

Mide Varis Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar; Glue, Coil Uygulaması ve BERTO Tedavisi

Vedat GÖRAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ

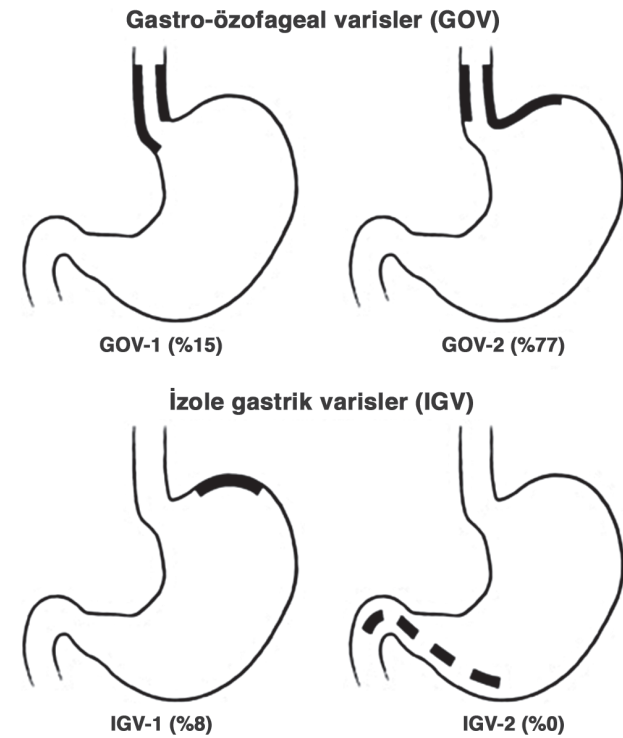
Gastroözofageal varisler (GOV), karaciğer sirozlu hastalarda yaklaşık %50 oranında görülmektedir. Mide varisleri, özofagus varislerine göre daha az oranda görülmektedir. Mide varis kanamaları ise, gastroözofageal varisiyel kanamaların %10-30'unu oluşturur (1-4). Ancak, mide varis kanamalarında kanama durduktan sonra vakaların %35-90 oranında tekrar kanama olmaktadır. Mide varis kanamaları, genelde, daha şiddetli olurlar ve yüksek mortaliteye sahiptirler. Mortalite oranı %30-50 arasında değişmekte, bu oran, altta yatan hastalığın derecesi, varisin büyüklüğü ve kanamayı predikte eden işaretlerin varlığına bağlı olmaktadır (5).

Gastroözofageal varisler, kendi aralarında Sarin klasifikasyonuna göre alt gruplara ayrılmaktadır (Resim 1). Tip1 (GOV1) küçük kurvaturda lokalizedir, tip2 (GOV2) ise fundusta ve büyük kurvatur boyunca devam eder. Gastroözofageal varisler ve özofageal varisler, aynı anatomi, patofizyoloji ve kan kaynağına sahiptirler (6). Genelde, sol gastrik ven ve lamina propriadan kan kaynağını alırlar. İzole gastrik varisler (IGV) ise, submukozada lamina proprianın altından köken alırlar, genelde fundusta bulunurlar. Kısa ve posterior gastrik venlerden kan kaynağını alırlar. Sık olarak, IGV'ler büyük gastrorenal şantlar ile birliktedir.

GASTRİK VARİS TEDAVİSİ

Tedavi, endoskopik ve radyolojik tedavi olmak üzere 2 gruba ayrılır. Cerrahi tedavi daha az sıklıkta uygulanmaktadır.

1) Endoskopik tedavi; gastrik varisiyel skleroterapi, gastrik varisiyel bant ligasyonu, glue uygulaması ile varis oklüzyonu, endoskopik ultrasonografi (EUS) aracılı coil/glue uygulaması, trombin uygulaması veya kombine uygulamalar şeklinde olmaktadır.



