

Bölüm 9

PORTAL HİPERTANSİYON

Muhammet Fatih AYDIN¹

GİRİŞ

Portal hipertansiyon en çok karaciğer sirozu ile ilişkilendirilen bir hemodinamik anormalliktir. Gastroözofageal varis kanaması, hepatik ensefalopati, asstit ve fonksiyonel böbrek yetmezliğini içeren en ölümcül komplikasyonların çoğu portal hipertansiyon varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu komplikasyonlar iki karakteristik patofizyolojik fenomenen kaynaklanır: Portal sistemik şant gelişimi ve hiperdinamik dolaşım durumu. Portal hipertansiyonun iyi anlaşılması bu komplikasyonların tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Portal hipertansiyona yol açan ilk mekanizma hepatik direnç artışıdır. Daha sonra portosistemik kollaterallerin gelişmesine rağmen portal kan akışındaki artış portal hipertansiyonu sürdürür ve şiddetlendirir. Bu bölümde portal hipertansiyonun tanımı, etiyojisi, patofizyolojisi, klinik özellikleri, tanı ve tedavisi konusunda güncel bilgilere yer verilmektedir.

1. Tanım

Portal hipertansiyon, basit bir şekilde portal sistemdeki anormal basınç artışı olarak tanımlanabilir. Portal ven basıncı normal olarak dinlenmede ve açık koşullarında 7 ile 12 mmHg arasında değişmektedir (Simonetto ve ark., 2019). Ancak direkt portal basıncı ölçümü invaziv olup, portal veya umbilikal venlerin kanülasyonunu gerektirir. Alternatif olarak portal hipertansiyon, portal ven ile inferior vena kava arasındaki basınç gradyenti ile tanımlanmakta olup, buna hepatik venöz basınç gradyenti (HVPG) adı verilir. HVPG karaciğer portal perfüzyon basıncını temsil etmekte olup, 1-4 mmHg arasında değişmektedir. Beş mmHg'den büyük değerler portal hipertansiyona işaret ederken, >12 mmHg değerler ise klinik olarak anlamlı portal hipertansiyona karşılık gelmekte olup, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip en ciddi komplikasyonlara neden olur (Samonakis ve ark., 2004; El-Tawil, 2012). Portal basınç gradyentinin 5-9

¹ Doç. Dr., Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD
e-mail: mdfatihaydin@gmail.com

mmHg arasında olması ise subklinik portal hipertansiyon olarak tanımlanır (Bosch et al. 2009).

Portal hipertansiyon sirozun major komplikasyonu olup, masif gastrointestinal kanama, asit, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlardan sorumludur Portal hipertansiyonun ilk sonuçları, mide ve özofagusta rüptüre olarak kanamaya neden olan varislerin oluşmasıdır. Artan portal basınç, kanı karaciğerden uzaklaştıran varislerin oluşmasına neden olur. Distal özofagustaki varisler kolayca kanar ve nadiren ölümlü sonuçlanır (Ong ve ark., 2000).

2. Etiyoloji

Portal hipertansiyonun en yaygın etiyojisi sirozdur (La Mura ve ark., 2015). Etiyolojiler portal venöz sistemde altta yatan problemin bulunduğu yere göre sınıflandırılır. Geniş anlamda prehepatik, hepatik ve posthepatik olarak sınıflandırılmaktadır.

Portal hipertansiyon için prehepatik etiyojiler trombozun proksimalindeki portal venöz basıncı artıran portal ven obstrüksiyonu ile sonuçlanır. Portal hipertansiyona yol açan prehepatik kondisyonlar dehidrasyona sekonder splenik ve portal ven trombozu, gastrointestinal kanal inflamasyonu, hiperkoagülabilité durumları ve maligniteyi içerir. Primer veya metastatik hepatik malignite, portal ven trombozu şeklinde bulunabilir ve portal ven trombozu bulunan bireylerde her zaman dikkate alınmalıdır (Li ve ark., 2013). Splenektomi geçiren hastalar splenik veya portal ven trombozu açısından risk altındadır. Yenidoğanlarda umbilikal kateterler de portal ven trombozu ile ilişkilendirilmiştir (Bersani ve ark., 2021).

Hepatik etiyojiler sinüsoidlerden önce ve sinüsoidlerde oluşanlar olmak üzere gruba ayrılır. Sinüsoidler, hepatositlerin arasından giden küçük kapillerlerdir. Portadan hepatik damarlara giderken kan yolunun bir parçasını oluştururlar. Biliyer siroz, intrahepatik presinüsoidal portal hipertansiyonun başka bir nedenidir. Bu kondisyon primer (nedeni bilinmeyen) veya safra kesesi taşları, darlıklar veya neoplazmaya sekonder olabilmektedir (Sarcognato ve ark., 2021). Kuzey Amerika'da portal hipertansiyonun en önemli etiyojisi sirozdur (Oliver ve ark., 2022). Siroz en fazla aşırı alkol tüketiminden oluşmaktadır. Sirozun diğer yaygın nedenleri hepatit B ve C'dir (Asghar ve ark., 2020). Siroz progresif parenkimal hasar, fibroz ve nodüler rejenerasyon ile karakterize olan yaygın bir süreçtir. Bu süreçte hepatik mimari bozulur ve sinüsoidler komprese olarak portan venöz basınçta artışa neden olurlar. Ayrıca sirozda görülen splanknik dolaşımdaki artış da daha yüksek portal basıncına katkıda bulunur (Martell ve ark., 2010).

