

# Portopulmoner Hipertansiyon

Cem ŞAHAN<sup>1</sup>, Emre AKSAKAL<sup>2</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı<sup>1</sup>, Kardiyoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Samsun

**P**ulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımı, istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg'den, egzersiz sırasında 30 mmHg'dan yüksek olması şeklindedir (1). Pulmoner dolaşım siroz, portal hipertansiyon ve akut karaciğer yetmezliği durumlarından etkilenebilir. Bu durumda iki ayrı klinik antite tanımlanmıştır. Hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyon (PPHTN). HPS portal hipertansiyon ve/veya karaciğer hastalığı varlığında pulmoner dilatasyonlarla ilişkili olarak pulmoner gaz değişim anormalliği olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer disfonksiyonu, hipoksemi ve pulmoner vasküler dilatasyon bu hastalığın triadını oluşturmaktadır (2).

Hepatolojistler 1951'den itibaren PAB'nın 25 mmHg'nin üstünde olması şeklinde tanımlanan pulmoner hipertansiyonun, portal hipertansiyonun nadir bir komplikasyonu olduğunun farkındaydılar (3). 1998'e kadar PPHTN sekonder pulmoner hipertansiyon grubunda yer alıyordu. 1998'de Dünya Sağlık Örgütü primer pulmoner hipertansiyonu (PPH) nedeni tam olarak açıklanamayan pulmoner hipertansiyon olarak tanımlamıştır (4). Bu tanımdan sonra anorektik ilaçlara bağlı pulmoner hipertansiyon, karaciğer sirozu, HIV enfeksiyonu ve bazı bağ dokusu hastalıklarının neden olduğu prekapiller pulmoner hipertansiyon, PPH grubunda yerini almıştır (4).

PPHTN Mandell ve Groves tarafından PAB'nın istirahatte 25 mmHg'dan yüksek olması, pulmoner vasküler rezistansın 120 dyn.s/cm<sup>3</sup>'den fazla olması, pulmoner kapiller kama basıncının 15 mm

Hg'den az olması ve portal hipertansiyon bulunması şeklinde tanımlanmıştır (5).

Pulmoner hipertansiyon portal hipertansiyonun yaygın olmayan bir komplikasyonudur. İlk retrospektif otopsi çalışmalarında portal hipertansiyon ve sirozlu vakalarda pulmoner hipertansiyon %0.25 ile %0.73 arası sıklıkta tanımlanmıştır (6-8). Buna karşın Mc Donnel ve arkadaşlarının çalışmasında non-sirotik hastaların otopsilerinde %0.13 sıklıkta bulunmuştur (8). Bu rakam portal hipertansiyonlu hastaların altıda biridir. Hemodinamik çalışmalarda PPHTN sıklığı %2 ile %5 arasında bulunmuştur (9-11). OLT öncesi vakalarda %3.5 ile %8.5 arasında değişir (12-14). Donovan ve arkadaşları 1996'da yaptıkları bir çalışmada OLT için değerlendirilen bir grup hastada yükselmiş PAB sıklığını % 12 olarak bildirmişlerdir (15). Bununla birlikte bu çalışmada teşhis sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmamıştır. Colle ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında, Fransa'da karaciğer transplantasyonu yapılacak portal hipertansiyonlu 165 hastayı değerlendirmişler ve 17 hastada (%10) 2 boyutlu ekokardiografi ile pulmoner hipertansiyon saptamışlardır (16). Bu 17 hastanın 10'unda (%58) sağ kalp kateterizasyonu ile tanı doğrulanmıştır. Sonuç olarak, bu önemli çalışmada transplant için bekleyen sirotik hastalarda PPHTN insidansı %6 olarak rapor edilmiştir (16). Bu çalışmada 2 boyutlu ekokardiografi ile yalnızca negatiflik yoktur. Bununla birlikte pozitif prediktif değer zayıftır (16).

Pulmoner vasküler hastalığın gelişmesi açısından PPH ile benzerlik gösterirken, demografik olarak