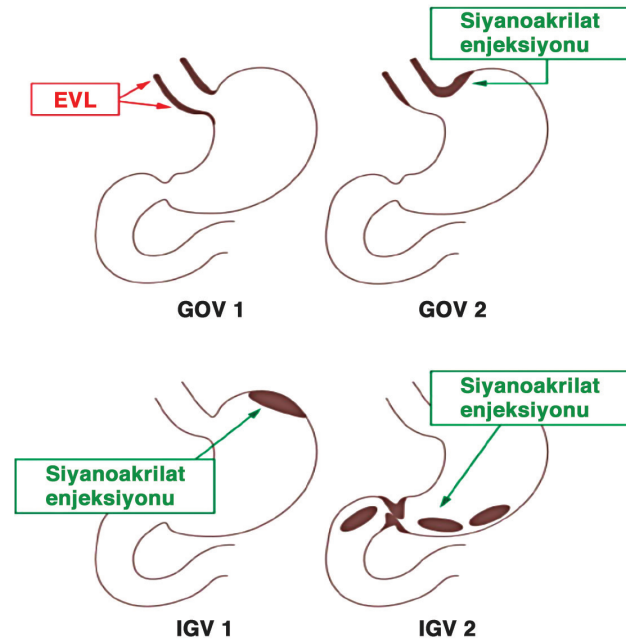
Resim 1. Sarin klasifikasyonuna göre gastrik varislerin sınıflandırılması.

2) Radyolojik tedaviler; transjuguler intrahepatik porto-sistemik stent (TIPS) ve balon retrograd transvenöz obliterasyon (BROTO) şeklinde yapılmaktadır.

Endoskopik Tedaviler

Skleroterapi

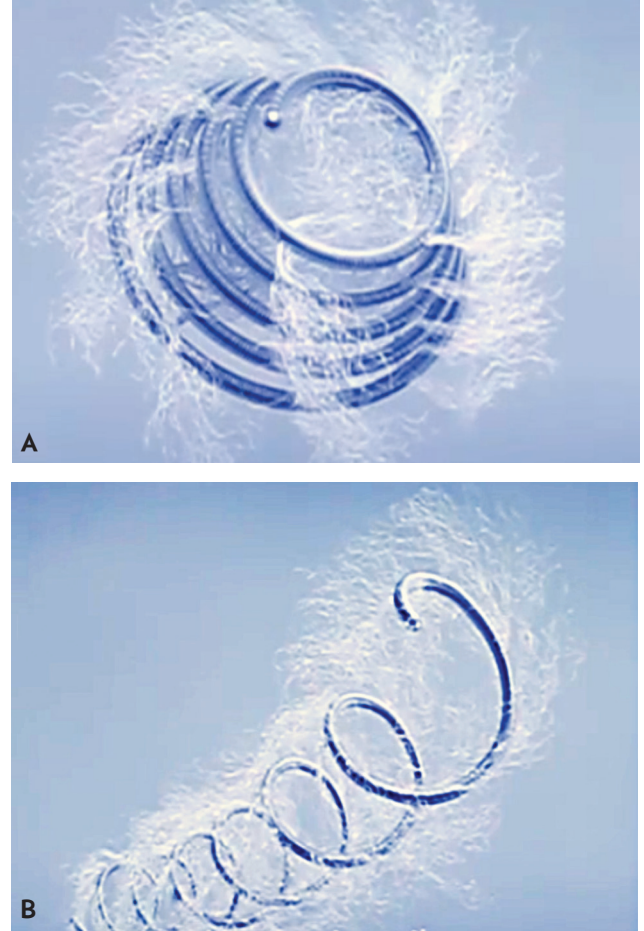
Skleroterapi band ligasyonu, siyanoakrilat enjeksiyonu veya kombinasyonlar şeklinde olmaktadır. Akut gastrik varisiyel kanamalarda, önce genel destek tedavisi (genel durum stabilizasyonu, antibiyotik tedavisi ve terlipressin uygulaması) yapılarak, endoskopi planlanır. Endoskopi sırasında, kanamanın yerinin fundus veya gastroözofageal kavşakta olup olmadığı araştırılır. Genelde fundal varis kanamalarında glue tedavisi, gastroözofageal kavşaktaki kanamalarda glue veya band ligasyonu önerilmektedir (Resim 2). Eğer gastrik varis kanaması kontrol altına alınırsa, belli aralıklarla varis kontrolü yapılır (6). Band ligasyonu artık; GOV tip 1’de skleroterapiye tercih edilmekteyken IGV’de önerilmemektedir. Çünkü bu varisler, fundusda, büyük ve submukozada lokalizedir. Eğer varis ve kontrateral duvar band ligasyonunda yakalanamazsa, kan akımı devam eder ve massif kanamaya neden olabilir. IGV için dünyadaki tek standart tedavi, glue enjeksiyonu şeklinde sklerozan madde uygulanmasıdır. Glue enjeksiyonu sonrası varis içinde glue, polimerize olmakta, sert, sıkı bir