Postsinüsoidal etiyojiler nadirdir. Budd Chiari sendromu ve konstriktif perikarditi içerir. Budd Chiari sendromu hepatik venler tıkanığında oluşur (Sultana ve ark., 2021). Bu sendrom koagülasyon anormallikleri, malignite veya membranlardan kaynaklanır. Konstriktif perikardit, kalbin dış kabuğunun sertleştiği ve dolunun bozulduğu bir kardiyak durumdur. Her iki durum da portal venöz sistemde basınç artışına neden olur.

2.1. Siroz ve portal hipertansiyonun evreleri

Kronik karaciğer hastalığında fibroz, ilerleyerek siroza yol açar ve etiyojik faktör var olduğu sürece kötüleşir (Molina ve Reddi, 2001). İki temel evre kompanse ve dekompanse evrelerdir. Dekompanse evre assit, veriseal hemoraji veya hepatik ensefalopati gibi klinik olarak komplikasyonların varlığı ile karakterizedir. Kompanse evre en uzun evre olup, asemptomatiktir. Farklı prognostik ve baskın patofizyolojik mekanizmaları olan en az iki evre bulunmaktadır: hafif portal hipertansiyon ve klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon. Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon bulunan hastalar, dekompanse gelişimi için artmış risk altındadır. Dekompanse evre çok daha kısa sürer ve hızla hepatorenal sendrom ile karaciğer yetmezliğini (ensefalopati, refrakter assit ve sarılık) barındıran daha fazla dekompanse bulunan bir evreye ilerleyerek mortalite ile seyredebilir (Garcia-Tsao ve ark., 2017).

3. Patofizyoloji

Portal hipertansiyonda splanik organlardan karaciğere kan taşıyan venlerdeki basınçta bir artış vardır. Ohm Yasası'na ($\Delta P = F \times R$) göre akış (F) miktarında ve/veya direnç (R) miktarında bir artış olduğunda, basınç (P) artacaktır. Böylelikle portal kan akışında veya portal kan damarı direncinde artışa neden olan herhangi bir şey portal hipertansiyona neden olabilir (Seo ve Vijay, 2011).

Portal hipertansiyonda iki temel faktör vardır: (1) dejeneratif nodüller nedeniyle artan intrahepatik direnç ve (2) splanik vasküler yatakta vazodilatasyona sekonder splanik kan akışında artış (Nurdjanah, 2014).

3.1. İntrahepatik Dolaşım

İntrahepatik kan damarı basıncı fibroz/siroza bağlı masif yapısal hasardan veya intrahepatik vasküler vazokonstriksiyondan kaynaklanır. Bu sirozda portal hipertansiyonun temel nedenidir (Iwakiri, 2014).

3.1.1. Endotelial hücre disfonksiyonu

Karaciğer endotelial hücreleri karaciğerin hasara karşı savunmasında ilk basamak olup, kan klirensi, karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, kan damarları, hepatosit büyüme immünitesi ve anjiyojenez/sinüsoidal yeniden şekillenmeyi içeren karaciğer fonksiyonu üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır (Poisson ve ark., 2017). Bu nedenle endotelial hücre disfonksiyonu vazomotor kontrol bozuklukları, inflamasyon, fibroz ve karaciğer rejenerasyon bozukluklarına yol açarak portal hipertansiyonun oluşumunu kolaylaştırır.

3.1.2. Vazodilatör azalması

Nitrik oksit (NO) bugün için en güçlü vazodilatördür. Karaciğer sirozunda NO üretimi/biyoyararlılığı intrahepatik kan damarı direnci durumunda önemli derecede azalır. NO üretimindeki azalmayı açıklayan en az iki mekanizma bulunmaktadır. Birincisi, NO oluşturan enzim negatif regülatörler tarafından inhibe edilir. İkincisi, sirozda oksidatif stres artar. NO ile birlikte endojenöz bir toksin olan peroksinitriti oluşturmak üzere artan süperoksit radikaller NO'nun biyoyararlanımını azaltır (Förstermann ve Sessa, 2012).

3.1.3. Vazokonstriktörlerin artışı

Sirozda vazodilatörlerdeki azalma ile birlikte aynı zamanda tromboksan A2 (TXA2) gibi vazokonstriktörlerde de artış görülür. Karaciğer sirozunda COX-1 aktivitesinin artması daha büyük miktarlarda TXA2 ve intrahepatik kan damarı direncinde artmaya yol açar. Endotelin (ET-1) Hepatik Stellat Hücreleri (HSC) reseptörüne bağlandığında bu mekanizmada yer alan bir diğer önemli vazokonstriktördür (Ezhilarasan, 2020).

3.1.4. Karaciğerde anjiyojenez

Portal hipertansiyonda anjiyojenez, intrahepatik dolaşımda önemli bir rol oynar. Karaciğer sirozunda septa fibroz ve bitişik rejeneratif nodüllerin sayısında artış söz konusudur. Aktif hepatik stellat hücreleri ve portal miyofibroblastları gibi diğer miyofibroblastlar, karaciğer sirozunda anjiyojeneze neden olur. Hepatik stellat hücreleri, anjiyopoetin ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörler salgılayarak karaciğer endotelial hücrelerini etkin hale getirir. Seperasyon anjiyojenezinin bir sonucu olarak üretilen düzensiz akış paternleri intrahepatik kan damarı direncinde artışa neden olur (Seo ve Vijay, 2011).