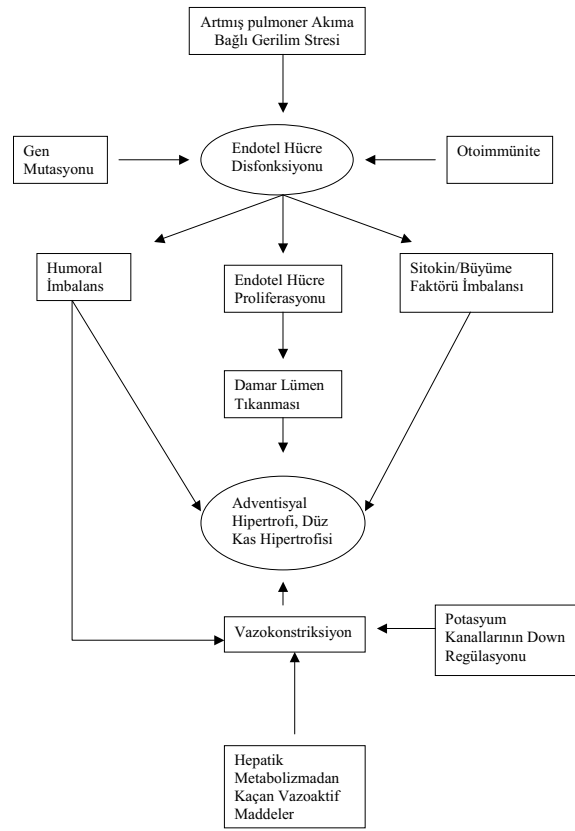
aynılıklar mevcuttur. PPHTN'lu hastalarda pulmoner hipertansiyon ortalama 47 yaşında teşhis edilirken, bu PPH'da 36 yaşlanındadır (17-18). PPH'lu hastaların %35'i 30 yaşın altındadır. PPH'lu hastalarda familial insidans %3 ile %6 arasında iken, PPHTN'da familial birliktelik yoktur. Östrojen grubu hormonlar PPH için bağımsız risk faktörü iken, PPHTN için böyle bir şey söz konusu değildir (19).

## PATOGENEZ

PPHTN patogenezi anlayabilmek için pulmoner dolaşımın fizyolojisini gözden geçirmek gerekir. Pulmoner arter, ventrikülden çıktıktan sonra beş santimetre kadar ilerler ve sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır. Pulmoner arter ve dalları geniş çaplı ve ince cidarlıdır. Bu pulmoner arter kompliyansının tüm sistemik arterlerin yansı kadar olmasını sağlar. Bu özellik sağ ventrikül atım hacminin büyük bir bölümünü içlerine almalarına olanak tanır. Sistolik pulmoner basınç yaklaşık 8 mmHg'dir. Pulmoner arterlerde nabız basıncı ortalama sistolik basıncın üçte ikisi, yaklaşık 15-18 mm Hg'dir.

Akciğerdeki kan hacmi dolaşım sistemindeki total kan hacminin %10'u kadardır. Bunun 70 ml kadar kapillerlerde, geri kalanı ise eşit olarak arter ve venlerde dağılmış olarak bulunmaktadır. Akciğerlerdeki kan hacmi aslında kalp debisine eşittir. Bu sebeple kalp debisini kontrol eden faktörler, pulmoner kan akımını da kontrol ederler. Ayakta duran bir kişide akciğerin en üst bölümünde arteriyel basınç, ortalama pulmoner arter basıncından 15 mmHg daha az, akciğerin en alt bölümünde ise 8 mmHg daha yüksektir. Böylece ayakta dururken, akciğer apeksinde kan akımı azalırken, akciğer bazallerinde ise bunun 3-4 katına çıkar. Egzersiz sırasında akciğerin tüm bölümlerine kan akımı artar. Akciğer apeksinde kan akımı %700-800 artarken, alt bölgelerde bu artış %200-3000 arasında olur. Yatar durumda akciğerin tüm bölgelerinde pulmoner vasküler basınç daima, hatta diyastolde bile alveoler basınçtan yüksektir.

Portal hipertansiyonlu hastaların çoğunda hiperdinamik bir sirkülasyon mevcuttur (20). Düşük vasküler rezistans ve yüksek kardiyak output pulmoner vasküler yatağa doğru kan akımını artırır. Artmış pulmoner vasküler kan akımı pulmoner vasküler duvar stresi meydana getirerek vasküler patolojik değişikliklerin tetiğini çekebilir (21) (Şekil 1). Ancak her pulmoner endotelial hücre disfonksiyonu gelişen hastada pulmoner hipertansiyon gelişmez. Genetik mutasyonların ve otoimmünitenin katkısı ola-



Şekil 1. PPHTN'nin muhtemel patogenetik mekanizması

bilir. Endotelial disfonksiyon, endotele bağımlı dengesiz salınımı ile kendini gösterebilir.

PPHTN 'da prostasiklin/tromboksan dengesinde bir bozukluk söz konusudur. 1989'da Hiyaama ve arkadaşları portosistemik şant operasyonu yapıp 1-2 yıl içinde ölen rat modelinde pulmoner venöz tromboksan B2 seviyesinde yükselme ve prostaglandin F1 seviyesinde düşme rapor etmişlerdir (22). Tudor ve arkadaşları ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastaların küçük ve orta boy pulmoner arterlerinde prostasiklin sentaz salgılanmasının azaldığını bildirmişlerdir (23).

Nitrik oksit, düz kas hücre büyümesi ve kasılmasını ve trombosit aggregasyonunun inhibe eder. Adel ve arkadaşları deneysel pulmoner hipertansiyonda ET1 düzeyinin arttığını ve nitrik oksit salınımının azaldığını göstermişlerdir (24-25). ET1 reseptörlerinin ET A ve ET B olmak üzere 2 ana tipi vardır. ET A endotelial hücrelerden salınırlar. Bu reseptörlerin PPHTN patogeneziinde yerleri ileriye dönük çalışmalarda ilgi çekici gibi görünmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında da ET-1 seviyelerinin ar-

tiği rapor edilmektedir (26-27). Sirotik hayvan modellerinin karaciğer dokularında NO sentazın azaldığı bildirilmektedir (28).

