- PA AC
- AC BT
- EKO
- Diagnostik torasentez
  - Sıvı genellikle transüda karakterindedir
  - Aşırı diüretik kullanımında ve SBE geliştiğinde eksüda karakterinde olabilir

# Tanı

- Diafragmatik defektler
  - USG
  - MR
  - Torokoskopi
  - Sintigrafi

# Tedavi

- Karaciğer transplantasyonu
- Asit sıvısını azaltmak
- Semptomları rahatlatmak
- Komplikasyon gelişimini önlemek



- Sodyum kısıtlaması
- Diüretik tedavi
- Torosentez
- TIPS: Refrakter asit