3.2. Ekstrahepatik Dolaşım

Portal hipertansiyon oluştuktan hemen sonra kollateral bir portosistemik kan damarı oluşur. Sindirim organlarından gelen kan kollateral damarlara geçiş yapar, ancak splanknik dolaşımdaki kan akışı bunu telafi etmek için artar. Artan portal kan akışı portal hipertansiyonu şiddetlendirir. Ayrıca sirozda splanknik ve sistemik dolaşımdaki arteriyel vazodilatasyon portal vene kan akışının artmasına yardımcı olur (Martell ve ark., 2010).

Portosistemik kollateral kan damarları, artan portal basıncına yanıt olarak doğar. Kollateral damarlar önceden mevcut kan damarları açıklığından oluşur veya anjiyojenez aracılığıyla gelişir. Kollateral kan damarlarının varlığı varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlara yol açar (Li ve ark, 2022). Portal basınçtaki değişiklikler ilk olarak bağırsaklardaki vasküler yataklar tarafından saptanmakta olup, bunu splanknik dolaşımdaki arterler izlemektedir. Bu vasküler yatak daha sonra portosistemik kollaterali tetikleyecek olan VEGF ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi çeşitli anjiyojenik faktörleri üretir (Iwakiri, 2014). Sirozlu veya sirozsuz portal hipertansiyon üzerine yapılan deneysel çalışmalarda ayrıca karbonmonoksit (CO), prostasiklin, endokannabinoid ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi diğer vazodilatör moleküllerin de bu süreçte yer aldığını göstermiştir (Martell ve ark., 2010).

3.3. Portal hipertansiyonun patojenezinde yeni bir yaklaşım

Sirozda intrahepatik direnç artışı hepatik sinüsoidlerdeki yapısal değişikliklerle (fibroz, rejeneratif nodüller) sinüsoidal hücrelerden vazodilatör üretimindeki artış nedeniyle intrahepatik dolaşımdaki vazokonstriksiyonun bir kombinasyonunun sonucudur.

Portal hipertansiyonun patojenezinde bu komplikasyonun terapötik yönetimini etkileyecek yeni bir yaklaşım, sirozun bir pro-hemorajik kondisyon olduğu geleneksel konseptinin, sirozun artık hem pro-hemorajik hem de pro-trombotik bir hastalık olarak kabul edilmesi ile değişmesidir (Tripodi ve Mannucci, 2011). Protrombotik evre hepatik fibroz ve portal hipertansiyonun kötüleşmesi ile sonuçlanabilmektedir (Turco ve ark., 2018). Bu varsayım, antikoagülasyonun hepatik fibroz ve portal hipertansiyonda azalmaya yol açtığı gerçeği ile desteklenmektedir.

Portal hipertansiyonun kötüleşmesine katkıda bulunan bir diğer faktör, bakteriyel ürünlerin intestinal lümeninden sistem dolaşımına translokasyonudur (Turco ve Garcia-Tsao, 2019).

Bağırsak kaynaklı bakteriyel ürünler HSC'leri ve Kupffer hücrelerini stimüle ederek HSC'lerin ve Kupffer hücrelerinin aktivasyonuna sekonder olarak fibrojenezin aktivasyonuna yol açarlar.

4. Klinik Semptomlar

Portal vende artan basınç özofageal ve gastrik varislere neden olabilir. Bu varisli venlerden kanama genellikle şiddetlidir ve acil tedavi edilmez ise ölümcül olabilmektedir.

Varis kanamasının semptomları hematemez veya kan kusma (kusmuk kahve telvesi ile karışık kırmızı kan olabilir) ve/veya melena, yani siyah defekasyon olabilir.

Varis damarları yatağı bir kez kanamaya başladıktan sonra tekrar kanamaya eğilimli olur ve her kanama epizodunda ölüm riski oldukça yüksektir (%30-35). Portal hipertansiyonun diğer sonuçları assit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom ve hepatik hepatopatidir (Garcia-Pagan ve ark., 2012; Kusumobroto, 2015).

5. Tanı

Portal hipertansiyon tanısı endoskopi ile abdominal portosistemik kollaterallerin varlığı görüntülendiğinde veya görüntüleme tetkikleri ile konulmaktadır. Portal hipertansiyon aynı zamanda splenomegali ve/veya trombositopeni ayırıcı tanısının bir parçasını oluşturmaktadır.

Portal venöz sistem 2 kapiler yatak, yani hepatik sinüoidler ve splanknik kapilerler arasında bulunduğundan, portal vene direkt erişim komplike olup, portal hipertansiyon varlığını ve/veya sirozdaki şiddetini doğrulamak amacıyla portal basıncı ölçmek üzere farklı invaziv yaklaşımla geliştirilmiştir (Turco ve Garcia-Tsao, 2019). Sirozda portal basıncın invaziv ölçümleriyle korele olan non-invaziv yöntemler sonradan geliştirilmiştir. Böylelikle portal hipertansiyon tanısını koymak ve sirozdaki riski belirlemek invaziv ve non-invaziv testlere dayalıdır.