Endotel disfonksiyonu gelişen hastada, pulmoner hipertansiyon gelişmemesi belki de genetik faktörler ile açıklanabilir. PPH'da genetik bir predispozisyon mevcuttur. Son yıllarda familial PPH'da kromozom 2q 31-32 bölgesinde familial PPH geni tespit edilmiştir (29). PPHTN'lu hastalarda bu gende mutasyon araştırılmamıştır. *Transforming growth* faktör (TGF)-Beta reseptör 2 geninde PPH'lu hastalarda mutasyon saptanmıştır (30). PPHTN'lu hastalarda henüz bu mutasyon incelenmemiştir. Ayrıca PPH'da önemi olan L-serotonin gen promotör L-allel variantı sıklığı PPHTN 'da çalışılmamıştır (31).

PPHTN'un başlangıçta tromboembolizmle ilişkisi olduğu sanılmaktaydı (32-33). Ancak çalışmalar portal ve pulmoner sirkulasyonda kronik embolizasyon varlığını desteklememektedir (34).

Otoimmünitenin rolü PPHTN'da çok az çalışılmıştır. Oysa benzer fizyopatolojik temelleri olduğu düşünülen PPH'da otoimmünite çok araştırılmıştır. Yoshida ve arkadaşlarının tanımlamış oldukları portal hipertansiyonu olmayan primer biliyer sirozlu hastada gelişen pulmoner hipertansiyon vakası otoimmünite üzerinde düşünülmesi gerektiğini göstermektedir (35).

PPH'da trombositlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Fenfluramine bağlı vakalarda, trombositlerde serotonin birikmesinin gösterilmesi üzerine trombositlerin patogenezdaki rolü önem kazanmıştır. Serotonin trombositlerin dens granüllerinde depolanır. PPH'lu bir hastada plazma serotonin konsantrasyonu normalden 15 kat yüksek bulunmuştur (36). Pulmoner hipertansiyon gelişimine eğilimli ratlarda, trombosit delta hastalığı tanımlanmıştır (37). Yüksek plazma serotonin seviyeleri ve trombosit defektleri, anorektik ilaca bağlı PPH olgularında da rapor edilmiştir (38). Yüksek platelet serotonin konsantrasyonları sirotik hastalarda gösterilmiştir (39).

## HİSTOLOJİ

PPHTN'daki histopatolojik değişiklikler PPH görülen değişikliklere benzer (21). Bu da farklı etyolojik ve patojenik faktörlere pulmoner mikrodolaşımın aynı histopatolojik cevabı verdiğini göstermektedir.

Farklı etyolojik ve patogenetik faktörlere pulmoner mikrodolaşımın histopatolojik cevabı aynıdır. Genellikle PPH ve diğer sekonder pulmoner hipertan-

siyon olgularında pulmoner vaskülaritede üç aşamalı bir patolojik görünüm izlenir. İzole medial hipertrofi, medial hipertrofi ve intimal proliferatif değişiklikler, pleksiform lezyonlar ve nekrotizan arteritis bu üç aşamayı oluştururlar. Genellikle pleksiform lezyonlar ve nekrotizan arteritin dönüşümsüz olduğu düşünülür. *In situ* trombozis tipik olarak küçük arter ve venleri tutar. Ve diğer patolojik durumlarla birlikte. PPH ile karakterize iki nadir patolojik tip vardır. Venooklüziv hastalık küçük ven ve venüllerde yaygın trombüslerle karakterizedir. Kapiller hemanjiomatozis ise kapiller çatıda proliferasyonla birlikte (40).

İzole medial hipertrofi PPH başlangıç lezyonudur. İntimal proliferasyon ve fibrozis pulmoner vaskülopatinin ikinci aşamasıdır. Bazı ilerlemiş PPH'larda karakteristik lezyondur. Bu lezyonda endotelinin aşırı salınımının ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu sanılmaktadır. Pulmoner vasküler endotel reseptörlerinde bu hastalarda G protein interaksiyonu ve intrasellüler kalsiyum regülasyonunda bozulma ve protein kinaz C aktivitesinde azalma mevcuttur (41). İntimal proliferasyon olan hastalarda endotel seviyeleri de yükselmiştir.

PPH'nın diğer patolojik lezyonu da trombozis in situ'dur. Genellikle pulmoner arteriollerde gözlenir. Bu lezyon PPH fizyopatolojisinde mikrodolaşımında bulunan mikroembolilerin rolü olabileceğini düşündürür. Bu lezyona sahip hastalarda pulmoner vasküler yatakta fibrinopeptid-A düzeyleri artmıştır (42).

Pulmoner venooklüzif hastalık ve kapiller hemanjiomatozis ise PPHTN'lı hastalarda gözlenmemektedir.