Resim 2. Mide varislerinde önerilen tedaviler.

EVL: Endoskopik varis ligasyonu. GOV: Gastroözofageal varisler. IGV: İzole gastrik varisler.

yapı oluşturmaktadır (Resim 3). Eğer varis kanaması kontrol altına alınamazsa, balon tamponad, TIPS, cerrahi şant veya karaciğer transplantasyonu planlanır. Ancak çok iyi bir tedavi uygulansa bile, ilk 5 günde tekrar kanama riski %15-20 civarındadır.



Resim 3. A. Tornado tip coil. B. Nester tip coil.

Gastrik Varisiyel Skleroterapi

Gastrik varisiyel skleroterapi, özofageal varislerde daha başarılı olup, gastrik varislerde daha az etkilidir. Gastrik varisler daha büyük olduğundan, özofageal varislere göre daha fazla sklerozan madde gerekir. Özellikle GOV2 ve IGV1’de, skleroterapide, GOV1’e göre daha fazla sklerozan madde kullanılmaktadır. İşleme bağlı olarak; ateş, retrosternal ve karın ağrısı, geniş ülserasyonlar, komplikasyon olarak görülebilir. Perforasyon ve mediastinitis gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir ve %50 civarında mortaliteye neden olabilir (6).

Gastrik Varisiel Band Ligasyonu

Bu yöntem gastrik varis kanamalarında seçilecek ilk tedavi değildir. Tekrar kanama riski, besleyici damarlar nedeniyle, oldukça yüksektir. Tekrar endoskopi ve endoskopik varis ligasyonu (EVL) tedavisi 1-2 hafta ara ile yapılmalı, varis tamamen küçülünceye kadar kontrole devam edilmelidir.

Kombinasyon olarak da, endoskopik varis ligasyonu ve enjeksiyon skleroterapi (EVLIS), band ligasyonu ile beraber de uygulanabilir. 1 ml %5'lik etanolamin oleat, band ligasyonu yapılan yerin yukarısına, intravarisiel olarak uygulanır (7,8). EVLIS tedavisinde başarı %89 olup, ancak tekrar kanama riski %33 düzeyindedir. Bu nedenle, tecrübe, iatrojenik travma ve işlem zamanı nedeniyle çok fazla önerilmemektedir.

Trombin tedavisi

Trombin, fibrinojenin fibrine dönüşümünde kataliz görevini yapar, pıhtı oluşumunu sağlar (9-11). Trombositler üzerine de etkisi vardır. Bu tedavi uzun zamandan beri bilinen, ancak az uygulanan bir tedavi şeklidir. Daha az komplikasyon ve yan etki nedeni ile, siyanoakrilat tedavisine alternatif bir tedavi şeklidir. Genelde, 1 ml trombin, varislerin içine enjekte edilir. 5 ml trombin solüsyonu (FloSeal, Baxter), 1 litre kanı, 60 saniye-den daha az sürede, pıhtılaştıracak güce sahiptir. Tedavisi zor olan GOV2 varislerde de, trombin tedavisi oldukça faydalıdır.

