



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER SİROZLU OLGULARIMIZDA SİROTİK
KARDİYOMİYOPATIYLE İLGİLİ BELİRLİ
BİYOKİMYASAL VE EKOKARDİYOGRAFİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Neşe KARPUZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet DANALIOĞLU

**İSTANBUL
(2011)**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca Bezmialem Vakıf Üniversitesi sürecinde bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabırla bana her zaman yol gösteren tez danışmanım ve Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet DANALIOĞLU'na,

Üniversite değişim sürecinde bana yol göstericiliği ve eğitimimde değerli katkıları olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Reha ERKOÇ'a, Prof. Dr. Rumeyza KAZANCIOĞLU'na, Prof. Dr. Kürşat TÜRKDOĞAN'a, Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK'e, Doç. Dr. Orhan KOCAMAN'a, Doç. Dr. Ahmet Turan IŞIK'a, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKCIOĞLU'na,

Özellikle tezim için yaptığı ekokardiografileri ve değerli önerilerinden dolayı Kardiyoloji ABD'dan Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif VATANKULU'na,

Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastanesi'nde eğitimimizde emekleri olan 2.Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Tufan TÜKEK'e, 1. Dahiliye Klinik Şef Yardımcı'ları Dr. Mihriban DAVUTOĞLU ve Dr. Mürselin GÜNEY'e, ilk tez danışmanım Gastroenterolog Uzm. Dr. Can DAVUTOĞLU'na, kardioloji bilgileri ile eğitimimize katkılarından dolayı Kardiyolog Dr. Tülin KURT KARAKÖSE'ye,

Asistanlık günlerim boyunca iyi ve kötü günlerde beraber iç içe yaşadığımız değerli asistan arkadaşlarıma, son süreçte dostlukları ile birbirimize tutunduğumuz Mikail, Aycan, Diğdem, Muhammed, Satı Sena, Pınar'a ve tüm yeni başlayan asistan arkadaşlarıma, iyi dostluk ilişkileri kurduğum ve uyum içinde çalıştığım kliniğimizin ve Kardiyoloji kliniğinin tüm hemşire ve personeline,

Her zaman sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Neşe KARPUZ

İÇİNDEKİLER**Sayfa No**

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
GRAFİK DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. KARACİĞER SİROZU.....	7
2.1.1. Tanım:.....	7
2.1.2. Morfolojik özellikler.....	8
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.1.4. Patoloji ve patogenez.....	9
2.1.5. Klinik bulgular.....	11
2.1.6. Tanı:.....	15
2.1.7. Prognoz:.....	17
2.1.8. Komplikasyonlar:.....	18
2.2. KARDİYOMİYOPATİ.....	19
2.2.1. Kardiyomiyopatilerin etiyolojik sınıflaması.....	20
2.2.2. Laboratuvar İncelemeleri.....	20
2.2.2.1. Elektrokardiyografi.....	21
2.2.2.2. Ekokardiyografi.....	21

2.3. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ.....	25
2.3.1. Patogenez:.....	25
2.3.2. Epidemiyoloji, Doğal Öykü ve Klinik Prezantasyon	30
2.3.2.1. Elektrofizyolojik Değişiklikler	31
2.3.2.2. İnotropik ve Kronotropik Yetersizlik	32
2.3.2.3. Diyastolik Disfonksiyon	33
2.3.2.4. Sistolik Disfonksiyon	33
2.3.3. Prognoz	34
3. MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Çalışma Tasarımı	37
3.2. Hasta Dahil Etme Kriterleri.....	37
3.3. Hasta dışlama kriterleri.....	37
3.4. Laboratuvar testleri ve ölçümler	39
3.5. İstatistik.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	49
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	52
SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Transmitral Doppler akım profilinin şematik gösterimi.....	23
Şekil 2: Sirotik kardiyomyopatinin patofizyolojisi:.....	25
Şekil 3: Kardiyak Yanıtta Küntleşmenin Klinik Temeli.....	29
Şekil 4: Klinik ve Enstrumantel Anormallikler ve Kardiyak Fonksiyon Arasındaki Bağıntıya Klinik Bakış	31

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: KC sirozunda sınıflandırma	7
Tablo 2: Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi	9
Tablo 3: Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular	11
Tablo 4: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	17
Tablo 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar	18
Tablo 6: Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması	19
Tablo 7: Dilate kardiyomiyopati nedenleri	20
Tablo 8: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	38
Tablo 9: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri	43
Tablo 10: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri	44
Tablo 11: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun ekokardiografik özellikleri	47

GRAFİK DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Grafik 1: Sirotik hastalar ve kontrol grubunda cinsiyete göre yaş dağılımı	42
Grafik 2: Etiyolojilerine göre hastaların dağılımı	45
Grafik 3: Sirotik hastaların Child-Pugh evrelemesine göre dağılımı	45
Grafik 4: Sirotik hastalarda Child Pugh skorunun etiyolojilerine göre dağılımı	46

KISALTMALAR

KCS	: Karaciğer sirozu
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HCC	: Hepatosellüler kanser
PBS	: Primer bilier siroz
NASH	: Non alkolik hepatosteatoz
DKM	: Dilate kardiyomiyopati
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
TIPS	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
HRS	: Hepatorenal sendrom
ALT	: Alaninaminotransferaz
AST	: Aspartataminotransferaz
GGT	: Gamaglutamil transpeptidaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ALB	: Albumin
GLB	: Globulin
PT	: Protrombin zamanı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Hb	: Hemoglobin
HbA1c	: Glikozile hemoglobin
Pro-BNP	: Pro-hormon Brain Natriüretik Peptid

VIII

EKG	: Elektrokardiogram
EKO	: Ekokardiyografi
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
E	: Erken diastolik zirve akım hızı (sol ventrikül erken doluş hızı)
A	: Geç diastolik zirve akım hızı (Atrial hız)
EDZ	: Erken deselerasyon (yavaşlama) zamanı
EM	: Erken diastolik doluş ile birlikte negatif erken myokardial dalga hızı
PAP	: Pulmoner arter basıncı
RA	: Sağ atrium
LA	: Sol atrium
RV	: Sağ ventrikül
LV	: Sol ventrikül
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
IRT	: İzovolumik relaksasyon zamanı
ICT	: İzovolumik kontraksiyon zamanı
IVS	: İnterventriküler septum
RVS'	: Sağ ventrikül sistolik velositesi (hız)
S'	: Sol ventrikül ortalama sistolik velositesi (hız)
ET	: Ejeksiyon zamanı
MPI	: Miyokardial performans indeks (kalbin sistolik ve diastolik fonksiyon göstergesi)
MPI IVS	: İnterventriküler septum miyokardial performans indeks
MPI RV	: Sağ ventrikül miyokardial performans indeks

ÖZET

Karaciğer Sirozlu Olgularımızda Sirotik Kardiyomiyopatiyle İlgili Belirli Biyokimyasal ve Ekokardiyografik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Sirotik hastalarda, kardiyak fonksiyon bozukluğu olduğu, sistolik, diastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamızda karaciğer sirozu olan hastalarda bazı ekokardiyografik ve biyokimyasal parametrelerin sirotik kardiyomiyopati ile ilişkisini araştırdık.

Materyal metod: Ağustos 2009 ile Mayıs 2011 yılları arasında iç hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniğinden takipli 44 karaciğer sirozlu hasta (24 erkek ve 20 kadın) ve 30 kişi kontrol grubu (16 erkek ve 14 kadın) olarak çalışmaya alındı. Çalışmada; elektrokardiografi (EKG), ekokardiyografi, Pro-BNP ve diğer biyokimyasal belirteçler değerlendirildi. Sonuçlar SPSS (SP-SPSS versiyon 16) ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: 44 karaciğer sirozlu hastanın Child-Pugh sınıflamasına göre 24'ü (%54.5) Child-Pugh C evresindeydi. Olguların 25'inde (%56.8) sirozun etyolojisi HBV idi. Pro-BNP değeri hasta grubunda 156.41 ± 153.56 pg/ml ve kontrol grubunda 25.71 ± 30.11 pg/ml ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. EKG'de sirozlu hastalardaki QTc: 0.40 ± 0.03 sn ve kontrol grubunda QTc: 0.38 ± 0.03 sn ($p: 0.016$). Ekokardiyografik parametrelerden sol atriyum diyastol çapı hasta grubunda 3.98 ± 0.54 , kontrol grubunda 3.46 ± 0.45 olarak saptandı ($p < 0.001$). Sağ ventrikül doku doppler incelemesinde myokardial performans indeksinin hasta grubunda 0.27 ± 0.05 , kontrol grubunda 0.23 ± 0.06 değer olduğu görüldü ($p: 0.01$). Septumdan alınan değerlere göre hasta grubunda hesaplanan MPI: 0.41 ± 0.09 , kontrolde 0.36 ± 0.07 ($p: 0.02$) bulundu. Buna karşın konvansiyonel yöntemlerle hesaplanan sol ventrikül MPI değeri benzerdi. E/A, EDZ değerinde anlamlılık tesbit edilmedi. E/E' değeri hastada 10 ± 3 , kontrol grubunda 8 ± 2 ($p \leq 0.05$) idi.

Sonuç: Ekokardiyografik olarak konvansiyonel yöntemlerle ölçülen parametreler açısından karaciğer sirozlu hastalar sol atrium çapı dışında normallerden farklı değildir. Ancak doku doppler ekokardiyografi parametrelerinden IVS MPI, RV MPI ve E/E' değerlerinin karaciğer sirozlu olgularda bozulmuş oldukları belirlendi. Ayrıca sirotik hastalarda

normallere göre QTc uzaması mevcuttu. ProBNP değeri de sirotik hastalarda normallere göre yüksek bulundu.. Tüm bu bulguların sirotik kardiyomiyopati ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz

Anahtar kelimeler: Siroz, kardiyomiyopati, pro-BNP, ekokardiografi, doku doppler ekokardiografi

SUMMARY

Evaluation of Certain Biochemical and Echocardiographic Parameters Related to Cirrhotic Cardiomyopathy in Liver Cirrhosis Cases

Introduction and objective: Liver cirrhosis is one of the most important causes of death in many regions around the globe and in our country. Cirrhotic patients are known to have cardiac function disorders, systolic/diastolic dysfunction and electrophysiological abnormalities. In our study, we investigated the relationship between some echocardiographic and biochemical parameters related to cirrhotic cardiomyopathy in patients with liver cirrhosis.