## TANI

PPHTN'lı karaciğer sirozlu hastaların çoğu bu yönden asemptomatiktir. Bir çalışmada %60 hasta asemptomatik bulunmuştur (34). Hastaların ortalama yaşları 5. dekadadır (34, 43-45). PPH da gözlenen kadın üstünlüğü PPHTN'lı hastalarda yoktur.

PPHTN'de egzersiz dispnesi en sık görülen semptomdur. Robolino ve arkadaşlarının serisinde %33 hastada ateş, %26 hastada senkop, %15 hastada göğüs ağrısı ve %15 hastada halsizlik, %12 hastada hemoptizi mevcuttu (34). Kronik karaciğer hastalığında dispnenin bir çok nedeni vardır (Tablo 1).

Apekte duyulabilen P2 şiddetlenmesi, erken sistolik klik, middiastolik üfürüm, sol parasternal üfürüm ve artmış juguler "a" dalgası pulmoner hipertansiyonun klinik bulgularıdır. P2 şiddetlenmesi

**Tablo 1.** Kronik karaciğer hastalığında karaciğerle ilişkili dispne nedenleri

Pulmoner	
Aspirasyon pnömonisi	
Bazal atelettezi	
Lenfositik intertisyel pnömoni	
Fibrozing alveolitis	
Bronşiolitis obliterans organze edici pnömoni	
Non-kardiojenik pulmoner ödem	
Pulmoner hemoraji	
Hepatopulmoner sendron	
Portopulmoner hipertansiyon	
Pulmoner effüzyon	
Tens asite bağlı restrüksiyon	
Ekstrapulmoner	
Sirotik kardiomyopati	
Siroik miyopati	
Kronotrofik disfonksiyon	

PPH'lının %90'ında bulunurken, PPHTN'lı hastaların %75'inde bulunur (5). Tersine triküspid yetersizlik üfürümü PPHTN'lı hastaların %70'inde duyulurken, PPH'lı hastaların %40'ında duyulur (34).

EKG'de sağ atrium ve sağ ventrikül yüklenmesine bağlı klasik değişiklikler görülür. Sağ aks sapması, sağ dal bloku, sağ ventriküler hipertrofisi ve T dalga değişiklikleri en sık görülen değişikliklerdir. Sağ ventrikül hipertrofi derecesi ile hastalığın ciddiyeti arasında zayıf bir ilişki vardır (5). Kuo'nun çalışmasında EKG'nin spesifitesi 0.87, sensitivitesi 0.63, pozitif prediktif değeri 0.86 ve negatif prediktif değeri 0.63 olarak bulunmuştur (Tablo 2) (44). Bu önemli çalışmada %37 hastada EKG normalliği bulunmuştur.

Telekardiografide, pulmoner arter ve ana dallarında dilatasyon gözlenir. Küçük pulmoner arterlerde konstriksiyon nedeniyle periferik akciğer sahalarında vaskülarite azalması, tipik budanmış pul-

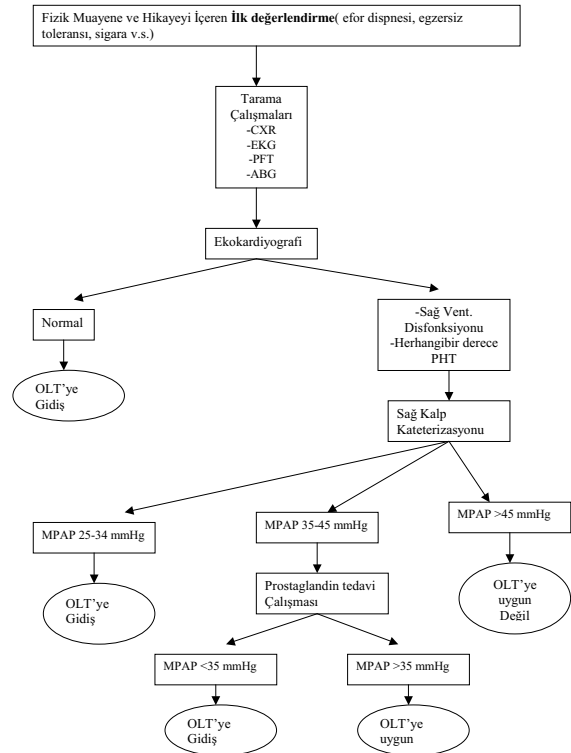
**Tablo 2.** PPHTN'de görüntüleme tekniklerinin prediktif kapasitesi

	Spesivite	Sensivite	PPD	NPD
<b>EKG</b>	0.87	0.63	0.86	0.63
<b>Ekokardiografi</b>	0.80	0.63	0.76	0.69
<b>PCO<sub>2</sub>&lt;30mmHg</b>	0.90	0.87	0.87	0.90
<b>P (A-a) O<sub>2</sub>&gt;20mmHg</b>	0.80	0.70	0.78	0.73

PPD: pozitif prediktif değer NPD: negatif prediktif değer

moner vaskülerite görünümüne neden olur. PPHTN'nın ayıncı özelliği vasküler redistribüsyon varlığının akciğer üst segmentlerinde olmasıdır. PPHTN'lı hastaların %67'sinde normal bulunmuştur (44).