Glue tedavisi

Siyanoakrilat (glue) tedavisi için, N-butyl-2-cyanoacrylate kullanılmaktadır. Uygulandıktan sonra siyanoakrilat, polimerize olmakta ve 20 saniye içerisinde hemen etkisini göstermektedir (12-20). İşlem esnasında, endoskopi kanalında tıkanma olmaması için, yağlı kontrast ajan olan lipiodol Ultra Fluid (Therapex, Kanada) kullanılmaktadır. 50:50 karışım şeklinde siyanoakrilat ve lipiodol karışımı kullanılması (veya serum salin de olabilir) önerilmektedir. Bu şekilde tedavi,

embolizasyon riskini de azaltmaktadır. Normal gastroskoplara çalışma kanalı 3.2 mm genişlikte olduğundan, bu işlem, retrofleksiyonda enjeksiyon kateterinin geçmesine izin vermez ve uygun değildir. Bu nedenle, 3.7 mm çalışma kanalı olan endoskopi cihazları kullanılmaktadır. Glue ve lipiodol oranları 1:1 ile 1:1.6 oranında dilüe edilmekte, ancak daha fazla dilüsyonlarda, emboli riski artmaktadır. Dermabond ve Glubran isimli ilaçlar, yavaş polimerize olduğundan, lipiodol gerekmemektedir. Kullanılan ilaçlar ve özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

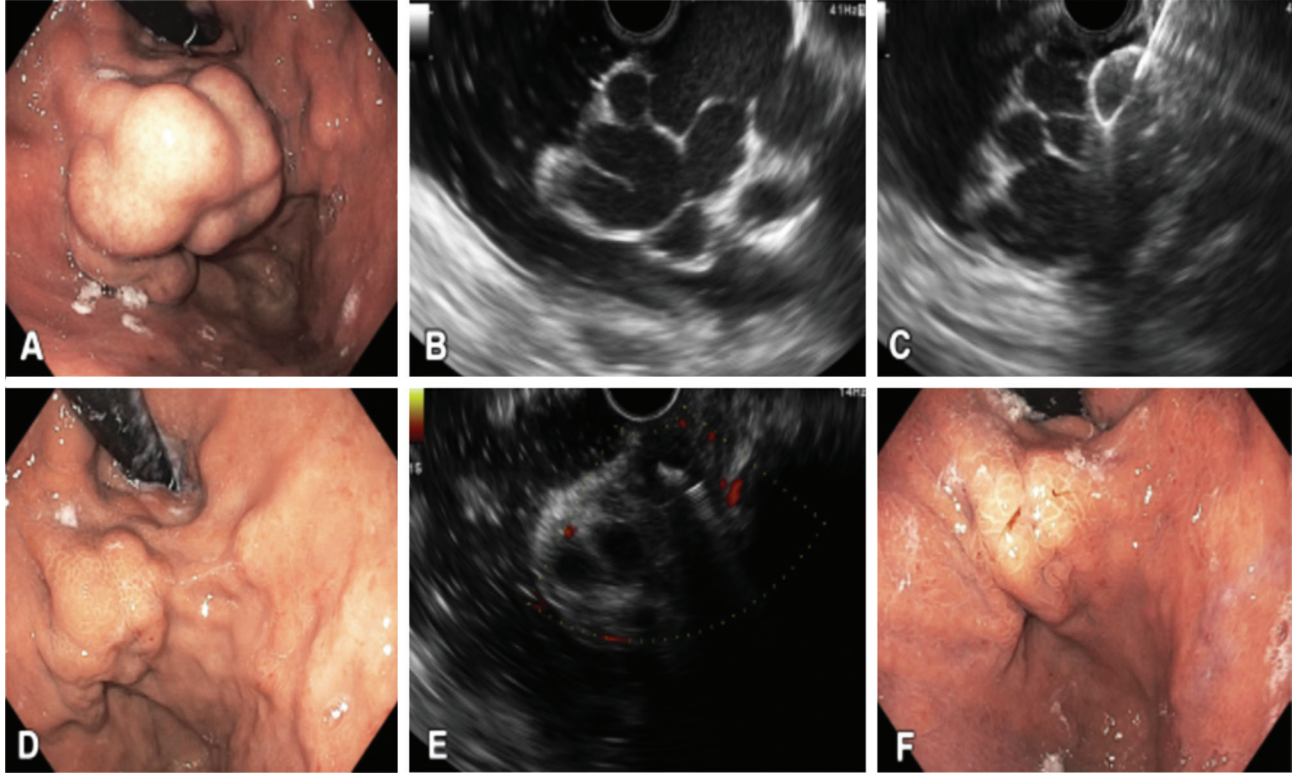
Siyanoakrilat'ın komplikasyonları: Bu işlemin çeşitli riskleri mevcut olup, distal sistemik tromboemboli gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Ör: pulmoner embolizm (pulmoner damarlarda), akut böbrek hasarı (renal damarlarda), splenik veya portal ven trombozları (daha sonra karaciğer nakli gerekebilir) oluşabilir. Daha az oranda, gastrik ülser (%0.1), majör gastrik varis kanaması, mezenterik hematoma, hemoperitoneum, bakteriyel peritonitis vs'ye neden olabilir (10,12). Bu nedenle gerekli görüldüğü hallerde, antibiyotik tedavisi başlanabilir.