Material and method: Between August 2009 and May 2011, 44 patients with liver cirrhosis (24 male and 20 female) attending to outpatient clinics of internal medicine and gastroenterology and control group of 30 subjects (16 male and 14 female) were enrolled in the study. The participants were evaluated with electrocardiography (ECG), echocardiography, Pro-BNP and other biochemical markers. Results were statistically analyzed with SPSS (SP-SPSS version 16).

Results: Based on Child-Pugh classification, 24 of the 44 liver cirrhosis patients (54.5%) were Child-Pugh stage C. In 25 cases (56.8%) etiology of cirrhosis was HBV. Pro-BNP was 156.41 ± 153.56 pg/ml in the patient group and 25.71 ± 30.11 pg/ml in the control group ($p < 0.001$). On the ECG, QTc was 0.40 ± 0.03 sec in the cirrhotic patients and 0.38 ± 0.03 sec in the control group ($p: 0.016$). Among echocardiographic parameters left atrium diastolic diameter was 3.98 ± 0.54 in the patient group and 3.46 ± 0.45 in the control group ($p < 0.001$). Right ventricle tissue doppler revealed myocardial performance index as 0.27 ± 0.05 in the patient group and 0.23 ± 0.06 in the control group ($p: 0.01$). MPI calculated from septal values was 0.41 ± 0.09 in patients and 0.36 ± 0.07 in the controls ($p: 0.02$). However, left ventricular MPI values calculated by conventional methods were similar, E/A and EDZ values were not significantly different. E/E' value was 10 ± 3 in the patients and 8 ± 2 in the control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Echocardiographic parameters measured through conventional methods were not different from those of normal subjects in patients with liver cirrhosis except left atrium diameters. However, of the tissue Doppler echocardiographic parameters, IVS MPI, RV MPI and EE' values were disordered in patients with liver cirrhosis. Additionally, QTc was longer in cirrhotic patients than controls. ProBNP value is also higher in cirrhosis. We think that all of these findings may be related to cirrhotic cardiomyopathy.

Key words: Cirrhosis, cardiomyopathy, pro-BNP, echocardiography, tissue Doppler, echocardiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sirozlu hasta, hastalığın ağır seyrettiği bir hastadır ve güvenli şekilde karaciğer transplantasyonu yapılmaz ise, bütünüyle elverişsiz bir prognoza sahiptir. Siroz bir taraftan kanser, kanama ya da enfeksiyon riskini doğrudan arttırırken, ilave tablolar bu gibi hastalarda zaten kötü olan prognozu daha da ağırlaştırabilir. Sirozda kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya sıklıkla tanı konulamaz, ancak bu bozulma, özellikle akut dekompanse siroz zemininde, ölüm riskinde artışa öncülük eder; bu tablolarda kalp debisini arttırma yetisinin eksikliği, olumsuz sonuçlanımların ortaya çıkmasına muhtemelen katkıda bulunmaktadır (77). Kalp debisindeki yetersizlik, renal perfüzyonda da azalmaya neden olarak, hepatorenal sendrom patojenezine katkıda bulunabilir (87). Kardiyak kontraktiletiyi arttırmaya çalışan, ama aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu stimüle eden sempatik aktivasyon da bu tablonun lehine çalışır (88).

Kalp debisinde artış ilk kez, elli yıldan uzun bir süre önce sirozlu hastalarda tanımlanmıştı. Daha sonra çeşitli gözlemler, gizli bir kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulunduğunu gösterdi ve bu durum kalp kontraktilesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler kombinasyonundan oluşmaktaydı. Bu sendroma **sirotik kardiyomiopati** adı verilmektedir. Deneysel çalışmaların sonuçları, tablonun fizyopatolojisinde çeşitli mekanizmaların yer aldığına işaret etmektedir; örn. beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma, transmembranöz akımlarda ve elektromekanik bağdaşımında bozulma, aşırı nitrik asit üretimi ve kannabinoid reseptörlerin aktivasyonu sayılabilir (1).

Hastalardaki sistolik yetersizlik, farmakolojik ya da fiziksel yüklenme, ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirme ve karaciğer transplantasyonu gibi stres oluşturuıcı prosedürler sırasında açığa çıkarılabilir. Hastalığın ileri dönemlerindeki böbrek yetmezliği gelişmesinde sistolik disfonksiyonun rol oynadığı yakınlarda gösterilmiştir.

Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül dolumundaki gecikmeyi yansıtmaktadır ve kısmen ventrikül hipertrofisi, subendokardiyal ödem ve kollajen yapısında bozulmaya

bağlanmıştır (1). Sirozlu hastalarda gelişen kardiyomiyopatinin ileri evresinde kardiyak outputta düşme dolayısı ile hepatorenal sendrom ve şok tablosu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda Karaciğer Sirozu olan hastalarda oluşabilecek kardiyomiyopati ile ilgili olabilecek parametreleri istirahatte yapılan ekokardiyografi ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER SİROZU

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımınıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (2).

2.1.1. Tanım:

Karaciğer sirozu, hepatosit hasarına bağlı olarak ortaya çıkan karmaşık bir sürecin son evresidir. Siroz, karaciğer parankiminin değişik nedenlerle oluşan enflamasyonu ve yıkımı (nekrozu), nodül oluşturarak yenilenmesi (rejenerasyonu), yaygın fibrozis ve parankim içinde oluşan fibroz bantlar ile karakterize, kronik ve çoğu kez ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmıştır. Eski yunanca bir terim olan scirrhus, karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır (3).

Tablo 1: KC sirozunda sınıflandırma

Morfolojik sınıflama	Fonksiyonel sınıflama	Klinik evreye göre sınıflama	Etyolojik sınıflama
<p>Makronodüler siroz (örneğin; posthepatik siroz, Wilson hastalığı-ğında görülen siroz)</p> <p>Mikronodüler siroz (örneğin; portal siroz, septal siroz, alkolik siroz ve Laennec sirozu)</p> <p>Mikst nodüler siroz (örneğin; viral ve alkolik sirozun ileri dönemlerinde görülen siroz)</p>	<p>Akut siroz</p> <p>İnaktif siroz</p>	<p>Kompanse siroz</p> <p>Dekompanse siroz</p>	<p>Viral nedenler</p> <p>Otoimmün hepatitler</p> <p>Biliyer nedenler</p> <p>Metabolik nedenler</p> <p>İlaçlar ve toksik maddeler</p> <p>Vasküler nedenler</p> <p>Diğer nedenler</p>

2.1.2. Morfolojik özellikler

Karaciğer sirozu morfolojik olarak, karaciğerin makroskopik görünümü ve nodüllerin özelliklerine göre makronodüler siroz, mikronodüler siroz ve mikst nodüler siroz olmak üzere üç grupta incelenebilir (6).

Makronodüler siroz: Değişik çapta nodül ve fibrotik septumlarla karakterizedir. Nodüllerin çapı 5 cm büyüklüğe ulaşabilir. Fibrotik septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik (posthepatik) siroz (kronik viral hepatitler sonrası gelişen sirozlar) bu grupta sınıflandırılır.

Mikronodüler siroz: Nodüllerin çapları 1 cm'den küçüktür ve büyüklükleri bakımından birbirine benzerler. İnce fibrotik septumlar bulunur. Alkolik siroz bu grup içerisinde yer alır.

Mikst nodüler siroz: Sirozlu hastaların büyük bir kısmı bu grup içinde yer alır. Makronodüler siroz ile mikronodüler siroz bu grupta yer almaktadır (6).

2.1.3. Etiyoloji

Ülkemizde KC sirozunun başlıca nedeni viral hepatitlerdir. Bunu alkol ve biliyer nedenlerin oluşturduğu sirozlar izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venlerdeki tıkanıklık da siroz sebebi olabilir. Tüm klinik ve laboratuvar araştırmalara rağmen nedenin ortaya kesin olarak konulamadığı bir grup hasta vardır ki bu hastaların durumları idiopatik siroz ya da kriptojenik siroz olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2) (5).

Tablo 2: Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi

Kronik hepatitler	Hepatit B Hepatit C Oto-immun hepatit
İlaçlar ve toksinler	Alkol İlaçlar (metil dopa, arsenik, vinil klorür)
Kalıtsal Metabolik Nedenler	Hemokromatozis Wilson hastalığı Alfa-1 antitripsin eksikliği Kistik fibroz Glikojen depo hastalığı Galaktozemi, trozinemi Abetalipoproteinemi
Biliyer hastalıklar	Primer biliyer siroz Primer sklerozan kolanjit Sekonder biliyer siroz Diğer kolestatik hastalıklar (Caroli hst. vb.)
Venöz obstrüksiyon	Veno-okluzif hastalıklar Budd-Chiari sendromu Konjenital web lezyonu
Kardiyak nedenler	Sağ kalp yetmezliği Konstriktif perikardit Trikuspit yetmezliği
Diğer nedenler	Non-alkolik yağlı KC hastalığı (NASH) Kriptojenik siroz İntestinal cerrahi, jejun-ileal by-pass

2.1.4. Patoloji ve patogeneze

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Ancak lezyonlar simetrik ve homojen değildir. Erken dönemde yağlanma, inflamatuvar exudasyon ve ödem KC’i büyütebilir. Akut inflamatuvar reaksiyonun kaybolması ve fibroz dokunun artıp, KC’in büzüşmesi nedeni ile KC’in boyutu küçülür. Hastalığın erken ve ileri dönemleri

arasında ise daha çok sağ lob küçülürken, sol lob ve kaudat lob büyük kalabilir. KC'in yüzeyi nodüller nedeni ile düzensiz şekil almıştır. Siroz seyri sırasında karakteristik olarak KC'in makroskopik görünümü, histolojik yapısı ve dolaşımı bozulmuştur. Neticede normal parankimal yapı, fibroz bantlarla çevrili nodüler bir yapı haline döner. Hepatosit dizileri ise bu nodüller içerisinde adacıklar şeklinde gözükmetedir (7).

Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir (8).

Fibrozis gelişmesi devam eden kronik hasarlarda aylar yıllar alır. Ancak adultlarda bunun iki istisnası mevcut olup bunlar veno-occlusive hastalık ve mekanik biliyer obstrüksiyondur ve her iki durumda da fibrozis çok hızlı gelişir (9).

Fibrozis başlangıç evrelerinde reversibl iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversibl hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversibl olabileceğini göstermektedir (9).