5.1. İnvaziv Testler

5.1.1. Özofagogastroduodenoskopi (EGD)

EGD'de tesadüfi gastroözofageal varis (GEV) bulgusu, portal hipertansiyon için tanı koydurucudur ve nedeninin belirlenmesi için ileri tetkiklerin yapılmasına yol açar. Portal hipertansiyonda varisler alt özofagusta daha büyüktür ve görüntüleme endoskop geri çekildikçe giderek küçülürler. Üst özofagusta daha büyük ve alt

özofageal sfinkterde daha küçük olan varisler portal hipertansiyon kaynaklı değildir ve daha çok tümör veya vasküler kateterizasyon nedeniyle oluşan vena kava obstrüksiyonuna bağlıdır.

Siroz hastalarında GEV bulgusu klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (CSPH) tanısını koydurur, çünkü GEV bulunan hastalarda hepatik venöz basınç gradyeninin en az 10-12 mmHg olduğu gösterilmiştir (Garcia-Tsao ve ark., 2017).

Son yıllarda artan sayıda çalışmada endoskopik ultrasonun (EUS) portal hipertansiyonun değerlendirilmesinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (Pavic ve ark., 2021). Paraözofageal varisler ve sol gastrik ven EUS ile daha iyi görüntülenebilmekte olup, yalnızca varis boyutu ile korele olmayıp, aynı zamanda ligasyon ve skleroterapi sonrasında varis rekürensini de öngörebilmektedir (Hino ve ark., 2002; Kuramochi ve ark., 2007).

5.1.2. Portal basınç ölçümü

Portal basınç ölçümleri siroz hastalarında yapılır. Ancak GEV veya kollateral bulunmayan hastalarda sinüsoidal portal hipertansiyon yokluğu, prehepatik veya presinusoidal portal hipertansiyonu belirler. Portal vene doğrudan yaklaşımlar zaman içinde öne sürülmüş olup, umbilikal ven kateterizasyonu ve portal ven branşlarının transkutanöz transhepatik kateterizasyonunu içerir (Turco ve Garcia-Tsao, 2019). Ancak bu yöntemler invaziv olup, teknik olarak zordur, potansiyel riskleri bulunmaktadır ve genel anestezi altında uygulandıklarında derin sedasyonun splanknik hemodinamikler üzerindeki etkileri nedeniyle portal basıncı etkileyebilmektedir.

5.1.3. Hepatik venöz basınç gradyeni (HVPG)

HVPG portal basıncın değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntem olup, altın standart olarak kabul edilmektedir. HVPG, hepatik sinusoidal basıncın bir ölçümü olan kamalı hepatik venöz basınçtan (WHVP) serbest hepatik venöz basıncın (FHVG) çıkarılması ile hesaplanır. WHVP alkolik veya viral sirozda ana portal venin doğrudan kateterizasyonu ile ölçülen basınçla yakından ilişkilidir ($r=0.95$) (Bolognesi et al., 2017).

Normal HVPG değerleri 3-5 mmHg arasında değişmektedir. Beş mmHg'nin üzerindeki değerler portal hipertansiyona işaret eder. Kronik karaciğer hastalarında portal hipertansiyon, siroz için tanı koydurucudur. $HVPG \geq 10$ mmHg olması GEV olmaksızın kompanse siroz bulunan hastalarda GEV gelişimi, klinik dekompanse ve hepatoselüler karsinomayı öngörür (Ripoll ve ark., 2007).

Tanısal amaçlar dışında HVPG yaygın bir şekilde kullanılmamakta olup, siroz hastalarının klinik değerlendirmesinde önerilmemektedir (Garcia-Tsao ve ark., 2017).

5.4. Noninvaziv Testler

GEV'lerin saptanması siroz hastaları için esas olup, portal hipertansiyon şiddetinin belirlenmesi GEV'lerin yönetimi ve prognoz açısından önemlidir. Ancak EGD'de riskler mevcut olup, HVPG genel olarak sadece özel merkezlerde bulunabilir ve bu nedenle pek çok çalışmada varislerin ya da portal hipertansiyonun tanısına yönelik noninvaziv testlere odaklanılmıştır.

5.4.1. Karaciğer sertliğinin ölçümü

Karaciğer fibrozunun siroza yol açan birikimi, karaciğer sertliğinde ilerleyici bir artışla ilişkilidir. Bu sertlik, vibrasyon kontrollü transient elastografi ile ölçülebilmekte olup, bu yöntem en çok kullanılan ve doğrulanan noninvaziv test durumundadır. Bu yöntem kronik karaciğer hastalığında karaciğer fibrozunun evrenmesinde oldukça yararlı olmuştur (Ferraioli ve ark. 2018). Sertlik ölçümü aynı zamanda siroz hastalarında varis varlığını ve portal hipertansiyonun derecesini belirleme de kullanılmıştır.

İleri karaciğer fibrozu veya siroz bulunan hastalarda HVPG ve karaciğer sertliği ölçümü arasında iyi bir korelasyon olduğu bildirilmiştir ($r = 0.55-0.86$) (Ferraioli ve ark. 2018).

5.4.2. Dalak sertliğinin ölçümü

Portal hipertansiyonunun gelişimi ile birlikte sadece dalağa geri akış nedeniyle değil, aynı zamanda hiperplazi, artan anjiyogenez ve sertliğini artıran dalağın fibrojenezini nedeniyle dalak boyutunda ilerleyici bir artış olur. Dalak sertliğinin ölçümü Transient Elastografi (TE) ile saptanabilmekte olup, siroz hastalarında varis varlığı ile portal hipertansiyonun derecesinin ölçümünde kullanılmıştır (Ferraioli ve ark. 2018). Dalak sertliği ölçümünün özellikle portal hipertansiyonunun prehepatik ve presinüsoidal nedenlerinde yararlı olduğu görülmektedir. HCV'ye bağlı siroz bulunan bir kohort ile yapılan bir çalışmada dalak sertliği ile HVPG arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Colecchia ve ark., 2012). Dalak sertliği ölçümünün, klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon tanısında karaciğer sertliği ölçümünden daha iyi olduğu saptanmıştır.