EUS aracılı tedaviler

EUS aracılığı ile glue tedavisi ve coil uygulaması başarıyla ve güvenle uygulanmaktadır. Tedavi öncesi, renkli Doppler EUS yapılarak varisler net olarak izlenir. Gastrik fundal varislerin daha iyi vizualizasyonu için, lümen su ile doldurulur. EUS, anterograde tarzda kullanılmalıdır. Diyafragmatik krus kas tabakası, özofagus duvarı ile gastrik fundal varis arasında görülmelidir. Transözofageal yolla 19 gauge, 0.035 inch çapında iğne ile varislerin içine girilerek, coiller yerleştirilir. En popüler coiller; Tornado ve Nester tipi coillerdir (Resim 3-A, 3-B). Bu coillerin çapları, 8-20 mm olup, üzerinde fibriler yapılar bulunur ve trombositler buraya yapışarak, pıhtı oluşarak, varisin içinin kapanmasına neden olur. Kullanılacak coilin çapı,

Tablo 1. Glue tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

Ticari İsmi	Üretici Firma	Aktif Komponent	İlaç	Polimerizasyon Oranı	Lipiodol Gereksinimi	1 Amp. Fiyatı (USD)	ABD
Indermil	Covidien	N-butyl-2-cyanoacrylate	05. ml/sıvı amp.	Hızlı	Var	26	Var
Cyanoacrylate	TissueSeal	N-butyl-2-cyanoacrylate	05. ml/sıvı amp.	Hızlı	Var	27	Var
Dermabond	Ethicon	2-Octyl- cyanoacrylate	05. ml/sıvı amp.	Yavaş	Yok	25	Var
Glubran 2	GEM, Italy	N-butyl-2-cyanoacrylate + methachryloxy sulfolane	0.25 ml- 05 ml ve 1 ml/sıvı amp.	Yavaş	Yok	-	Yok



Resim 4. Gastrik varislerde glue ve coil uygulaması sonrası görünüm.

EUS ile hesaplanır. Varisin çapının %20 daha fazlası hesap edilerek seçilir. Stylet geri çıkarılır ve coiller, stylet aracılığı ile varisin içine itilir. Coil uygulamasından hemen sonra, 1 ml 2-Octyl- cyanoacrylate, aynı iğne ile, varisin içine verilir (Resim 4). Glue ile varis obliterasyon oranı %94.7 olup, EUS aracılı siyanoakrilat uygulamasında bu oran %90.9 düzeyindedir (12,13). Kontroller 1 ay sonra yapılmakta ve varislerin çoğunun kaybolduğu görülmektedir. Komplikasyon olarak, glue uygulanan hastalarda %57.9, endoskopik siyanoakrilat kullanan hastalarda %9.1 oranında bazı komplikasyonlar olabilir. İlginç olarak glue uygulanan hastalarda, %81 oranında bilgisayarlı tomografide (BT) emboli olmasına rağmen, bu hastaların %80'inde semptom görülmemektedir (14,16).