Kollojenin büyük bölümü aktifleşmiş stellat hücreler tarafından depolanır. Stellat hücreler normalde sinuzoidal duvarda, sub-endotelyal disse aralığında bulunan hücrelerdir. Hastalığın başlangıcında ve hafif seyirli hastalık koşulunda stellat hücreler aktifleştiğinde, kollojen sinuzoidal duvarlarda ince lifler halinde birikir ve bu durum "sinuzoidal fibrozis" ya da "perisellüler fibrozis" adını alır. (10, 11)

Sirozun morfolojisi parankimal hasarın başlangıcından itibaren geçen süre tarafından belirlenir. Aktif hasar devam etmekte ise histolojide eski lezyonların yanında yeni lezyonlar da yer alacaktır. Hastalık eski ve inaktif ise KC histolojisinde yalnızca tamir sürecinin geç evrelerini gösteren eski lezyonlar bulunacaktır. Şiddetli aktif hepatitte köprüleşen lezyonlar, orta şiddette olaylarda fokal konjesyon ile ya da daha hafif hepatitte ise apoptozis ile kendini gösterir. Siroz oluştuktan sonra hastalığın şiddeti artabilir (11, 12).

Sirozda KC'in kan dolaşımı da anormaldir. Portal vendeki kan akımı iki yönlü olabileceği gibi çoğu zaman sürekli bir şekilde retrograttır. Antikoagulan işlevlerin kayıp ve sepsiste ve kolestazda gördüğümüz protrombotik etkiler nedeni ile hepatik ve portal venlerde tromboz riski ileri derecede artmıştır. Orta ve büyük çaplı hepatik venlerin trombozu geniş parankim hasarına neden olmaktadır. Bu durum ileri evre sirozlu hastalarda gözlenen belirgin yüzey düzensizliğini açıklayabilir (12, 13).

Bazı hastalarda portal alanlarda ince fibroz çıkıntılar şeklinde rezidüel lezyonlar kalabilir. Yeterli zaman geçtiği takdirde mikronodüler siroz remodelinge (dönüşüme) uğrayarak sırası ile makronodüler siroz, inkomplet septal siroz ve hatta sonunda normale yakın KC'e dönebilecektir. Portal alanlar septumlardan temizlendiğinde sıklıkla portal venler görülemeyecektir, dolayısıyla post-regresyon KC'ler esasen hepatik arter tarafından beslenirler (11, 14).

2.1.5. Klinik bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır (15).

Tablo 3: Karaciğer sirozunda semptom ve bulgular

Semptomlar	Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük Hafif ateş İştahsızlık, malnutrisyon Bulantı, kusma Kas krampları, ağrılar Kaşıntı Kilo kaybı, kilo artışı Ödem, assit Spontan kanamalar (dişeti, burun kanamaları, ekimozlar) Dispne, takipne Erkeklerde jinekomasti, testiküler atrofi, empotans, kıllanmada azalma Cinsel davranış değişiklikleri, libido azalması
Fizik Bulgular	Cheilitis Dilde papiller atrofi İkter, ekimoz, pigmentasyon artışı Parotis bezinde büyüme Spider anjioma Palmar eritem Adele atrofisi, adipoz doku kaybı Ellerde tenar ve hipotenar atrofi Beyaz tırnak, çomak parmak, Dubuytren kontraktürü Jinekomasti, testiküler atrofi Siyanoz, dispneik soluma Ödem, asit, splenomegali Pigmentasyon artışı Glukoz intoleransı Peptik ülser Glomerülonefrit

Semptomlar:

Siroza ilerleyen tüm kronik KC hastalıklarının ortak histolojik bulguları hepatik fibrozis ve nodüler rejenerasyondur. Oysa klinik olarak hastaların semptom ve bulguları altta yatan etiyolojik nedene göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin kronik hepatit C'nin neden olduğu siroz olgularında belirgin bir adele zayıflığı, şiddetli asit ve ciddi hepatik ensefalopati vardır ve sarılık çok hafif olabilir; ancak primer biliyer sirozun son dönemindeki hastalarda çok derin ikterin varlığına rağmen adele zayıflığına ait bulgu saptanmayabilir ve belirgin halsizlik ve kaşıntının olduğu bu hastalarda portal hipertansiyona ait semptom ve bulgular görülmeyebilir (3, 14)

✓ **Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük:** Siroz hastalarında çok sık görülür ve gün boyunca giderek artar. Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti ile koreledir (16).

✓ **Ateş:** Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 olguda sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle spontan bakteriyel peritonit (SBP vs.) söz konusudur (16).

✓ **İştahsızlık, malnutrisyon:** Sık görülen bir semptomdur. İştahsızlık ikterli hastalarda daha belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Üste binen enfeksiyonlar gibi, hiperkatabolik durumlara neden olan koşullarda kilo kaybı daha da belirginleşir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir (16).

✓ **Bulantı-kusma:** Genellikle biliyer ve alkole bağlı siroz olgularında görülür.

✓ **Kas krampları ve ağrı:** Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetrik özelliktedir. Kas kramplarının asit varlığıyla, düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (17).

✓ **Kaşıntı:** Kolestatik orjinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, biliyer obstrüksiyon) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermittant ve hafif, bazen de normal aktiviteyi engelleyecek düzeyde ciddi olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artıştan kaynaklandığına inanılmaktadır.

✓ **Kilo kaybı ve kilo artışı:** Protein-kalori malnutrisyonu kompanse sirozluların %20 kadarında varken dekompanselerde bu oran %60'ı geçmektedir. Neden multifaktoriyel görünmektedir. Oral alım azlığı buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilgili görünmektedir. Malnutrisyon ilk varis kanaması riski ve survi ile ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı (asit) birikimidir. Asit portal hipertansiyon geliştiğinin bir habercisi olduğu gibi, dekompanzasyonun da göstergesidir. Ancak az da olsa obezite kilo artışının nedeni olabilir (4, 18).

✓ **Dispne ve takipne:** Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Bunun dışında asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi, hepato-pulmoner sendroma, portopulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir (19).

✓ **Impotans ve seksüel disfonksiyon:** Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozluların da %25 inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (15).

Siroz hastalarında androjenik steroidlerin deride, adipoz dokuda, kas ve kemikte östrojene dönüştürülmesi artmıştır. Bu nedenle erkeklerde jinekomasti ve impotans, hem kadın hem erkekte aksiller ve pubik kıllanmada azalma sıktır. Hiper östrojenemi arteriyel örümcek ve palmar eritem oluşumunda da etkilidir (5).

Fizik bulgular:

Klinik bulgular hem hepatosellüler yetmezlikten hem de portal hipertansiyondan kaynaklanmaktadır (23).

✓ **Spider anjiom:** En sık olarak vena cava superiorun dağılım bölgesinde (yüz, eller, kollar, parmaklar, toraks) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriyolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasındadır, büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriolun ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile

küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelir (16).

✓ **Parotis büyümesi:** Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçan ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Parotislerde ağrı ve hassasiyet yoktur (16).

✓ **Palmar eritem:** Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır (16).

✓ **Beyaz tırnak:** Tırnak yatağında normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lanulası da kaybolabilir (16).

✓ **Çomak parmak:** Sık görülür. Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle Primer bilier sirozda (PBS), pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir (16).

✓ **Dupuytren kontraktürü:** Palmar fasiyada kalınlaşma ve kasılma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır. Alkolik sirozlularda yaklaşık %33 oranında görülür (16).

✓ **Pigmentasyon ve vitiligo:** PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfiriya kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS'lu olgularda vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo, diffüz pigmentasyondan daha sıktır (16).

✓ **Jinekomasti:** Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir (16).

✓ **Testiküler atrofi:** Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birlikte. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir (16).

✓ **Kanama ve morarma:** Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir (16).

✓ **Glukoz intolerans:** Sirozlu hastaları %80'inde glukoz intolerans vardır, ama bunların %10-20 si gerçek diabettir ve HCV etyolojili sirozda daha sıktır (20).

✓ **Peptik ülser:** Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır (21).

✓ **Glomerülonefrit:** Siroz HCV hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (22).

✓ **Hematolojik bulgular:** Hepatoselüler disfonksiyonun derecesine bağlı olarak spontan kanamalar görülebilir (dişeti ve burun kanamaları). Bunu dışında vücut ve ekstremitelerde cilt altı kanamalara bağlı morarmalar olabilir. Anemi folat yetmezliğine, hemolize ya da hipersplenizme bağlı olabilir. Trombositopeni genellikle hipersplenizme ve azalmış trombopoetin düzeylerine bağlıdır. Koagulopati, koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalma ile açıklanır. Kolestazi olan hastalarda barsağa safra akışının bozulması nedeni ile K vitamini emilimi ve buna bağlı olarak pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX ve X'un hepatik sentezleri bozulur. Sirozlu hastalarda fibrinoliz ve dissemine intravasküler koagülasyon da gelişebilir (24).

✓ **Pulmoner ve kardiyak bulgular:** Sirozlu hastalarda solunum fonksiyonları bozulmuş olabilir. Masif asitin neden olduğu plevral efüzyonlar ve diafragma elevasyonu ventilasyon-perfüzyon ilişkisini bozabilir. İnterstisyel ödem veya dilate prekapiller pulmoner damarlar pulmoner difüzyon kapasitesini bozabilir (24). Sirozlu hastalarda kalp, yüksek debili bir yetmezlikle aşırı yüklenebilir ve aynı zamanda diyastolik disfonksiyon ile hiperdinamik olabilir; bu durumda yüklenme, gizli bir konjestif kalp yetmezliğini açığa çıkarabilir (1).

2.1.6. Tanı:

Hastanın hikayesi, fizik muayene bulguları tanı ve ayırıcı tanı için önemli ipuçları verir. Altta yatan olası sebepleri saptamak, seyrini ve komplikasyonlar öğrenmek için hastanın çok iyi sorgulanması, sistemik muayenesinin yapılması gereklidir.

Laboratuarda hematolojik değişikliklere ait bulguların saptanması (anemi, lökopeni, trombositopeni), protrombin zamanında (PT) uzama ve protrombin aktivitesinde azalma

önemli bulgulardır. Anemi sıktır. Alkolik sirozlarda, alkol tarafından eritrosit yapımının doğrudan baskılanması ve folat eksikliği nedeniyle makrositik anemi, hemoliz ya da GİS kanamasına bağlı olarak mikrositik anemi görülebilir. Kanama yoksa normositik normokrom anemi bulunur. Portal hipertansiyona bağlı splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile de anemi, lökopeni ve trombositopeni oluşabilir (3). PTZ ve protrombin aktivitesindeki değişikliklerle karaciğerin sentez fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. K vitamini verildikten sonra, protrombin zamanının normale dönmemesi, KC'deki hepatoselüler hasarın ağır olduğunu gösterir (3, 24, 25).