5.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR ile belirlenen karaciğer mimarisi, karaciğer ile dalağın perfüzyonu ve splenik arterdeki kan akışının HVPG ile değerlendirilen portal basınç ile korele olduğu gösterilmiştir.

İleri fibroz ve siroz bulunan hastalarla yapılan bir çalışmada (%60), karaciğer boyuna gevşeme zamanı ve splenik arter hızının anlamlı olarak HPVG ($r=0.90$) ve klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon ($r=0.85$) ile korele olduğu gösterilmiştir (Palaniyappan ve ark., 2016). MR hem karaciğer hem de dalak elastografisi ile entegre edilebilir.

5.4.4. Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Transient elastografi (TE) ucuz bir yöntem olmakla birlikte obezitede ve asitte kullanımı sınırlıdır. Manyetik rezonans elastografi de demir depozisyonu, masif asit ve obezite bulunan hastalarda daha az güvenilirdir. Alternatif bir görüntüleme yöntemi olan multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, bu faktörlerle sınırlı olmayıp, portal hipertansiyonu değerlendirirken karaciğer fibrozunu da kapsar. Multiparametrik MR'da hepatik yağ, demir ve inflamatuvar fibrotik değişiklikler ölçülerek karaciğer dokusu betimleyen görüntüler kullanılır. Bu görüntüler, özel bir yazılımla değişiklikleri farklı bir renk ile gösteren parametrik bir haritada birleştirilir. Multiparametrik MR, karaciğer dokusunun ve patolojisinin kapsamlı bir resmini sunar.

Levick ve ark., yaptıkları çalışmada dalakta ölçülen demir düzeltilmiş T1'in (cT1) klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (Levick ve ark., 2019).

6. Tedavi

Portal basıncın etkili bir şekilde azaltılması siroz bulunan hastalarda komplikasyonların insidansını azaltabilmekte olup, potansiyel olarak sağkalımı da iyileştirmektedir. Ne yazık ki mevcut terapötik seçeneklerin etkililiği sınırlı olup, önemli riskler taşımaktadır. Bu nedenle daha güçlü ve güvenli alternatifler için araştırmalara devam edilmektedir. İlaçların ya da girişimlerin portal basınç üzerindeki etkileri varis kanamasının insidansı gibi klinik sonuçlarla veya doğrudan HVPG ölçümüyle değerlendirilebilir. 12 mmHg'den küçük bir gradyent elde edilmesi ya da bazal değerden %20 azalması komplikasyonların insidansında önemli bir azalma ve ilk varis kanamasında sürekli uzun süreli azalma ile ilişkilendirilmiştir (Turnes ve ark., 2006).

6.1. Farmakolojik Tedavi

Nonselektif β -blokerler, β_2 kaynaklı splanchnik vazodilatasyonu inhibe ederek ve böylelikle portal venöz iç akışını azaltarak portal basıncı düşürdükleri saptanan ilk ilaç sınıfıdır. Anti- α_1 -adrenerjik aktivitesi bulunan bir nonselektif β -bloker (NSBB) olan karvedilol, portal basınçta diğer NSBB'lerden daha fazla azalma sağlamaktadır. Bu etkisini ilave α_1 blokajı ve intrahepatik ve portokollateral vasküler direncin azalmasıyla göstermektedir (Schwarzer ve ark., 2018).

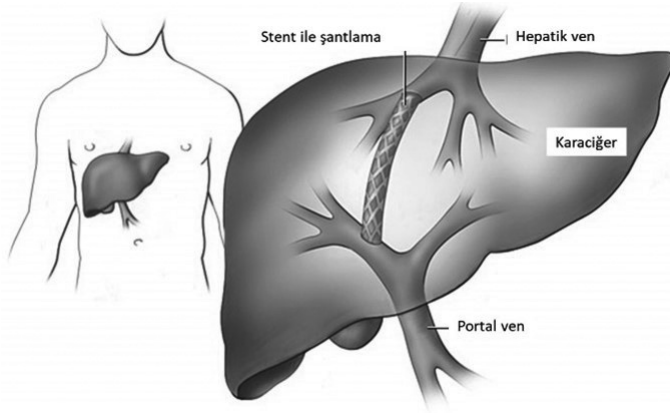
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), siroz ve portal hipertansiyonda önemli bir hemodinamik rol oynamaktadır. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) de hayvan modellerinde HSC konsantrasyonunu inhibe ederek portal basıncı düşürdüğü saptanmıştır (Bataller ve ark., 2000). Çeşitli küçük çalışmalarda ARB'lerin portal hipertansiyon ve komplikasyonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Portal basınçta ılımlı bir azalma gözlenmekle birlikte RAAS inhibisyonu sistemik arteriyel basınçta önemli bir azalma ve daha yüksek oranlarda renal disfonksiyonla sonuçlanmıştır (Schepke ve ark., 2008; Kim ve ark., 2014). Bu nedenle ARB'ler monoterapi olarak veya NSBB ile kombine olarak portal hipertansiyonun yönetiminde önerilmemektedir. Güçlü splanchnik vazokonstriktif etkileri olan bir somatostatin analogu olan oktreotidin uygulanmasıyla da geçici portal basıncında azalma gözlemlenmiştir (Vorobioff ve ark., 2007). Ancak uzun etkili oktreotid sürekli portal basıncı azalmasıyla sonuçlanmamakta olup, yüksek oranda ciddi yan etkilerle ilişkilidir.