Hemospray Uygulaması

İşlem, hemospray cihazı ile uygulanır. Özellikle glue veya siyanoakrilat uygulanıp, kanaması olan hastalarda hemospray, başarı ile uygulanmaktadır (4,5).

Radyolojik (Endovasküler) Tedaviler

Bu grupta TIPS ve BRTO veya TIPS + BRTO kombinasyonu kullanılmaktadır (17-20). TIPS işleminde, transjuguler venler-



Resim 5. TIPS uygulaması.

den girilerek, karaciğer içinde vena hepatica uç dalı ile vena porta uç dalı içine, metalik, kaplı, genişleyebilen stent yerleştirilir (Resim 5). Böylece portal basınç düşürülerek, varis basıncı azalır ve kanama da azalır.

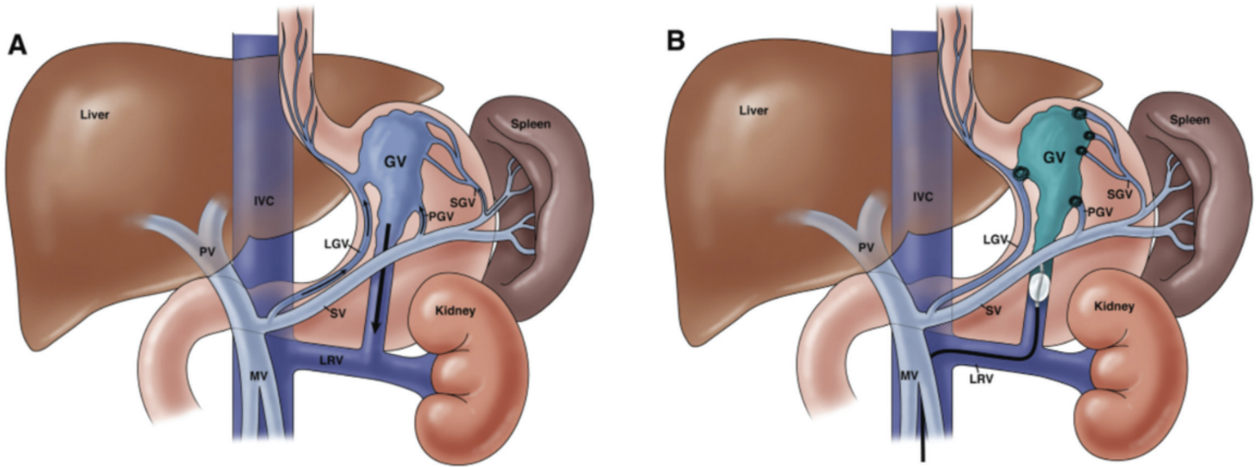
BRTO Uygulaması

İlk defa Japonya'da geliştirilmiş ve Asya ülkelerinde popüler bir uygulamadır. Gastrik varisler %60-85 oranında, gastro-re-nal şant ile birlikte. Gastro-re-nal şantlarda (GRS) akım, sistemik dolaşıma olmaktadır ve radyologlar, girişimsel radyoloji ünitesinde önce balon ile GRS'ı bloke ederler (Resim 6). Balon tıkanmış retrograd transvenöz obliterasyon, gastrik varislerin tedavisinde transjugular intrahepatik şantların terapötik ek veya alternatifi olarak kullanılan endovasküler bir tekniktir (16-21). Sonra, %5'lik etanolamin oleat iopamidol damar içine verilir. Akut gastrik varislerin kanamalarında BRTO, %76.9-100 arasında başarı sağlamaktadır. Tekrar kanama olasılığı, %0-14 arasında yani düşük düzeydedir. BRTO, hepatik ensefalopati ihtimalini artırmadan, TIPS kadar başarılı bir tedavidir.