Hastalığın evresi, etyolojisi ve aktivitesine göre biyokimyasal parametrelerde farklılıklar görülebilir. Bilürubin düzeyleri yükselebilir, transaminazlar, alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz normal ya da yüksek olabilir (3, 24).

PTZ ve protrombin aktivitesi dışında KC'in sentez fonksiyonu hakkında bilgi verecek diğer bir parametre albumin düzeyidir. Albumin düzeyi normalden düşüktür. KC dışı retikuloendotelial sistemde yapılan gama globulinlerin düzeyindeki artış nedeni ile albumin/globulin oranı ters dönmüştür. Normalde bu oran 1'e eşittir. Protein elektroforezinde albumin bandı silinmiştir gama globulin ise yüksektir (3, 24).

Alfa-fetoprotein düzeyi sirozda bir miktar artabilir. Devamlı bir artış gözlenmesi, hepatoselüler kanser gelişimi için uyarıcıdır.

Asit sıvısının incelenmesi ile asitin niteliği ortaya konulacaktır. Diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte yüksek albumin gradiyentli bir asit sıvısının varlığı sirozu düşündürmelidir (26).

Splenomegali ve özefagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulguları saptanabilir (27).

Ultrasonografi (USG); her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih edilir ve son derece tanımlayıcı bilgiler verir. Sonografik olarak karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sağ/sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lop hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Ultrasonda (USG) saptanan karaciğer yüzey nodüleritesi ve portal ven ortalama akım hızları siroz tanısında yardımcıdır. Ultrasonda portal ven çap 13 mm den fazla olanların üçte ikisinde varis saptanmaktayken, 13 mm den az olanların ancak %10 unda varis vardır (27, 28, 29).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR); USG de saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir.

Histopatolojik tanıda karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan, transjuguler ve laparoskopi eşliğinde yapılabilir. Alınan doku örnekleri histokimyasal yöntemle özel boyalar kullanılarak incelenir.

Siroz tanısında biyopsi ve BT nin ultrasona sensitivite bakımından net üstünlüğü yoktur (USG %87, biyopsi %62). Biyopsi öncesi USG yapılmalıdır (4).

Biyopsi yapılamayan durumlarda tanı, fibrozis markerları, USG ile splenomegali ve asit saptanması, özefagus varislerinin varlığı, siroz ile uyumlu biyokimyasal karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve bir etyolojik faktörün tespiti ile konulabilir (30).

2.1.7. Prognoz:

Prognoz; etyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağ kalım %15 ve 5 yıllık sağ kalım %7-%10 civarındadır. Kompense sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (31).

Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh skoru 10 ve üzerinde olan hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilmeleri olasılığı %50 kadardır (32).

Tablo 4: Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

*Klinik değişken	1 puan	2 puan	3 puan
*Ensefalopati	yok	Evre 1-2	Evre 3-4
*Asit	yok	hafif	orta ve üzeri (tedaviye dirençli)
*Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
PBS veya PSK'de	<4	4-10	10
*Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
*Protrombin zamanı, sn uzama	<4 sn	4-6 sn	>6 sn
INR değeri	INR<1.7	INR: 1.7-2.3	INR>2.3

(Child A= 5-6 puan, Child B= 7-9 puan, Child C= 10-15 puan)

Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo 4). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için elde edilen parametrelerin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır (31).

2.1.8. Komplikasyonlar:

Hastalık sürecinde hastalarda çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (15).

Tablo 5: Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal hipertansiyon (Özofagus varis kanamaları, asit)
2. Asit ve spontan asit enfeksiyonları
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar (Diabet, hipoglisemi, hipogonadizm)
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

2.2. KARDİYOMİYOPATİ

Kardiyomiopatiler, en belirgin özelliği kalp kasında doğrudan tutulumun olduğu bir grup bozukluktur. Perikardiyal, hipertansif, konjenital veya valvuler hastalıkların sonucu olarak oluşmadıklarından diğerlerinden farklıdırlar. Her ne kadar kardiyomiyopati tanısı bu etiyojik faktörlerin dışlanmasını gerektirse de, kardiyomiopatinin özellikleri, sıklıkla kesin tanı koymaya yetecek kadar ayırt edicidir (hem klinik hem de hemodinamik olarak) (33).

Üç temel fonksiyonel bozukluk tanımlanmıştır:

1) Dilate kardiyomiopati (DKM); En yaygın formudur. Ventrikül dilatasyonu, kontraktıl disfonksiyon ve sık karşılaşılan konjestif kalp yetmezliği sendromları ile karakterizedir.

2) Hipertrofik kardiyomiopati (HKM); Hatalı olarak sol ventrikül hipertrofisi olarak bilinir. Ventriküllerin, sıklıkla sol ventrikülün, çeperinin ve interventriküler septumun asimetrik şekilde hipertrofisidir. Ventriküllerin kontraktıl fonksiyonu normal, fakat ventrikül kavitesi küçüktür.

3) Restriktif kardiyomiopati (RKM); Batı ülkelerindeki en nadir formdur, diyastolik dolumun bozulması ve bazı olgularda ventrikülde endokardiyal skarlaşma ile kendini gösterir (34).

Tablo 6: Kardiyomiopatilerin sınıflandırılması

Bozukluklar	Tanımlama
Dilate KMP	LV veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve bozulmuş kontraksiyonu. Ailesel-genetik, viral ve/veya immün, alkolik-toksik ya da bilinmeyen faktörlerle oluşur veya bilinen bir kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir.
Hipertrofik KMP	Sıklıkla asimetrik, genellikle interventriküler septumu tutan sol ve/veya sağ ventrikül hipertrofisi. Çoğu hastada sarkoplazmik proteinlerdeki mutasyonlar hastalığa neden olur.
Restriktif KMP	Normal veya normale yakın sistolik fonksiyonla birlikte bir veya her iki ventrikülde dolumun kısıtlanması ve diyastolik boyutun azalması. İdiyopatik veya başka bir hastalıkla (amiloidoz, endomiyokardiyal hastalık) ilişkilidir.
Aritmojenik sağ ventrikül KMP	Sağ (ve belli bir dereceye kadar sol) ventrikül miyokardında progresif fibroz-yağ dokusunun yerlesimi. Ailesel hastalık yaygındır.
Sınıflandırılmamış KMP	Kolayca herhangi bir kategoriye yerleştirilemeyen hastalıklar. Hastalık örnekleri: minimal dilatasyonlu sistolik disfonksiyon, mitokondriyal hastalık ve fibroelastoz.

En yaygın kabul gören sınıflandırma, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve ISFC (Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu) tarafından yayınlanan sınıflandırmadır (35).

2.2.1. Kardiyomiyopatilerin etiyolojik sınıflaması

Tablo 7: Dilate kardiyomiyopati nedenleri (36)

<p>1. İdiyopatik</p> <p>2. İnflamatuvar</p> <p>Enfeksiyöz: Viral miyokardit, bakteriel miyokardit, fungal miyokardit, protozoal miyokardit, spiroketal ve riketsiyal miyokardit</p> <p>Non-enfeksiyöz: Otoimmün hastalıklar, peripartum, hipersensitivite reaksiyonları, transplantasyon reaksiyonları</p> <p>3. Toksik</p> <p>Alkol, kokain</p> <p>Kemoterapötik ajanlar (Anthracycline, Doxorubicin, Daunorubicin, Adriablastin, 5-Fluorourasil)</p> <p>Elementer bileşikler (Kobalt)</p> <p>Katekolaminler</p> <p>4. Metabolik</p> <p>Nutrisyonel: B1 vitamin ağırlıkları, selenyum, carnitine, coenzyme Q eksikliği</p> <p>Endokrin: Diabetes mellitus, hiper ve hipotroidi, feokromositoma, akromegali</p> <p>Metabolik değişiklikler: Hyperoxaluria, hyperuricemia</p> <p>Elektrolit anormallikleri: Hipokalsemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia</p> <p>5. Familial</p> <p>Nöromyopatik: Progressif müsküler distrofi, Myotonik müsküler distrofi, Friederich ataxisi, Refsum hastalığı</p> <p>Herediter dilate kardiyomyopati</p> <p>6. Diğer</p> <p>Sirotik kardiyomyopati</p>
--

2.2.2. Laboratuvar İncelemeleri

DKM'nin potansiyel olarak geri döndürülebilir nedenlerini belirlemek için; serum fosfor (hipofosfatemi), serum kalsiyum (hipokalsemi), serum kreatinin ve üre nitrojen (üremi) seviyelerinin belirlenmesi, tiroid fonksiyon testleri (hipotiroidi ve hipertiroidi) ve demir incelemeleri (hemokromatozis) gibi bir takım biyokimyasal parametreler incelenir.

Ayrıca HIV için de test yapılması şarttır, önemli bir enfeksiyondur ve konjestif kalp yetmezliğinin sıklıkla gözden kaçan bir nedenidir. DKM tanısı için yararlı olmasa da, troponin T seviyeleri yükselmiş olması kötü klinik seyrin belirleyicisidir (38).

2.2.2.1. Elektrokardiyografi

Özellikle kalp yetersizliği bulunan vakalarda sinuzal taşikardi, sol atrial ve ventriküler hipertrofi örnekleri görülür. Ventriküler aritmilere atrial fibrilasyon ve sol dal bloğu gibi intraventriküler ileti bozukluklarına, diffüz nonspesifik ST ve T değişikliklerine, yaygın sol ventrikül fibrozu gelişen vakalarda prekordial derivasyonlarda patolojik Q dalgasına rastlanabilir. Ayaktan hasta takibinde saptanan ve ventrikül aritmileri muhtemelen DKM'deki yaygın miyokard hasarının göstergesidir ve dolayısıyla bir DKM nedeni olmaksızın ani ölümle ilişkilidir.

2.2.2.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin iki boyutlu ve Doppler formları sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesinin değerlendirilmesinde ve eşlik eden valvüler veya perikardiyal hastalığın ekarte edilmesinde yararlıdır. Yapısal ve işlevsel anormallik bulguları açısından dört kalp odacığının incelenmesine ek olarak, ekokardiyografi, ventrikül boşluğunun boyutlarını ve ventrikül duvar kalınlığının değerlendirilmesine izin verir. Başta sol ventrikül olmak üzere kalp boşluklarının genişlediği görülür. Ventrikül kontraksiyonlarının azaldığı, intra kaviter trombüs varlığı, ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü saptanır. Doppler EKO'da mitral ve trikuspid kapak regurjitasyonları görülebilir (37).