İki boyutlu ekokardiografi bu hastalarda pulmoner hipertansiyonun saptanmasında ilk başvurulacak tanı yöntemidir. Ancak altın standart değildir. Sağ kalp boşluklarında büyüme ve triküspid yetersizliği gösterilebilir. Kuo ve arkadaşlarının çalışmasında spesifitesi 0.80, sensitivitesi 0.63, pozitif prediktif değeri 0.76, negatif prediktif değeri 0.69 olarak saptanmıştır. Colle ve arkadaşları OLT bekleyen 165 karaciğer sirozlu hastanın 17'sinde (%10) pulmoner ekokardiografi ile pulmoner hipertansiyon teşhis etmiş, bu hastaların 10'unda (%58) sağ kalp kateterizasyonu ile bu doğrulanmıştır (16). Thomas Jefferson hastanesinin OLT bekleyen hastalarda pulmoner hipertansiyon araştırmak için geliştirdikleri algoritma'de ekokardiografide patolojik sağ ventrikül disfonksiyonu ve değişik derecelerde pulmoner hipertansiyon saptanan hastalara, sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir (Şekil 2) (46).



**Şekil 2.** Portopulmoner hipertansiyon gelişebilecek hastalarda karaciğer transplantasyonu için algoritma. MPAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; RV: Sağ ventrikül

Ancak Colle ve arkadaşlarının çalışmasında ekokardiografi ile saptanan 7 yanlış pozitif değer, altın standartın sağ kalp kateterizasyonu olduğunu göstermektedir (16). Cotton ve arkadaşları karaciğer transplantasyonu bekleyen 78 hastayı sağ kalp kateterizasyonu ve doppler ekokardiografi ile değerlendirdi (47). Bu hastalarda ekokardiografi ile ölçülen ortalama sistolik arter basıncı (43.3±12.3 mmHg), sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülenden (33.7±15.5 mmHg) anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (47).

## AYIRICI TANI

Karaciğer sirozu olduğu bilinen bir hastada pulmoner hipertansiyon saptanması halinde diğer sekonder pulmoner hipertansiyon nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 3).

HPS ile ayırtıcı tanıya girer. HPS portal hipertansiyon ve/veya karaciğer hastalığı varlığında pulmoner dilatasyonlarla ilişkili olarak pulmoner gaz değişim anormalliği olarak tanımlanmaktadır (2). Karaciğer disfonksiyonu, hipoksemi ve pulmoner vasküler dilatasyon bu hastalığın triadını oluştur-

**Tablo 3.** Pulmoner hipertansiyon nedenleri

<b>Kardiyak Hastalıklar</b>
Konjenital kalp hastalıkları
Valvüler kalp hastalıkları
Kardiyomyopati
<b>Pulmoner Hastalıklar</b>
Obstrüktif akciğer hastalıkları
İnterisyel akciğer hastalığı
<b>Pulmoner vasküler obstrüksiyon</b>
Kronik pulmoner tromboembolizm
Periferik pulmoner stenoz
Hemoglobinopatiler
Şistosomiyazis
<b>Kollagen vasküler hastalıklar</b>
Raynaud fenomeni
Skleroderma
Romatoid artrit
Pulmoner vaskülit
<b>Portal hipertansiyon</b>
<b>İlaça ve toksinlere bağlı</b>
<b>Primer Pulmoner vasküler hastalık</b>
Primer pulmoner hipertansiyon
Pulmoner veno-oklüziv hastalık

maktadır. Tanı için hipoksemi her vakada gerekli değildir. Ancak Alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> gradientinin mutlaka artmış olması gereklidir. Bu değer 15 mmHg ve bazı yazarlarca 20 mmHg'nin üzerinde olması gerekmektedir. HPS tanısı için arteriyel kan gazları, kontrast ekokardiografi (KEE), Tc-99 makro-

**Tablo 4.** HPS ile PPHTN'un ayırtıcı tanısı

	<b>HPS</b>	<b>PPHTN</b>
<b>Etyoloji</b>	Portal hipertansiyon	Portal hipertansiyon
<b>Patoloji</b>	Prekapiller, kapiller vasküler dilatasyon	Pulmoner arteriopati
<b>Klinik semptomlar</b>	Dispne, siyanoz, clubbing, spider nevi	Progresif dispne, göğüs ağrısı, senkop
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Ciddi hipoksemi, ortheodeoksi	Minimal hipoksi
<b>PA AC grafisi</b>	Genellikle normal	Kardiomegali, hiler büyüme
<b>Kontrast eko</b>	Genellikle pozitif	Nadir pozitif
<b>Sintigrafi</b>	Pozitif	Negatif
<b>Sağ kalp kateterizasyonu</b>	Normal veya düşük pulmoner rezistans	Artmış pulmoner rezistans ve pulmoner arter basıncı

agregat albümin sintigrafisi (Tc-99 MAA), pulmoner angiografi ve akciğer difüzyon sintigrafisi yapılması gereken testlerdir (Tablo 4).