İşlem: Araştırmacılar, işlem öncesi BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramalarını gözden geçirmeyi ve şantı seçmek için en iyi açıyı sağlayan yaklaşıma karar veremeyi önermektedir. BRTO için kullanılan sklerozan maddeler; etanolamin oleat (orijinal sklerozan), polidocanol sodium tetradecyl sulfate foam (polidocanol köpük)'dür. Etanolamin oleat, bu prosedürde kullanılan ana sklerozan olarak tarif edilmiştir. Son zamanlarda köpük sklerozanlar, daha iyi varis duvarı teması ve potansiyel olarak daha az dozda sklerozan avantajı sağlayan alternatif embolizasyon ajanları

olarak popülerlik kazanmıştır. BRTO girişimsel radyolojide uygulanmakta ve işlem için; 5 Fr diagnostic kateter (Cobra; Angio-dynamics, Queensbury, NY), Slip-cath (Cook Inc, Bloomington, IN) 5 Fr Simmons II catheter (Angiodynamics, Queensbury, NY), 0.035-inch stiff wire (Rosen, Angioynamics, or TAD II, Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO), occlusion balloon catheter with diameters ranging from 8.5 to 32 mm (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA), the Equalizer (Boston Scientific, Natick, MA) gereksinim vardır.

Literatürde rapor edilen vakaların çoğu, sağ femoral ven yaklaşımı kullanılarak tanımlanmıştır. Bazı kurumlar, sadece juguler damar yaklaşımını benimsemiştir. Gastrorenal şantın sol renal ven yoluyla kateterizasyonu, oklüzyon balonlu bir kateter kullanılarak gerçekleştirilir. Ters şekilli balon kateterleri Asya'da mevcuttur ve şantın içine daha kolay ve istikrarlı erişim sağlar. Bu kateterler Amerika Birleşik Devletleri'nde kolayca bulunmaz. Araştırmacılar tarafından önerilen yaklaşım, inferior vena kava (IVC) veya distal renal ven içine uygun boyutta bir giriş kılıfı (6-12 Fr) yerleştirmektir. Daha sonra, sol renal ven 5 Fr diyagnostik kateter (Cobra; Angiodynamics, Queensbury, NY) kullanılarak seçilir. Diyagnostik kateter daha sonra, şantı seçmek için kullanılan açılı bir uç kateteri (Slip-cath; Cook Inc, Bloomington, IN) ile değiştirilir. Alternatif olarak, sol renal veni seçmek için bir 5 Fr Simmons II kateteri (Angiodynamics, Queensbury, NY) kullanılır ve uç uca yerleştirilene kadar geri çekilir. Daha sonra, 0.035 inçlik bir sert tel (Rosen,



Resim 6. BRTO (Balon tıkanmış retrograd transvenöz obliterasyon) prosedür adımları. (A) Gastrorenal şantın kateterizasyonu (ok). (B) Bir oklüzyon balonunun (ok) şant içine ilerlemesi ve retrograd venogramın gerçekleştirilmesi. Sonrasında, retrograd venogram, mide varislerinin (ok) yanı sıra, afferent posterior gastrik venin (ok başları) opaklaşmasını gösterir. Sonlanım noktası, sklerozan karışımın verilmesi, afferent posterior gastrik venin (ok başı) doldurulmasıdır.

Angioynamics veya TAD II, Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO), şant içine mümkün olduğu kadar derin ilerletilir, ardından 8.5 ila 32 mm arasında değişen çaplara sahip bir oklüzyon balon kateteri yerleştirilir. Balonun çapı, ilgi konusu olan komşu gastorenal şant damarını tıkamak için seçilir. Sklerozan maddenin enjeksiyonu, daha seçici bir enjeksiyon için bir mikrokater kullanılarak veya olmadan uygulanır.