Kalp yetmezliğinde ekokardiografi; KY'nin tanısı, etiyolojisi, takip ve tedavinin değerlendirilmesinde en önemli tetkik araçlarından biridir. Her geçen gün geliştirilen ekokardiyografi tetkikleri ile kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları daha iyi değerlendirilebilmektedir. Bu teknikler sayesinde invazif yöntemlerle ölçülebilen pulmoner kapiller kama basıncı, SV diyastolik sonu basıncı, pulmoner arter basıncı gibi hemodinamik ölçümler ile korelasyon gösteren parametreler geliştirilerek kardiyak hemodinami hakkında bilgiler edinmekteyiz. Ekokardiyografi invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir metod olmasının yanında tedavinin takibinde de güvenle kullanılmaktadır.

Doku Doppler ile elde edilen sistolik miyokardiyal hareket hızı (Sm); EF ve FK (fraksiyonel kısalma)'nın görüntü kalitesine bağımlılığı ve kalp hızı gibi değişkenlerden etkilenmesi sonucu SV'nin longitudinal ekseninde kısalmasının değerlendirildiği doku Doppler tekniği son yıllarda önem kazanmaya başlamıştır (39). "Pulse wave doku

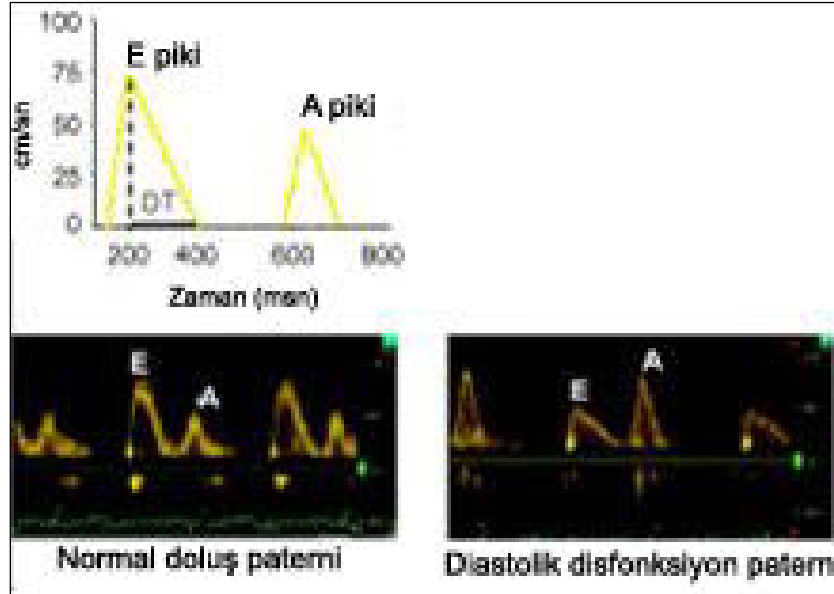
Doppler sample volümünün” mitral annülüse konulmasıyla elde edilir. İncelemede sistol sırasında 2 dalga hızı ölçülür. Bunlardan birincisi kısa hızla yükselip sonlanan izovolemik kontraksiyon dalgası ve ikincisi ise daha geniş olan pozitif sistolik miyokardiyal dalgadır (Sm dalgası).

Sm dalgasının süresi ejeksiyon süresine tekabül eder (40). Sm dalgası semilunar kapakların açılması ile başlar ve S₂ ile sonlanır. Gençlerdeki Sm değerleri daha yüksek iken yaşla birlikte Sm değerleri azalır. Sm değerleri SV için ölçüm yapılan duvara göre de değişiklik gösterebilmektedir. Lateral duvar Sm’si 10.6±2.3 cm/sn ile en yüksek iken anteryor duvar için 9±1,8 cm/sn normal değer olarak tanımlanmıştır (41).

Doku Doppler tekniği ile apikal görüntülerden özellikle longitudinal kasılma değerlendirilmektedir. “Sample volümün” konulduğu yerdeki miyokardiyal hareket hızları oldukça kantitatif olarak değerlendirilmektedir. Fakat bu yönteminde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Doppler yöntemi olduğu için longitudinal eksene mümkün olduğunca dik olarak ölçümlerin yapılması gerekmekte ve özellikle 20°’den fazla açı sapmaları ölçümün doğruluğunu belirgin etkilemektedir. Doku Doppler tekniği apikal segmentleri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca derin nefes alıp veren hastalarda da ölçümlerin etkilenebileceği bu nedenle hasta ekspiryumda ve nefesini tutarken ölçümlerin alınmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir (42).

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi; Kalp yetmezliği sebep olan hastalıklar doğası gereği diyastolik fonksiyonları da etkilemektedir. Sistolik KY vakalarında sıklıkla diyastolik fonksiyonlarda bozulmaktadır. (43-44). Sistolik KY olan hastalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun mortalite ve istenmeyen olayların prediktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş. Bu çalışmaların birinde çok değişkenli analizle sistolik yetmezliği olan hastalarda BNP düzeylerinin diyastolik fonksiyonlarla daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ekokardiyografik teknikler şunlardır;

- 1-Mitral kapak kan akımı
- 2-Pulmoner ven kan akımı
- 3-Mitral annülüs doku Doppler ölçümleri
- 4-Renkli M-mode akım ilerleme hızı (Vp)



Şekil 1: Transmitral Doppler akım profilinin şematik gösterimi.

E piki ventrikül erken doluşunu ve A piki geç atrial kontraksiyonu gösterir. Diastolik disfonksiyon artmış E/A oranı ve uzamış deselerasyon zamanı dahil akım paterninin karakteristik değişikliğine sebep olur. Soldaki şema normal doluş paternini, sağdaki şema diastolik doluş paternini gösterir (46).

Mitral kapak kan akımları; Konvansiyonel pulse wave Doppler yöntemi ile mitral kapak uçlarından alınan ölçümlerde 2 dalga elde edilir. Bu dalgalar şekil 1’de gösterilmiştir. Birinci dalga, erken diastolik zirve akım hızı (E dalgası) ikinci dalga ise geç diastolik zirve akım hızıdır (A dalgası). E dalgasının tepesinden sonuna kadar olan zaman E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) olarak değerlendirilir. A dalga süresi de ölçülebilir (47). EDZ, sol ventrikül kompliyansını yansıtır ve normalde 220 ms’den daha azdır. Mitral kapak kan akımlarının relaksasyon bozukluğunda E/A oranı <0.75 ve EDZ genellikle ≥ 220 ms’dir. Orta derecede fonksiyon bozukluğuna karşılık gelen psödonormalizasyonda azalmış SV kompliyansı ve artmış sol atriyum basıncı nedeniyle normale benzer bir E/A oranı 0.75-1.5 ve EDZ hafif kısalmıştır >140 ms. Ciddi diastolik fonksiyon bozukluğunda E/A >1.5 ve EDZ <150 ms şeklindedir. Valsalva manevrasına yanıtına göre reversibil ve fiks restriktif patern olarak ikiye ayrılır (48).

Mitral annülüs doku Doppler ölçümler; İzovolümik relaksasyon sırasında düşük hızlı, kısa süreli unifazik veya bifazik dalga hızı, erken diastolik doluş ile birlikte negatif erken miyokardiyal dalga hızı (Em) ve geç diastolde atriyal katkıyla ventriküle boşalan kanın sebep olduğu negatif geç miyokardiyal dalga hızı (Am) olarak tanımlanabilir.

Em yaşla değişen bir parametredir. Bir çalışmada 45 yaş altı normal bireylerde $E_m=10.1\pm 2.6$ m/sn, $E/E_m=8.2\pm 2.2$ olarak bildirilmiş her 10 yılda bir E_m 'nin 1m/sn azaldığı E/E_m 'nin ise 1 birim arttığı tespit edilmiştir (49). Em dalgası normal gençlerde > 10 cm/sn iken erişkinlerde bu sınır > 8 cm/sn olarak belirtilmiştir (50). Kronik KY olan hastalarda egzersiz kapasitesinin EF ile zayıf korele olduğu ancak diyastolik fonksiyonlarla oldukça korele olduğu gösterilmiştir (51).

Sistolik ve diyastolik fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi

Miyokard performans indeksi (MPI); Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklıkla birlikte olmasına rağmen bu fonksiyonları kombine olarak değerlendiren bir parametre arayışı ilk kez 1995 yılında Chawa Tei tarafından ortaya konan formül ile karşılık bulmuştur.

$$\text{Tei indeksi (MPI)} = \frac{\text{IRT} + \text{ICT}}{\text{ET}}$$

(IRT: İzovolümik relaksasyon zamanı, ICT: İzovolümik kontraksiyon zamanı ET: Ejeksiyon zamanı)

Doku Doppler ölçümlerinden faydalanarak MPI (modifiye Tei indeksi) hesaplamak mümkündür (52). Ayrıca doku Doppler yöntemi ile görüntünün elde edilip ölçülmesi çok daha kolaydır. Konvansiyonel Dopplere göre kalp hızından etkilenmemesi de önemli bir avantaj sağlamaktadır (53). Normal değerler 0.39 ± 0.05 olarak bildirilmiştir. Doku Doppler ile elde edilen Tei indeksinin kalp hızı değişkenliğinden pek etkilenmediği, konvansiyonel Doppler ile elde edilen Tei indeksinin ise $\%15\pm 5$ kalp hızı değişkenliğinden etkilendiği gösterilmiştir (54).

