

Ceren CENNET ALİMOĞLU¹ - Merve BATUR KARANFİL² - Funda UĞUR KANTAR³

DOI: 10.37609/akya.3785.c414

GİRİŞ

1884'te Fluckiger tarafından, kardiyorespiratuvar disfonksiyonu olmamasına rağmen çomak parmağı ve siyanozu olan karaciğer siroz tanılı bir vaka yayınladı (1). Daha sonra benzer karakterde çok sayıda vakanın ortaya çıkmasıyla, bu komplikasyonun mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalar hız kazandı. Hepatopulmoner sendrom (HPS) tanımı ilk defa 1977'de Kennedy ve Knudson tarafından yapıldı (2).

HPS, karaciğer hastalığı olan bireylerde, özellikle portal hipertansiyon veya konjenital portosistemik şantları olanlarda gelişen bir tablodur. Bu sendrom, intrapulmoner vasküler dilatasyonların (IPVD) sonucu ortaya çıkar ve bu da anormal arteriyel oksijenasyona yol açar (3). Hastalığın tanısı için, 1.Karaciğer hastalığının varlığı (genellikle portal hipertansiyon ve Karaciğer sirozu), 2.Bozulmuş oksijenizasyonunun varlığı ve 3. İntrapulmoner vasküler dilatasyonların varlığı gösterilmelidir (4).

Kronik karaciğer hastalığı tanılı bireylerde HPS prevalansı %10-30 olarak saptanmıştır (5). HPS varlığı, hastalığın prognozunu negatif yönde etkilerken, hastaların yaşam kalitesini düşüren bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

PATOFİZYOLOJİ

HPS patogenezi netleştirilememiştir fakat gelişiminde rol oynayan çeşitli faktörler ileri sürülmüştür.

Hepatopulmoner sendrom varlığında hastalarda pulmoner vasküler yapılar da değişiklikler mevcuttur. Prekapiller ve kapiller damarlarda 100 mikrometre çapında genişlemeler ve dilate olmuş damarlarda sayıca artış saptanmaktadır (6,7). Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda pulmoner angiogenezinin de hastalık gelişimine katkısı olduğu düşünülmektedir (8,9). Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), nitrik oksit (NO), endotelial büyüme faktörleri ve endotelin-1 (ET-1) gibi mediatörlerin sentezlendiği ve vasküler değişikliklere neden olduğu saptanmıştır (10). Bu konuda yapılan çalışmalar HPS gelişiminde rol oynayan bazı mekanizmalar üzerine yoğunlaşmaktadır (11).

Karaciğer sirozunda dolaşımda artmış ET-1 seviyeleri tespit edilmiş, hem klinik hem de deneysel çalışmalarda karaciğerde artmış sentez saptanmıştır (12-14). ET-1, portal dolaşımda iken, sinüzoidal ve presinüzoidal direnci artırarak vazokonstriktör etki gösterirken, pulmoner vasküler yapılar için NO sentezini artırarak vasodilatasyona neden olmakta ve HPS gelişimine katkıda bulunmaktadır

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji AD., Gastroenteroloji Yandal Asistanı, cerenalimoglu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-7398-3394

² Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, merve.batur@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8102-639X

³ Dr. Öğr. Üyesi, Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, fundaugurkantar@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-4817-3790

KAYNAKLAR

1. Fluckiger M, Vorkommen von trommelschlägelförmigen Fingerendphalangen. ohne chronische Veränderungen an der Lungenoder am Herzen. *Wien Med Wschr* 1884;34:1457
2. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72:305-314.
3. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100:1440.
4. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJM-ra0707185. PMID: 18509123.
5. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.038>.
6. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-880.
7. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver—lung spider nevi. *N Engl J Med*. 1966;274:291-298.
8. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2010;139:130-139.
9. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2009;136:1070-1080.
10. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1627-1637.
11. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Rep*. 2022;4(9):100527. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100527.
12. Luo B, Liu L, Tang L, et al. ET-1 and TNF- α in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol-Gastrointestinal Liver Physiol* 2004;286:G294-G303. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00298.2003>.
13. Ling Y, Zhang J, Luo B, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004;39:1593-1602. <https://doi.org/10.1002/hep.20244>.
14. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, et al. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-614.
15. Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:G944-G952.
16. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-885. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2009008>.
17. Zhang XJ, Katsuta Y, Akimoto T, et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol* 2003;39:724-730.
18. Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004;23:752-758.
19. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080-1091. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1303OC>.
20. Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1538-1544. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03914.x>.
21. Fouts DE, Torralba M, Nelson KE, et al. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol* 2012;56:1283-1292. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.019>.
22. Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010;139:130-139. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.044>.
23. Raevens S, Fallon MB. Potential clinical targets in hepatopulmonary syndrome: lessons from experimental models. *Hepatology* 2018. <https://doi.org/10.1002/hep.30079>
24. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest*. 1993 Aug;104(2):515-21. doi: 10.1378/chest.104.2.515. PMID: 8101797.
25. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-1637. <https://doi.org/10.1002/hep.26745>.
26. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-1452. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001229>.
27. Younis I, Sarwar S, Butt Z, et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol* 2015;14:354-360.
28. Kawut SM, Krowka MJ, Forde KA, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur Respir J* 2021;2102304. <https://doi.org/10.1183/13993003.02304-2021>.
29. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125: 1042-1052.
30. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129. <https://doi.org/10.1002/hep.20658>
31. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:651-657.
32. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*

- 2008;135:1168–1175.
33. Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, et al. Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell* 2007;131:463–475
 34. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197
 35. Aragon Pinto C, Iyer VN, Albitar HAH, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome in the pre and post-MELD eras: a systematic review. *Respir Med Res* 2021;80:100852
 36. Nayyar D, Man HS, Granton J, et al. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2014;20:182–190. <https://doi.org/10.1002/lt.23776>.
 37. Wu WK, Grogan WM, Ziogas IA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation: a systematic review of the literature. *Transplant Rev* 2022;36:100693. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2022.100693>.