Porto-venöz şantlarda, BRTO ve siyanoakrilat tedavisi güvenli olup, ancak yüksek oranda tekrar kanama olasılığı mevcuttur. BRTO'dan sonra portal basınç artmakta ve özofagus varis basıncında kötüleşmeye neden olmaktadır. Diğer önemli komplikasyonlar; hemoglobiniüri, karın ağrısı, ateş, plevral

efüzyon gelişebilmektedir. Şok ve atrial fibrilasyon majör komplikasyonlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, gastrik varis tedavisi oldukça zordur. Özellikle skleroterapi ve band ligasyonu uygulaması az etkili olmaktadır. Mide varis kanamaları, özofagus varis kanamalarına göre daha az olmakta, tüm varis kanamalarının %10-30'una neden olmaktadır. Buna rağmen, varis kanamaları daha şiddetli olmakta ve yüksek mortaliteye sahiptir. Spontan hemostaz sonrası, %35-90 oranında tekrar kanama olabilmektedir. İleriki yıllarda daha yeni tedaviler gündemimize gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:919-28.
2. Wani ZA, Bhat RA, Bhadoria AS, et al. Gastric varices: Classification, endoscopic and ultrasonographic management. J Res Med Sci 2015;20:1200-7.
3. Lo GH. Endoscopic treatments for portal hypertension. Hepatol Int 2018;12(Suppl 1):91-101.
4. Ibrahim M, Mostafa I, Devière J. New developments in managing variceal bleeding. Gastroenterology 2018;154:1964-9.
5. Chang CJ, Hou MC, Liao WC, et al. Management of acute gastric varices bleeding. J Chin Med Assoc 2013;76:539-46.
6. Binmoeller KF. Endoscopic ultrasound-guided coil and glue injection for gastric variceal bleeding. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2018;14:123-6.
7. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. Gastrointest Endosc 2014;80:221-7.
8. Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, Levy MJ. Novel techniques for gastric variceal obliteration. Dig Endosc 2015;27:189-96.
9. Mukkada RJ, Antony R, Chooracken MJ, et al. Endoscopic ultrasound-guided coil or glue injection in post-cyanoacrylate gastric variceal re-bleed. Indian J Gastroenterol 2018;37:153-9.
10. Jhaharia A, Wanjari SJ, Ashdhir P, et al. Role and safety of human thrombin injection for the treatment of bleeding gastric varices. Indian J Gastroenterol 2018;37:321-5.
11. Frost JW, Hebbar S. EUS-guided thrombin injection for management of gastric fundal varices. Endosc Int Open 2018;6:E664-E668.
12. Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices. Surg Endosc 2016;30:1396-404.
13. Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD010180.
14. Jer Hwang H, Málaga I, Curvale C, et al. Refractory gastric variceal bleeding treated through endoscopic ultrasound-guided coiling and N-butyl-2-cyanoacrylate application. Rev Gastroenterol Mex 2018;S0375-0906(18)30021-1.
15. Khoury T, Nadella D, Wiles A, et al. A review article on gastric varices with focus on the emerging role of endoscopic ultrasound-guided angiotherapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:1411-5.
16. Tarantino I, Miraglia R, Amata M, et al. Endoscopic ultrasound-guided angiotherapy in refractory gastrointestinal bleeding from large isolated gastric varices: a same-session combined approach. Endoscopy 2018;50:1033-4.
17. Lipnik AJ, Pandhi MB, Khabbaz RC, Gaba RC. Endovascular treatment for variceal hemorrhage: TIPS, BRTO, and combined approaches. Semin Intervent Radiol 2018;35:169-84.
18. Kobayakawa M, Ohnishi S, Suzuki H. Recent development of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. J Gastroenterol Hepatol 2018 Aug 31. doi: 10.1111/jgh.14463.
19. Ma LL, Luo TC, Tseng YJ, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of portovenous shunts during endoscopic therapy for the treatment of gastric varices. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2018 Sep 14. doi: 10.1097/SLE.
20. Strunk H, Marinova M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): pathophysiologic basics, actual indications and results with review of the literature. Rofo 2018;190:701-11.
21. Mantaka A, Tsetis D, Hatzikadis, et al. Successful management of refractory gastric variceal bleeding via a combined percutaneous approach in sinistral portal hypertension. Gastroenterol Hepatol Open Access 2018;9:55-8.