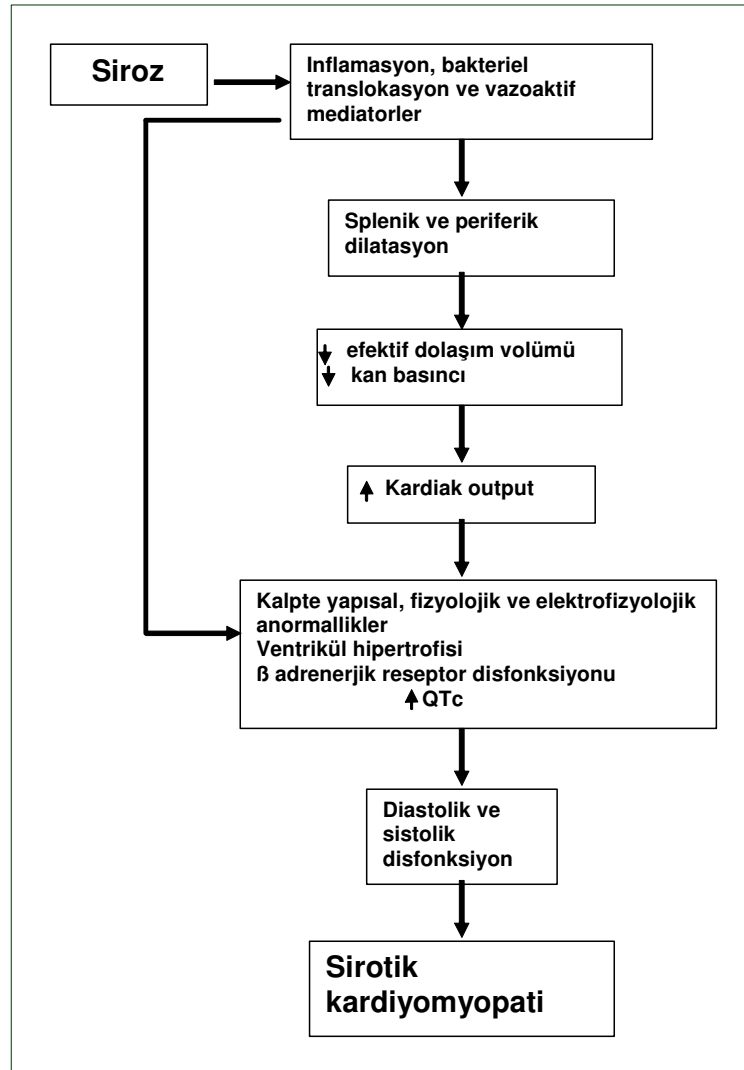
2.3. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ

Kalp debisinde artış ilk kez, elli yıldan uzun bir süre önce sirozlu hastalarda tanımlanmıştır. Daha sonra çeşitli gözlemler, gizli bir kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulunduğunu gösterilmiştir ve bu durum kalp kontraktilesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu sendroma sirotik kardiyomyopati adı verilmektedir (1).

2.3.1. Patogenez:

Sirotik kardiyomyopati patogenezinde 3 major diagnostik kriter öne sürülmüştür;

1. Yapısal ve fonksiyonel ventrikül anormallikleri,
2. Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında anormal bir ventriküler cevap
3. Kardiak elektriksel anormallikler (55)



Şekil 2: Sirotik kardiyomyopatinin patofizyolojisi:

Histolojik ve ekokardiyografik çalışmalarda major yapısal ve fonksiyonel olarak sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon bulunmuştur. Sirotik kardiyomiyopatide oluşan hipertofik yapısal değişiklik hipersirkülasyona bağlanmıştır (3). Karaciğer sirozunda oluşan asit prognozu belirgin olarak kötüleştirir. (Karaciğer sirozunda asit oluşumu için portal hipertansiyon olmazsa olmaz bir bulgudur. Portal hipertansiyon; portal akıma karşı artan direnç ve genel splanknik arteryel vazodilatasyona bağlı artan portal venöz akımdır. Kardiyak indeksin artması ve periferik vasküler direncin düşmesinin birleşimine “hiperdinamik sirkülasyon” adı verilmektedir. Asit oluşum mekanizmalarının anlaşılması hem portal hipertansiyonun ve hem de hiperdinamik akım halinin anlaşılması ile mümkündür. Hepatik sinüzoidlerdeki kan akımına karşı oluşan direnç artışı, geriye yönelik olarak hepatik ve splanknik sirkülasyonda hidrostatik basınçta artışa yol açmaktadır. Bu ise sonuç olarak intersitisyel alanda sıvı filtrasyonunda artışa neden olmaktadır) (56). Ek olarak sistolik disfonksiyon ve kardiyomiyositlerde histolojik hasar meydana gelir.

Deneyisel çalışmaların sonuçları, tablonun fizyopatolojisinde çeşitli mekanizmaların yer aldığına işaret etmektedir, örn. beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma, transmembranöz akımlarda ve elektromekanik bağdaşımında bozulma, aşırı nitrik asit üretimi ve kannabinoid reseptörlerin aktivasyonu. Hastalardaki sistolik yetersizlik, farmakolojik ya da fiziksel yüklenme, ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirme ve karaciğer transplantasyonu gibi stres oluşturuıcı prosedürler sırasında açığa çıkarılabilir. Hastalığın ileri dönemlerindeki böbrek yetmezliği gelişmesinde sistolik disfonksiyonun rol oynadığı yakınlarda gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül dolumundaki gecikmeyi yansıtmaktadır ve kısmen ventrikül hipertrofisi, subendokardiyal ödem ve kollajen yapısında bozulmaya bağlanmıştır. QT aralığı siroz hastalarının yaklaşık yarısında uzamıştır ve beta-blokerler ile normalize edilebilir (1).

Patogeneze öne sürülen mekanizmalar:

Beta adrenerjik reseptör sinyalinizasyonu: Beta adrenerjik reseptör sistemi kardiyak kontraktilitenin ana regülatörlerinden biridir. Beta adrenerjik uyarı sonucunda; membrana bağlı bulunan heterotrimerik G protein aracılığı ile ikincil mesajcı cAMP ekspresyonunun artışı gözlenir. cAMP, sonrasında çeşitli intraselüler proteinlerin fosforilasyonunda rol alan protein kinaz A'yı stimüle eder. L-tip kalsiyum kanalları,

Troponin-I, myozin bağlayıcı protein C gibi intraselüler proteinlerin fosforilasyonu sonucu intraselüler kalsiyum akışı olur ve sonuçta kardiyak kontraksiyon oluşur.

Çeşitli yöntemlerle siroz geliştirilmiş hayvan modellerinde, beta adrenerjik sinyalizasyon yolağında anormallikler gösterilmiştir. Sirotik ratlarda G protein alt grupları özellikle Gs ve Gi2alfa hem sayı hemde fonksiyon olarak anlamlı derecede azalmıştır. cAMP üretimi de belirgin oranda azalmıştır. Bu azalma kısmen membran G proteinlerinin sayı ve fonksiyonel azalmasına, kısmen de safra asitlerinin toksik etkilerine bağlanabilir (57).

Membran akışkanlığı: Membran akışkanlığı hücrenin temel fonksiyonlarının idamesinde olmazsa olmazdır. Sirozda kalp, eritrosit, böbrek ve karaciğer hücrelerinin membran akışkanlıkları bozulmuştur. Bunun nedeni olarak hücre membranı kolesterol içeriğindeki artış sorumlu tutulmaktadır. Membran akışkanlığının azalmasının; beta adrenerjik reseptör disfonksiyonunda ve dolayısıyla kardiyak kontraktilitenin patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (57).

“Endocannabinoid”ler: Endojen kannabinoidler; kannabinoid reseptörleri CB1 ve CB2’ye bağlanan ve bu yolla reseptörleri aktive eden endojen bileşiklerdir. Bugüne kadar tanımlanan endojen kannabinoidler; anandamide, 2-arşidoniylgliserol, 2-arşidoniyl-gliseric eter, O-araşidoniyl-etanolamine (virhodamine) ve N-araşidoniyl-dopamin’dir. Anandamide ve CB1 reseptörünün arteriyel hipotansiyon patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Yine anandamide CB1 reseptörü aracılığıyla sirotik ratlarda selektif splanknik vazodilatör ajan gibi etki göstermektedir. Sirotik ratlarda yapılan bir başka çalışmada da anandamide sol ventrikül papiller kas üzerine (-) inotropik etki göstermiştir. Tüm bu verilerle birlikte endojen kannabinoidlerin taşikardi veya volüm yükü gibi artmış stres durumlarında artabileceği de öne sürülmektedir (58).

Nitrik oksit: NO, NO sentaz tarafından L-arjininden sentez edilir ve vazodilatör olarak bilinir. NO sentazın bilinen 3 izoformu mevcuttur (nöronal-nNOS veya NOS1, indüklenebilir -iNOS veya NOS2 ve endotelial-eNOS veya NO53). Sirozda inflamatuvar sitokinler artar. Bu sitokin artışı iNOS’u fazla miktarda NO üretme yönünde stimüle eder. Sirotik ratlardan elde edilen kardiyak homojenatlarda TNF-alfa, iNOS ve cGMP konsantrasyonları artmış bulunmuştur. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin indüklemesiyle artmış NO’in myositte cGMP (cAMP değil) konsantrasyonunu arttırarak depresan etki gösterdiğini düşündürmektedir. Yine sirotik rat modelleriyle yapılan çalışmalarda ortama eklenen L-NMMA, L-NAME gibi nonspesifik NOS inhibitörleriyle

NOS'ın inhibisyonu sonucu kimi çalışmada sol ventrikül miyosit kontraktıl yanıtı kimi çalışmada da papiller adele kontraktıl yanıtı anlamlı derecede artmaktadır.

Karbon monoksit: Vücutta karbon monoksit üretimi temelde Heme oksijenazın (HO) enzimatik reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. HO'nun; indüklenebilir (HO-I, ısı şok proteini 32 olarakta bilinir) ve yapısal (HO-2) olmak üzere 2 izoformu mevcuttur. HO; heme'yi demir, biliverdin ve CO'e okside eder. CO'nun myosit cGMP kontraksiyonunu arttırarak myokard depresan etki gösterdiği düşünölmektedir.

Diğer faktörler: Patogeneizde rol oynadığı öne sürölen diğer faktörlerden bazıları, sirotiklerde kardiyak proteinlerin nitratlanması, safra asitlerinin direkt myokard toksik etkileri, endotoksinlerin direkt toksik etkileri, myosit membranı kalsiyum kanalındaki değişiklikler olarak sayılabilir (57-58).