## TEDAVİ

PPHTN'un tedavisi ile ilgili uzun dönemli randomize çalışmalar ve tedavi rehberleri elimizde yoktur. Daha çok olgu çalışmaları mevcuttur. Tedavi empiriktir. Benzer patogenezi olduğu düşünülen PPH'dan esinlenen tedavi modelleri geliştirilmektedir. Tedaviye cevap kriteri olarak; kardiyak output'un artması, pulmoner arter basıncının azalması, pulmoner vasküler rezistansın en az %20 düşmesi alınır.

Oksijen desteği hipoksemi için yarar sağlayabilir. Diüretikler sağ kalp yetmezliğinde artmış preloadu azaltırlar. Kalsiyum kanal blokerlerinin PPH'da survi üzerine iyileşme yaptığı gösterilmekle birlikte, PPHTN'de benzer çalışmalar yoktur (48). Varisyonel kanamayı önlemek için kullanılan B-blokörlerin

pulmoner arter basıncını da azalttığı gösterilmiştir (6, 49, 50). Ribas ve arkadaşları aynı amaçla kullanılan isosorbid 5-mononitratın portal hipertansiyonlu hastalarda pulmoner hipertansiyon tedavisinde başarılı olabileceğini göstermiştir (51). PPH'de surviye etkisi gösterilen antikoagülan tedavi hakkında PPHTN'de randomize çalışmalar yoktur.

Son yıllarda çalışmalar prostasiklin analogları ve nitrik oksid üzerine yoğunlaşmıştır (52-59). Prosta-siklin (epoprostenol) pulmoner bir vazodilatatördür. Kronik intravenöz epoprostenol tedavisi PPH'lu hastalarda survi, glukoz toleransı ve hemodinami-de iyileşme sağlar (7,43). Bu etki vazodilatatör de-ğişikliklerden bağımsız, daha çok trombosit aggre-gasyonunu inhibe edici ve antiproliferatif etki ile ilgili gibi gözükmektedir. Pulmoner remodelling söz konusudur. Üç küçük vaka serisinde epoprostenol PPHTN'lu hastalarda akut ve uzun dönem kulla-nımdan sonra kardiyopulmoner hemodinamiklerde ve semptomlarda iyileşme sağlamıştır (60-62). Kuo ve arkadaşları 6 ay ile 14 ay epoprostenol tedavi-si verdikleri hastalarda ortalama pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler rezistansta azal-ma rapor etmişlerdir (52). Mc Laughlin ve arkadaş-larının serisi, 7'si PPHTN'lı olmak üzere sekonder pulmoner hipertansiyonlu hastalardan oluşmak-taydı (53). Bu tedaviyle PAB %33, PVR %68 azalmış-tır. Kuo ve arkadaşları 15 orta veya şiddetli PPHTN'lu hastada epoprostenol infüzyonunun ya-rarlı etkilerini göstermişlerdir (58).

Epoprostenol tedavisinin en önemli zorluğu pulmo-ner sirkülasyonda yanlanma ömrünün çok kısa ol-ması nedeniyle intravenöz devamlı verilmesidir. Bu nedenle diğer formları araştırma aşamasında-dır. Subkutanöz treprostinilin FDA tarafından PPH tedavisi için onaylanması ve oral beraprost ve inhale iloprostun PPH için umut vaat etmesi ile PPHTN'de oral, subkutan ve inhale prostasiklin analoglarının kullanılması deneme aşamasına gelmiştir (63-65). Schroeder ve arkadaşları aerosol inhale epoprostenolun PPHTN'lılarda PAB'da akut düşmeler yaptığını göstermişlerdir (66). Epopros-te-nol tedavisinin en önemli yan etkisi hipersplenizm-

le birlikte olan progressif splenomegalidir. Findlay ve arkadaşları nitrik oksid (NO) inhalasyonu ile 6 hastanın 5'inde pulmoner arter basıncında düşme-yi göstermişlerdir (59). ET-1 antagonistleri, fosfodi-esteraz inhibitörleri ve L-arginin gelecekte PPHTN tedavisinde başarılı olabilecek aday farmakoter-a-pötik ajanlardır. Bugün için epoprostenol tedavisi-nin başarılı bir OLT için preoperatif olarak endike olduğu kabul görmektedir.