Hayvan çalışmalarında nitrik oksit türevlerinin intrahepatik dolaşım üzerinde selektif vazodilatör etkileriyle portal hipertansiyonun tedavisinde rolü bulunduğu ileri sürülmüştür (McCormick ve ark., 1992). Bununla birlikte bu durum insan çalışmalarında doğrulanmamıştır (Reverter ve ark., 2015). Diğer taraftan bir 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü olan simvastatinin siroz ve portal hipertansiyon hastalarında nitrik oksit salınımını artırdığı ve hepatik sinüsoidal direncini azalttığı saptanmıştır (Pollo-Flores ve ark., 2015). Varis kanamasının önlenmesi üzerinde etkisi olmamasına rağmen simvastatinin Child-Pugh sınıf A veya B sirozu olan hastalarda sağkalım açısından fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (Abralde ve ark., 2016). Ancak simvastatin bu endikasyon için rutin olarak önerilmeden önce daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Son olarak, siroz ve portal hipertansiyon bulunan kilolu/obez hastalar, yaşam tarzı değişikliklerinden (diyet, egzersiz) ve bunun sonucunda zayıflamaktan yarar görebilmektedir. Onaltı haftalık yoğun bir diyet programı ve ılımlı egzersiz, karaciğer hastalığı etiyojisinden bağımsız olarak aşırı kilolu/obez hastalarda portal basınçta önemli bir azalmaya yol açmıştır (Berzigotti ve ark., 2017).

6.2. Portosistemik Şantlama Prosedürleri

Portal hipertansiyonda farmakolojik tedavilerin etkinliği sınırlı olmasına rağmen, portosistemik şantlama prosedürleri, portal basıncın düşürülmesinde son derece etkilidir. Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), internal jugüler ven üzerinden bir girişimci radyolog tarafından uygulanan bir prosedür olup, portal ve hepatic venler arasında intrahepatik bir şant oluşturulmasını içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. TIPS Prosedürü

TIPS'in geliştirilmesiyle birlikte bugün portokaval, mezokaval ve splenorenal şantlar TIPS'e karşı kapsamlı portal ven trombozu gibi kontrendikasyonu bulunan sirozsuz hastalara ayrılmaktadır. TIPS refrakter ya da rekürent gastroözofageal varis kanaması, diüretik-intolerant ve diüretik-refrakter assit ya da hepatic hidrotoraksın yönetimi için önerilmektedir (Smith ve Durham, 2016). Mevcut veriler aynı zamanda TIPS'in hepatorenal ve hepatopulmoner sendromlarda da yararlı olduğunu göstermektedir (VanWagner, 2020), ancak bu veriler TIPS'in rutin kullanımının önerilmesi bakımından yeterli değildir.

TIPS'nin hemodinamik sonuçlarından biri, diyastol sonu hacminin yükselmesine yol açan kardiyak venöz dönüşün artmasıdır (Salerno ve ark., 2003). Bu nedenle TIPS, konjestif kalp hastalığı, ağır pulmoner hipertansiyon ve triküspid regürjitasyonu bulunan hastalarda kontrendikedir. Altta hepatic ensefalopatisi olan hastalarda, özellikle tıbbi olarak kontrol altında değilse, TIPS'den genel olarak kaçınılmalıdır.

TIPS'in palyatif yararlarına ek olarak, bireysel hasta verilerinin yer aldığı bir meta-analizde refrakter asit bulunan ve TIPS uygulanan siroz hastalarında transplantsız sağ kalımda anlamlı bir artış saptanmıştır (Salerno ve ark., 2007).

SONUÇ

Portal hipertansiyon hepatic vasküler direnç veya portal venöz akışındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Portal hipertansiyonun sonuçları kan akışında artış olup, bu durum sıvı retansiyonuyla birlikte hiperdinamik bir sürece neden olarak diğer organların sirotik kardiyomyopati, hepatopulmoner sendrom ve hepatorenal sendrom şeklinde tutulumlarına yol açacaktır. Profilaktik antibiyotik ajanların kullanımını, endoskopik tekniklerdeki gelişmeler, TIPS'in artan mevcudiyeti ve implante edilebilir cihazların geliştirilmesi, portal hipertansiyonun klinik yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir.