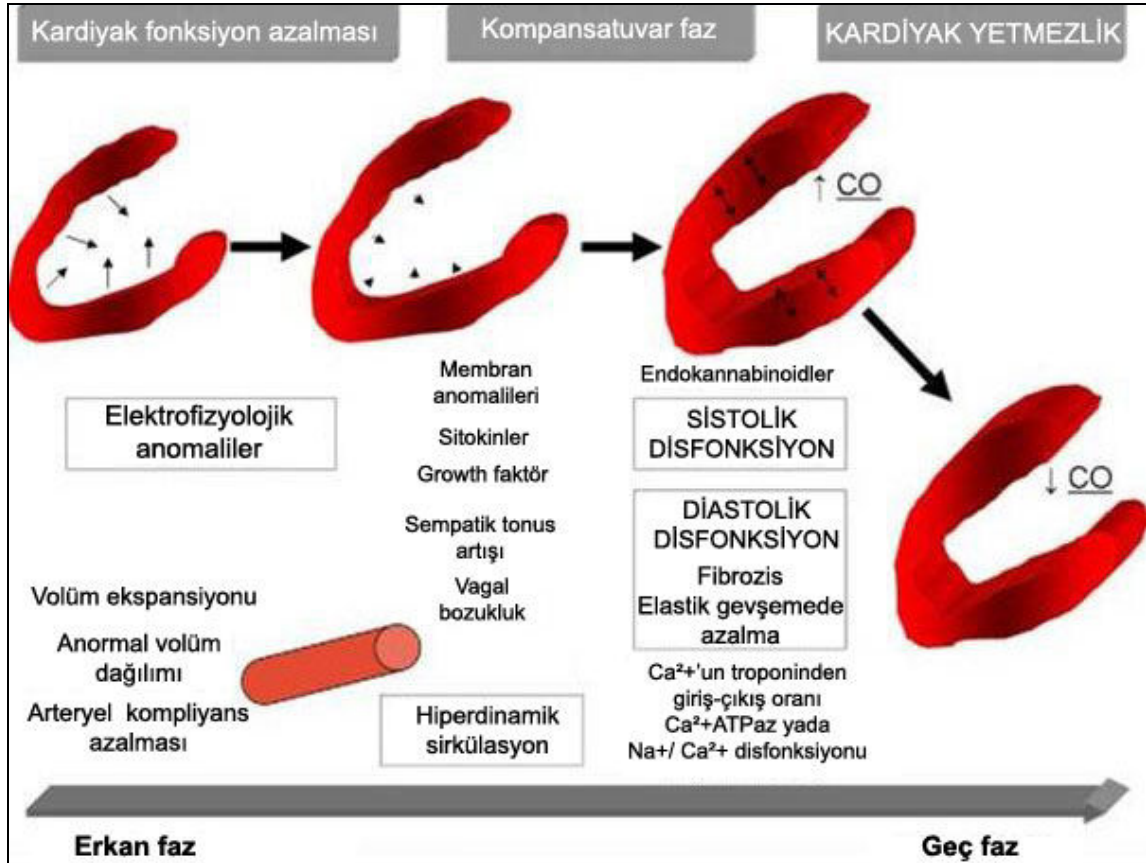
Vasköler Disfonksiyon:

Sistemik Vasköler Direnç ve Kardiyak Disfonksiyon: İlerlemiş karaciğer hastalığı sistemik vasköler dirençte dikkat çekici değişiklikler ile ilişkilidir. Splanknik arteriyel vazodilatasyon gözlenmekte ve buna nitroprussid ya da izoproterenole verilen kontraktıl yanıtta azalma ve miyositlerin kalsiyum sinyalleşmesinde bozulma eşlik etmektedir. Bu durum, portal sistemdeki vasköler değişikliklerin ve portosistemik şant oluşmasının, parenkimal karaciğer hastalığından en azından kısmen bağımsız olarak, sirotik kardiyomiyopatiye yol açtığını göstermektedir (61-62). Sinüzoidal portal hipertansiyon, bunun aksine, kan akımına karşı hepatik sinüzoidal dirençte artış ile karakterizedir. Bu tablonun hem doku yapısında fibrotik bozulmaya bağılı bir sabit bileşeni, hem de hepatik yıldızlı hücrelerin ve hepatik sinüzoidlerdeki miyofibroblastların kontraktılıtesindeki değişikliklere bağılı bir dinamik bileşeni vardır (63). Bu hücreler bir dizi vazoaktif mediyatöre karşı duyarlıdır; örneğin, endotelinler, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO). Sirozlu olgularda sinüzoidal NO üretimi, kaveolin ekspresyonundaki artışa bağılı olarak bozulmuştur (64-65). Tersine, özellikle splanknik yatakta olmak üzere, periferik arteriyel dolaşımda NO artışı söz konusudur ve vazodilatasyona neden olur. Sirozda görölen splanknik arteriyel vazodilatasyonda rol alan diğer mediyatörler arasında karbon monoksit (CO) ve endojen kannabinoidler bulunmaktadır (66-67).

Sirozlu hastalarda istirahat halinde iken gözlenen hiperdinamik durum, bu nedenle,

splanknik arteriyel vazodilatasyona karşı başlangıçta verilen, uygun bir yanıtın göstergesidir (67-68).

Volüm ekspansiyonu: Sirozlu hastalarda kan hacminde genişleme, asit oluşumundan önce gerçekleşir. Hepatik dekompanasyon progrese olurken, genişlemiş olan bu kan hacmi yeni bir dağılım gösterir; merkezi dolaşımda göreceli bir azalma ve splanknik yatakta fazlalık ortaya çıkar (69). Dahası, kan hacmindeki mutlak artışa karşın, sodyum (Na+) ve su tutucu yollarda göze çarpan bir aktivasyon söz konusudur ve siroz kötüleştikçe daha da bariz hale gelir. Bu olayların temel nedeni, progresif arteriyel vazodilatasyon varlığı ve bir tarafta kan hacmi, diğer tarafta ise bu hacmin kaplamak zorunda olduğu yer arasındaki dengesizliktir (Şekil. 3).



Şekil 3: Kardiyak Yanıtta Küntleşmenin Klinik Temeli

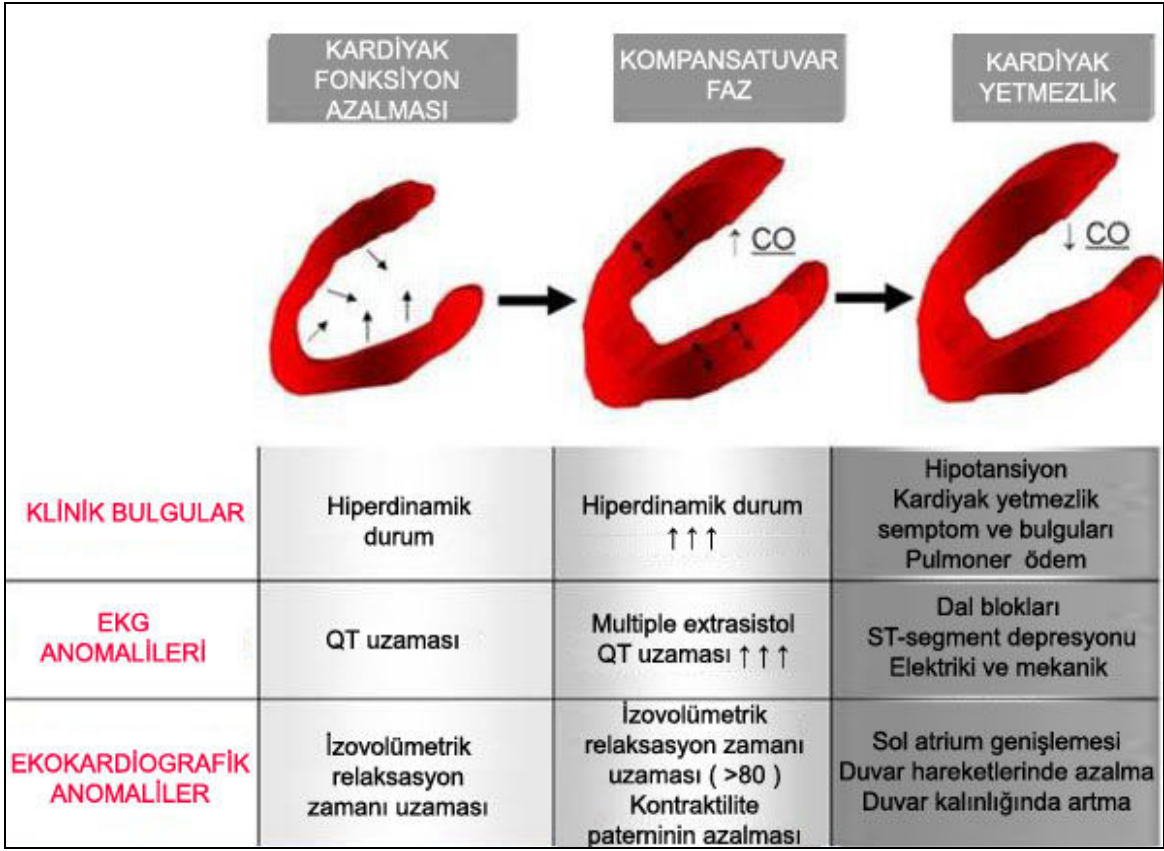
Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon zemininde, volüm ekspansiyonu ve hiperdinamik dolaşım gibi geniş bir spektrumda yer alan faktörler, elektrofizyolojik anormalliklere, diastolik disfonksiyona ve sistolik disfonksiyona katkıda bulunurlar. Kardiyomiyosit plazma membran anormallikleri, sitokinler, büyüme faktörleri ve otonom yetmezlik de bu süreçte yer alır. Karaciğer hastalığında ilerlemeyle birlikte, bu faktörler kalp yetmezliğine yol açabilirler. ATPaz = adenozin trifosfat; CO = kalp debisi (70).

Arteriyel Kompliyans: Periferik arteriyel vazodilatasyon ve arteriyel kompliyans yakın bir ilişki içindedir. Sirozun progrese olmasıyla birlikte, damar duvarlarında incelmeye ortaya çıkar ve total vasküler duvar alanı azalır (66). Aynı zamanda vasküler tonus da azalır; bunun muhtemel nedenleri, düz kas kütlelerinde aşırı NO üretimine ya da endotel fonksiyonunda bozulmaya bağlı azalma ve yanı sıra ekstraselüler matriks dönüşümündeki (turnover) bozukluklardır (71). Sirozdaki vasküler yeniden şekillenmenin ve arteriyel kompliyansa bozulmanın bir nedeni olarak, aynı zamanda kondüksiyon kapasitesi büyük, kalsiyum-aktivasyonlu potasyum (K+) kanalı α alt-birimlerinin ekspresyonundaki artış da gösterilmiştir (66).

2.3.2. Epidemiyoloji, Doğal Öykü ve Klinik Prezantasyon

İstirahat halinde iken kalp fonksiyonları normale yakın olduğu için tanı konulması güçtür. Hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı, sirozun klinik dekompanasyon fazları sırasında konulmaktadır ve hastalar bu dönemlerde diyastolik kalp yetmezliği ve/veya yüksek debili kalp yetmezliği özellikleriyle karşımıza çıkarlar (59). Tablo kuşkusuz ki iyi tolere edilmektedir ve aylar ile yıllar boyu asemptomatik kalır. Semptomlar çok sayıda olguda, altta yatan hastalığa ait olan semptomlardan kolayca ayırt edilemez. Sirozdaki arteriyel kompliyans artışı, mutlak bir hacim yüklenmesine karşın, fonksiyonel bir hipovolemiye yol açar (art-yükte azalma). Sirotik kardiyomiyopatideki küntleşmiş kardiyak yanıt, efektif dolaşım hacminde arteriyel vazodilatasyon nedeniyle ortaya çıkan azalmaya karşı koymakta yetersiz kalır. Bunun aksine, splanknik arteriyel vazodilatasyon ventrikülün boşalmasına neden olur ve ventriküler yetersizlik varlığını maskeleyebilir. Kardiyak yanıtın küntleşmesine aynı zamanda, otonom disfonksiyon ve hacim ve baroreseptör reflekslerindeki bozulma da katkıda bulunabilir. Fonksiyonel hipovoleminin fizyolojik serum infüzyonuyla hızla düzeltilmesi, kalp debisinde hızlı bir düşmeye yol açmıştır (72). Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ya da karaciğer transplantasyonundan sonra venöz dönüşte görülen hızlı artışı izleyen kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişimidir (73).