Bir çok karaciğer transplant merkezinde PPHTN varlığını karaciğer transplantasyonu için kontraen-dikasyon olarak düşünülmekteydi. Çünkü bu du-rum artmış intraoperatif ve postoperatif mortalite ve morbidite ile birlikteydi. Son zamanlarda artan cerrahi, anestezi ve yoğun bakım olanakları PPHTN'yı göreceli kontraendikasyon olarak tanımlamaktadır (2). Bununla birlikte OLT sonrası PPHTN'lı hastalarda PAB'ın düştüğünü gösteren çalışmalar bildirilmektedir (67-72). Kuo ve arkadaş-larının metaanalizinde OLT'ye giden 10 PPHTN'lı has-tanın 7'sinde OLT'den 6 ay sonra pulmoner basın-cın azaldığı ya da normale döndüğü gösterilmiştir (73). Ramsay ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışma OLT yapılan 1205 hastaya, sistolik PAB'nın 60 mmHg'nin altında olması ek bir mortalite getir-memiştir (74). Mayo Klinikte yapılan çalışmada oPAB'ın 35 mmHg'dan yüksek olması, PVR'in 300 dynes.s/cm üzerinde olması, kardiyak outputun 8L/dk.dan az olması ve pre-transplant vazodilata-tör terapi almamış hastalarda post-transplant mor-talitenin %40 üzerinde olduğu gösterilmiştir (75). Epoprostenol ve nitrik oksid OLT'ye giden hastalar-da perioperatif pulmoner hipertansiyonu kontrol altına almada etkili olabilir. Kuo ve arkadaşları bu aşamada dobutamin stres ekokardiografi öner-mektedir (73). Dobutamin infüzyonu ile PAB 40 mmHg'nin üstüne çıkan hastaların transplantasyo-nunun ertelenmesi ve kronik epoprostenol infüzyo-nu önerilmektedir (73). Karaciğer transplantasyo-nu sonrası pulmoner hipertansiyonun aynı kaldığı veya progresyon gösterdiğini bildiren raporlarda vardır (76-78). Multiorgan transplantasyonu seçil-miş birkaç vakada yapılmıştır (79-80).

## KAYNAKLAR

1. The international Primary Pulmonary Hypertension Study. Chest 1994; 105: 37S-41S.
2. De Coninck S, Vlierberghe HV, De Vas M, et al. Review: hep-topulmonary syndrome and portopulmonary hyperten-sion. Acta Gastro-Enterologica Belgica 2001; 3: 286-94.
3. Montz FA, Craig E. Portal axis thrombosis with spontane-ous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. Arc Pathol Lab Med 1951; 52: 91-97.
4. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive sum-mary from the world symposium. WHO programme on cardiovascular diseases. 1998. Accessed December 15, 2001.

5. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
6. boot H, Visser FC, Thus JC, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: A case report with suggestions for a different therapeutic approach. *Eur Heart J* 1987; 8: 656-60.
7. Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 120: 849-56.
8. Mc Donnell PJ, Taye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: Are they related? *Am Rev Respir* 1983; 127: 437-42.
9. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: Prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-28.
10. Sen S, Biswas PK, Biswas J, et al. Primary pulmonary hypertension in cirrhosis of liver. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 158-60.
11. Yang YY, Lin HC, Lee WC, et al. Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol* 2001; 36: 181-86.
12. Plevak D, Krowka MJ, Rettke S, et al. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; 25: 1840.
13. Taura P, Garcia-Valdecos JC, Beltron J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 83: 675-80.
14. Ramsay Ma, Simpsom BR, Nguyen AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates *Liver Transplant Surg.* 1997; 3: 494-500.
15. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-88.
16. Colle IO, Moreau R, Gadinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37: 401-9.
17. Dantzker DR. Primary pulmonary hypertension: The American experience. *Chest* 1994; 105: 26-31.
18. Groves BM, Brundage BH, Eliot CG, et al. Pulmonary hypertension associated with hepatic cirrhosis. In Fishman AP (ed). *The Pulmonary Circulation: Normal and abnormal.* Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1990, p 359.
19. Hughs JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine* 1986; 63: 56-8.
20. Martini GA, Baltzer G, Ardnt H. Some aspects of circulatory disturbance in cirrhosis of the liver. *Prog Liver Dis* 1972; 4: 231-35.
21. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. *Chest* 2003; 123: 562-76.
22. Hiyama E. Pulmonary vascular changes after portosystemic shunt operation in rats (in Japanese). *Nippon Goka Gokkai Zasshi* 1989; 90: 874-885.
23. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
24. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension *NEJM* 1983; 328: 1732-39.
25. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase the lungs of patients pulmonary hypertension. *NEJM* 1995; 333: 214-21.
26. Moore K, wendon J, Frozer M, et al. Plasma endothelin immuno-reactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *NEJM* 1992; 327: 1774-8.
27. Zhan Q, Guo J, Tang J, et al. Alternation of the level of plasma calcitonin gene related peptide and endothelin-1 in liver cirrhosis. *Zhonghuo Nei Ke Za Zhi* 1999; 38: 91-3.
28. Shah V, Toruner M, Heddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 1999; 117: 1222-28.
29. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 1997; 15: 227-30.
30. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Cir Res* 2001; 88: E2-E11.
31. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
32. Lal S, Fletcher E. Pulmonary hypertension and portal venous system thrombosis. *Br Heart j* 1968; 30: 723-25.
33. Senior RM, Britton RC, Turino GM, et al. Pulmonary hypertension associated with cirrhosis of the liver and with portocaval shunts. *Circulation* 1968; 37: 88-96.
34. Robolino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: Analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestation. *J am Coll Cardiol* 1991; 17: 492-98.
35. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN, et al. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension. a case report *Gut* 1994; 35: 280-82.
36. Herve P, Drouet L, Dosquet C, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease role of serotonin. *Am J Med* 1990; 89: 117-20.