KAYNAKÇA

- Abraldes, J. G., Villanueva, C., Aracil, C., Turnes, J., Hernandez-Guerra, M., Genesca, J., Rodriguez, M., Castellote, J., Garcia-Pagan, J. C., Torres, F., Calleja, J. L., Albillos, A., Bosch, J., & BLEPS Study Group (2016). Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 150(5), 1160–1170.e3.
- Asghar, M. S., Ahsan, M. N., Rasheed, U., Hassan, M., Jawed, R., Abbas, M. B., Yaseen, R., Ali Naqvi, S. A., Rizvi, H., & Syed, M. (2020). Severity of Non-B and Non-C Hepatitis Versus Hepatitis B and C Associated Chronic Liver Disease: A Retrospective, Observational, Comparative Study. *Cureus*, 12(12), e12294.
- Bataller, R., Ginès, P., Nicolás, J. M., Görbig, M. N., Garcia-Ramallo, E., Gasull, X., Bosch, J., Arroyo, V., & Rodés, J. (2000). Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, 118(6), 1149–1156.
- Bersani, I., Piersigilli, F., Iacona, G., Savarese, I., Campi, F., Dotta, A., Auriti, C., Di Stasio, E., & Garcovich, M. (2021). Incidence of umbilical vein catheter-associated thrombosis of the portal system: A systematic review and meta-analysis. *World journal of hepatology*, 13(11), 1802–1815.
- Berzigotti, A., Albillos, A., Villanueva, C., Genescá, J., Ardevol, A., Augustín, S., Calleja, J. L., Bañares, R., García-Pagan, J. C., Mesonero, F., Bosch, J., & Ciberehd SportDiet Collaborative Group (2017). Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 65(4), 1293–1305.
- Bolognesi, M., Di Pascoli, M., & Sacerdoti, D. (2017). Clinical role of non-invasive assessment of portal hypertension. *World journal of gastroenterology*, 23(1), 1–10.
- Bosch, J., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & García-Pagan, J. C. (2009). The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 6(10), 573–582.
- Colecchia, A., Montrone, L., Scaiola, E., Bacchi-Reggiani, M. L., Colli, A., Casazza, G., Schiumerini, R., Turco, L., Di Biase, A. R., Mazzella, G., Marzi, L., Arena, U., Pinzani, M., & Festi, D. (2012). Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*, 143(3), 646–654.

- El-Tawil, A. (2012). Treatment of Portal Hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, 18;1166-1175.
- Ezhilarasan D. (2020). Endothelin-1 in portal hypertension: The intricate role of hepatic stellate cells. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 245(16), 1504–1512.
- Ferraioli, G., Wong, V. W., Castera, L., Berzigotti, A., Sporea, I., Dietrich, C. F., Choi, B. I., Wilson, S. R., Kudo, M., & Barr, R. G. (2018). Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in medicine & biology*, 44(12), 2419–2440.
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829–837.
- Garcia-Tsao, G., Abraldes, J. G., Berzigotti, A., & Bosch, J. (2017). Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 65(1), 310–335.
- García-Pagán, J.C., Gracia-Sancho, J., & Bosch, J. (2012). Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Journal of hepatology*, 57(2), 458–461.
- Hino, S., Kakutani, H., Ikeda, K., Uchiyama, Y., Sumiyama, K., Kuramochi, A., Kitamura, Y., Matsuda, K., Arakawa, H., Kawamura, M., Masuda, K., & Suzuki, H. (2002). Hemodynamic assessment of the left gastric vein in patients with esophageal varices with color Doppler EUS: factors affecting development of esophageal varices. *Gastrointestinal endoscopy*, 55(4), 512–517.
- Iwakiri Y. (2014). Pathophysiology of portal hypertension. *Clinics in liver disease*, 18(2), 281–291.
- Kim, J. H., Kim, J. M., Cho, Y. Z., Na, J. H., Kim, H. S., Kim, H. A., Kang, H. W., Baik, S. K., Kwon, S. O., Cha, S. H., Kim, Y. J., & Kim, M. Y. (2014). Effects of candesartan and propranolol combination therapy versus propranolol monotherapy in reducing portal hypertension. *Clinical and molecular hepatology*, 20(4), 376–383.
- Kuramochi, A., Imazu, H., Kakutani, H., Uchiyama, Y., Hino, S., & Urashima, M. (2007). Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment. *Journal of gastroenterology*, 42(3), 219–224.
- Kusumobroto, H. O. (2015). *Sirosis Hati.*, Surabaya: , Airlangga University Press (AUP).
- La Mura, V., Nicolini, A., Tosetti, G., & Primignani, M. (2015). Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. *World journal of hepatology*, 7(4), 688–695.
- Levick, C., Phillips-Hughes, J., Collier, J., Banerjee, R., Cobbold, J. F., Wang, L. M., Piechnik, S. K., Robson, M. D., Neubauer, S., Barnes, E., & Pavlides, M. (2019). Non-invasive assessment of portal hypertension by multi-parametric magnetic resonance imaging of the spleen: A proof of concept study. *PloS one*, 14(8), e0221066.
- Li, Q., Guo, X., Feng, J., Xu, X., Chawla, S., Li, H., & Qi, X. (2022). Risk Factors for Esophageal Collateral Veins in Cirrhosis with and without Previous Endoscopic Esophageal Variceal Therapy. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 6666791.
- Li, M. X., Zhang, X. F., Liu, Z. W., & Lv, Y. (2013). Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI*, 12(5), 512–519.
- Martell, M., Coll, M., Ezkurdia, N., Raurell, I., & Genescà, J. (2010). Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World journal of hepatology*, 2(6), 208–220.
- McCormick, P. A., Biagini, M. R., Dick, R., Greenslade, L., Chin, J., Cardin, F., Wagstaff, D., McIntyre, N., & Burroughs, A. K. (1992). Octreotide inhibits the meal-induced increases in the portal venous pressure of cirrhotic patients with portal hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 16(5), 1180–1186.
- Molina, E., & Reddy, K. R. (2001). Noncirrhotic portal hypertension. *Clinics in liver disease*, 5(3), 769–787.