- 
37. Sato K, webb S, tucker A, et al. Factors influencing the idiopathic development of pulmonary hypertension in the fawn hooded rat. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 793-97.
  38. Weir EK, Reeve HL, Johnson G, et al. A role for potassium channels in smooth muscle cells and platelets in the etiology of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 200S-204S.
  39. Laffi G, Marra F, Gresele P, Et al. Evidence for a storage pool defect in patients from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103: 641-46.
  40. Pietra GG; Edwardsn WD, Kay JM, et al. Histopathologic of primary pulmonary hypertension. a quanlitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung and blood Institute primary pulmonary hypertension registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-1206.
  41. Filep JG. Endothelin peptides; biological actions and pathophysiological signifiacne in the lung. *Life Sci* 1983; 82: 119-33.
  42. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufmann E, et al. Fibrinopeptide-A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1900; 82: 841-47.
  43. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD, et al. Coexisting pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1233-38.
  44. Kuo PC, Platkin JS; Johnson LB; et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-86.
  45. Herve P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-66.
  46. De Busk MG, Kang Y, Doria C, et al. Reply to role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates 2003; 1000-2.
  47. Coton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. 2002; 8: 1051-54.
  48. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1992; 327: 76-81.
  49. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Wessel A, et al. B-blocker therapy in an infant with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 1007-8.
  50. Vorob'ev LD, Maev IV, Andreev NG. Drug therapy of pulmonary and portal hypertension in liver cirrhosis. *Klin Med* 1991; 69: 64-7.
  51. Eur Jespir Ribos J, Angrill J, Barbero JA, et al. Isosorbide - 5- mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension 1999; 13: 210-212
  52. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997; 63: 604-606.
  53. Mc Laughlin VV; Genthner DE, Panella MM, et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-43.
  54. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension *Transplantation* 1998; 65: 457-59.
  55. Mandell Ms, Duke J. Nitric oxide reduces puslmonary hypertension during hepatic transplantation *Anesthesiology* 1994; 81: 1538-42.
  56. Ramsay MA, Schmidt A, Hein HA, et al. Nitric oxide does not reserve pulmonary hypertension associated with end-stage liver disease: a preliminary report. *Hepatology* 1997; 25: 524.
  57. Ramsay MA; Spikes C, East CA, et al. The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. *Anesthesiology* 1999; 90: 299-301.
  58. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics a intravenous epoprostenol: a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-48.
  59. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 381-87.
  60. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1997; 336: 111-17.
  61. Gaine SR, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet* 1998; 352: 719-25.
  62. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comporison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1996; 334: 296-301.
  63. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
  64. Hooper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of PPH with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *NEJM* 2000; 342: 1866-70.
  65. Nagaya N, Uemotsu M, Okono Y, et al. Effect of orally active prostacycline analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-92.
  66. Schroeder RA, Rattii AA, Platkin JS, et al. Use of aerolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2000; 70: 548-50.
  67. Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, et al. Single-lung vs liver transplantation for the treatment, of portopulmonary hypertension: a comparison of two patients. *Transplantation* 1993; 55: 688-90.



- 
68. Koneru B, Ahmed S, weisse AB, et al. Resolution of pulmonary hypertension of cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1133-35.
  69. De Wolf AM, Scott VL, Gasior T, et al. Pulmonary hypertension and liver transplantation. *Anesthesiology* 1997; 78: 213-14.
  70. Scott V, De Wolf AM, Kang Y, et al. Reversibility of pulmonary hypertension after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 1993; 25: 1789-90.
  71. Losay J, Piot D, Baugoran J, et al. Early liver transplantation is curvival in children with liver disease and pulmonary artery hypertension. *J Heapatol* 1998, 28: 337-42.
  72. Schott R, Choquet A, Launay A, et al. Improvement of pulmonary hypertension after liver transplantation. *Chest* 1999; 115: 1748-49.
  73. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidates. *Transplantation* 1999; 67: 1087-91.
  74. Ramsay MA, Simpson BR, Uguyon AT, et al. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 494-500.
  75. Krowka MJ, Plevak DJ, Findley JY, et al. Pulmonary hemodynamic and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with PPHTN undergoing liver transplantations. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-50.
  76. Rotanon AL, Mauner J, Mehta AC, et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000; 118: 1497-1500.
  77. Mandell MS, Groves BM, Duke J. Progressive plexogenic pulmonary hypertension following liver transplantation. *Transplantation* 1995, 59: 1488-90.
  78. Proger MC, Couldwell CA, Ascher NL, et al. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 375-78.
  79. Dennis CM, Mc Neil KD, Dunning J, et al. Heart-lung-liver transplantation *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 536-38.
  80. Pirene P, Verleden G, Nevens F, et al. Combined liver and herat-lung transplantation in liver transplantation candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1002; 73: 140-42.