- Oliver TI, Sharma B, John S. Portal Hypertension. [Updated 2022 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Ong, J.P., Sands, M., & Younossi, Z.M. (2000). Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): a decade later. *Journal of clinical gastroenterology*, 30(1), 14–28.
- Palaniyappan, N., Cox, E., Bradley, C., Scott, R., Austin, A., O'Neill, R., Ramjas, G., Travis, S., White, H., Singh, R., Thurley, P., Guha, I. N., Francis, S., & Aithal, G. P. (2016). Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging. *Journal of hepatology*, 65(6), 1131–1139.
- Pavic, T., Mikolasevic, I., Kralj, D., Blazevic, N., Skrtic, A., Budimir, I., Lerotic, I., & Hrabar, D. (2021). Role of Endoscopic Ultrasound in Liver Disease: Where Do We Stand?. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 2021.
- Poisson, J., Lemoine, S., Boulanger, C., Durand, F., Moreau, R., Valla, D., & Rautou, P. E. (2017). Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *Journal of hepatology*, 66(1), 212–227.
- Pollo-Flores, P., Soldan, M., Santos, U. C., Kunz, D. G., Mattos, D. E., da Silva, A. C., Marchiori, R. C., & Rezende, G. F. (2015). Three months of simvastatin therapy vs. placebo for severe portal hypertension in cirrhosis: A randomized controlled trial. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 47(11), 957–963.
- Reverter, E., Mesonero, F., Seijo, S., Martínez, J., Abalde, J. G., Peñas, B., Berzigotti, A., Deulofeu, R., Bosch, J., Albillos, A., & García-Pagán, J. C. (2015). Effects of Sapropterin on Portal and Systemic Hemodynamics in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension: A Bicentric Double-Blind Placebo-Controlled Study. *The American journal of gastroenterology*, 110(7), 985–992.
- Ripoll, C., Groszmann, R., Garcia-Tsao, G., Grace, N., Burroughs, A., Planas, R., Escorsell, A., Garcia-Pagan, J. C., Makuch, R., Patch, D., Matloff, D. S., Bosch, J., & Portal Hypertension Collaborative Group (2007). Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 133(2), 481–488.
- Salerno, F., Cammà, C., Enea, M., Rössle, M., & Wong, F. (2007). Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 133(3), 825–834.
- Salerno, F., Cazzaniga, M., Pagnozzi, G., Cirello, I., Nicolini, A., Merzaglia, D., & Burdick, L. (2003). Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 38(6), 1370–1377.
- Sarcognato, S., Sacchi, D., Grillo, F., Cazzagon, N., Fabris, L., Cadamuro, M., Cataldo, I., Covelli, C., Mangia, A., & Guido, M. (2021). Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*, 113(3), 170–184.
- Samonakis, D. N., Triantos, C. K., Thalheimer, U., Patch, D. W., & Burroughs, A. K. (2004). Management of portal hypertension. *Postgraduate medical journal*, 80(949), 634–641.
- Schepke, M., Wiest, R., Flacke, S., Heller, J., Stoffel-Wagner, B., Herold, T., Ghauri, M., & Sauerbruch, T. (2008). Irbesartan plus low-dose propranolol versus low-dose propranolol alone in cirrhosis: a placebo-controlled, double-blind study. *The American journal of gastroenterology*, 103(5), 1152–1158.
- Schwarzer, R., Kivaranovic, D., Paternostro, R., Mandorfer, M., Reiberger, T., Trauner, M., Peck-Radosavljevic, M., & Ferlitsch, A. (2018). Carvedilol for reducing portal pressure in primary prophylaxis of variceal bleeding: a dose-response study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 47(8), 1162–1169.
- Seo, Y. S., & Shah, V. H. (2011). Pathophysiology of portal hypertension and its clinical links. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 1(2), 87–93.
- Smith, M., & Durham, J. (2016). Evolving Indications for TIPS. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 19(1), 36–41.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

- Simonetto, D. A., Liu, M., & Kamath, P. S. (2019). Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic proceedings*, 94(4), 714–726.
- Sultana, E., Hasan, M. T., Mahmood, H. R., Ansar, A., Podder, V., Emrul, K., & Ali, M. Y. (2021). Budd-Chiari syndrome in small hepatic veins: A diagnostic and therapeutic challenge in a low resource setting. *Journal of family medicine and primary care*, 10(8), 3154–3158.
- Tripodi, A., & Mannucci, P. M. (2011). The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine*, 365(2), 147–156.
- Turco, L., & Garcia-Tsao, G. (2019). Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clinics in liver disease*, 23(4), 573–587.
- Turco, L., Schepis, F., & Villa, E. (2018). The Role of Anticoagulation in Treating Portal Hypertension. *Current hepatology reports*, 17(3), 200–208.
- Turnes, J., Garcia-Pagan, J. C., Abraldes, J. G., Hernandez-Guerra, M., Dell’Era, A., & Bosch, J. (2006). Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 101(3), 506–512.
- VanWagner L. B. (2020). Best Use of the Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedure for the Management of Portal Hypertension. *Gastroenterology & hepatology*, 16(4), 217–220.
- Vorobioff, J. D., Ferretti, S. E., Zangroniz, P., Gamen, M., Picabea, E., Bessone, F. O., Reggiardo, V., Diez, A. R., Tanno, M., Cuesta, C., & Tanno, H. E. (2007). Octreotide enhances portal pressure reduction induced by propranolol in cirrhosis: a randomized, controlled trial. *The American journal of gastroenterology*, 102(10), 2206–2213.