Splanknik arteriyel vazodilatasyon tarafından desteklenen ve daha sonrasında progresif hepatik dekompanasyonun yol açtığı kalp yükünde azalma tablosu, kalp yetmezliğini maskeleyebilir. Ekokardiyografi sıklıkla, dekompanse sirozlu hastaların normal kalp fonksiyonlarına sahip olduklarını göstermektedir.



Şekil 4: Klinik ve Enstrumantal Anormallikler ve Kardiyak Fonksiyon Arasındaki Bağlantıya Klinik Bakış

Sirozda kalp fonksiyonlarındaki progresif kötüleşme, klinik, elektrokardiyografik (ECG) ve ekokardiyografik anormallikler yoluyla tanımlanabilir. Bu anormalliklerin şiddet düzeyi, aynı dönemde var olan kalp yetmezliğinin ciddiyetini tahmin ettirecek niteliktedir. CO = kalp debisi (70).

2.3.2.1. Elektrofizyolojik Değişiklikler

Sirozda çok sayıda elektriksel anormallik belirlenmiştir (QT aralığı anormallikleri, elektriksel ve mekanik uyumsuzluk, kronotropik yetersizlik). Bunların gelişimi, otonom disfonksiyon (sempatik sinir sisteminde [SNS] defektler ve vagal bozukluk), şiddetli portal hipertansiyon ve karaciğer disfonksiyonu, sitokinler ve endotoksinler ile bağıntılı gibi görünmektedir (75-76). Bu elektriksel anormallikler sirozun nedeninden bağımsızdır.

QT Aralığında Uzama

QT aralığında uzamanın ventriküler taşiaritmi riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. QT aralığında uzama (>0.44 sn), sirozlu olgularda portal basınçta küçük artışlar olduğunda

bile (92) ve portal hipertansiyonlu nonsirotik hastalarda da görülmektedir. Hem K+ kanalı anormalliklerine bağlı olarak kardiyomiyositlerin repolarizasyonunda gecikme, hem de sempatoadrenerjik hiperaktivite QT aralığı uzamasına katkıda bulunabilir (75-77). QT aralığı, karaciğer transplantasyonundan sonra olguların yalnızca %50'sinde düzeler (58). Bazı yazarlara göre QT aralığı uzaması, sirotik kardiyomiyopati riski taşıyan siroz hastalarının tanımlanmasında yardımcı, önemli bir bulgu olabilir (74).

Elektriksel ve Mekanik Uyumsuzluk (senkron bozukluğu)

Varis kanaması sırasında vazopressin ile tedavi edilen hastalarda ya da plazma değişimi yapılırken, ventriküler aritmilere bağlı bazı ani ölüm olguları bildirilmiştir (78). Eksitasyon-kontraksiyon bağlaşımında bozukluklar aynı zamanda, QT aralığı uzaması olan sirotik hastalarda da gözlenmiştir ve ventriküler kardiyomiyositlerdeki defektif K+ kanal fonksiyonlarına bağlanabilir (79). Özellikle varis kanaması ve kan transfüzyonundan sonra, intraselüler kalsiyum (Ca²⁺) ve ekstraselüler potasyumdaki (K⁺) değişikliklerin elektromekanik uyumsuzluktaki aracı rolleri henüz daha aydınlatılmayı beklemektedir.

2.3.2.2. İnotropik ve Kronotropik Yetersizlik

Assiti olmayan sirotik olgularda yapılan bir çalışmada Na⁺ yüklemesi, istirahat halindeki hemodinamik parametrelerin göreceli olarak normal olmasına karşın, sistol sonu hacimde artışa yol açmıştır (60). Assit gelişmesinden sonra, hem ön-yük (arteriyel vazodilatasyon) hem de art-yükte (venöz dönüş) azalmaya karşın, kontraktıl disfonksiyon belirtileri daha belirginleşmiştir (60). Gerek hipertansif gerekse normotansif kompanse siroz olguları, kardiyak indekste azalma ve sistemik vasküler dirençte artış gösterirler (80). Sirotik olguların kalplerinde, egzersiz, ilaç infüzyonu ya da postür değişikliği uygulamasıyla yapılan uygun bir stimülasyondan sonra, kalp hızı ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırma yetisi küntleşir (81). Sirotik olgularda atriyal natriüretik faktör infüzyonunun, kalp hızındaki artışa rağmen, vuru hacmi ve kardiyak indekste azalma birçok çalışma ile gösterilmiştir (82).

Egzersize verilen kardiyak yanıtta azalmanın başka bir nedeni, maksimal kalp hızında düşme olmasıdır. Bu durum azalmış kalp debisi yanıtıyla yakın bir korelasyon içindedir. Kardiyovasküler refleks regülasyonunda bozulma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna karşı duyarlılıkta azalmanın, gözlenen kronotropik yetersizliğe katkıda bulunabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (83).

2.3.2.3. Diyastolik Disfonksiyon

Sirozda diyastolik disfonksiyon ilk kez 1997'de bildirilmiştir (59). Safra kanalı bağlanmış sıçanlarda, hiperdinamik sendrom gelişimiyle birlikte sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkmaktadır; bu durum kolajen içeriğinde artış ve ventrikül katılığında (stiffness) artışla ilişkilidir (84) ve uzun, yavaş, ya da tam olmayan bir ventrikül gevşemesini indükler. Diyastolik disfonksiyon aynı zamanda, nonsirotik portal hipertansiyonda ve assiti olan ama kalp hipertrofisi bulunmayan hastalarda da bildirilmiştir (85). Diyastolik disfonksiyon aynı zamanda, miyokard relaksasyonunda bozulma sonucunda da ortaya çıkabilir. Bu durum, Ca^{2+} 'un troponinden giriş-çıkış (on-off) hızına ve Ca^{2+} 'un Ca^{2+} adenzin trifosfataz pompası ya da Na^{+}/Ca^{2+} değiştiricisi yoluyla sarkoplazmik retikuluma geri dönüş hızına bağlıdır. İlgi çekici bir nokta olarak, sirozlu hastalar parasentezden sonra, diyastolik disfonksiyonda bir düzelme gösterirler; bu düzelme erken/geç diyastolik dolum oranında (E/A oranı) artış ve yavaşlama (deselerasyon) süresinde azalma ile ortaya konulmuştur (59). Klinik olarak, daha kalın bir ventrikülü ve daha şiddetli bir diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde, karaciğer transplantasyonundan sonra kalp yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir (74). Diyastolik disfonksiyon, karaciğer transplantasyonundan 6 ile 12 ay sonra normale dönme eğilimindedir (86).

2.3.2.4. Sistolik Disfonksiyon

Siroz konusundaki çok sayıda hayvan ve insan çalışmasında, sistolik fonksiyonun istirahat halinde iken normal görünümde ya da hatta artmış bile olduğu, ancak stres, egzersiz, ya da diğer uyarı formlarından sonra bozulma gösterdiğine yönelik kanıtlar bulunmuştur (60). Sirotik hastalardaki çeşitli çalışmalarda, ön-yük ya da kalp hızında farmakolojik ya da egzersiz-indüksiyonlu artıştan sonra, inotropik ve kronotropik yetersizlik ile birlikte kardiyak yanıtta azalma olduğu gösterilmiştir (74-81); gerçekte, artış beklentisinin aksine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değişmemiştir.

Sistolik disfonksiyon, istirahatte ve egzersizden sonra sistolik zaman aralıkları ölçülerek (eşzamanlı elektrokardiyografi, karotik arter nabızı ve fonokardiyografi traselerinden alınan), ventriküler kontraktıl performansın incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir (78). Bu sirotik hastalarda, elektromekanik gecikme ve pre-ejeksiyon periyodu gibi elektromekanik bağlaşım parametrelerinin etkisi sonucunda sistolik zaman

aralıklarında uzama nedeniyle, total elektromekanik sistol uzamıştı ve muhtemelen adrenerjik sisteme verilen yanıtta azalmaya bağlanmıştır (78).

Sistolik disfonksiyon, karaciğer yetmezliği ilerledikçe ağırlaşmaktadır. Assit varlığı sistolik disfonksiyonu etkilemez ve disfonksiyon terapötik parasentez tarafından da etkilenmez (59). Sistolik disfonksiyonun art-yük, ön-yük ve diyastolik disfonksiyondan etkilenebileceği öne sürülmüştür, ancak miyokard rezervinde azalma ve oksijen ekstraksiyonunda bozulma (muhtemelen lokal dengesiz NO üretimi ve fonksiyonu nedeniyle), esas faktörler olarak ortaya çıkmıştır (74).

2.3.3. Prognoz

Sirozlu hasta, hastalığın ağır seyrettiği bir hastadır ve güvenli şekilde karaciğer transplantasyonu yapılmaz ise bütünüyle elverişsiz bir prognoza sahiptir. Siroz bir taraftan kanser, kanama ya da enfeksiyon riskini doğrudan artırırken, ilave tablolar bu gibi hastalarda zaten kötü olan prognozu daha da ağırlaştırabilir. Sirozda kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya sıklıkla tanı konulamaz, ancak bu bozulma, özellikle akut dekompanse siroz zemininde, ölüm riskinde artışa öncülük eder; bu tablolarda kalp debisini artırma yetisinin eksikliği, olumsuz sonuçlanımların ortaya çıkmasına muhtemelen katkıda bulunmaktadır (78). Kalp debisindeki yetersizlik, renal perfüzyonda da azalmaya neden olarak, hepatorenal sendrom patogenezinde katkıda bulunabilir (88).

Kardiyak kontraktiletiyi arttırmaya çalışan, ama aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu stimüle eden sempatik aktivasyon da bu tablonun lehine çalışır (89). Hızlı bir hemodinamik değişiklik olduğunda (örn. TIPS ya da karaciğer transplantasyonundan sonra), artan dolum basıncı konjestif kalp yetmezliği gelişmesini sağlayabilir. Bu hem zaten var olan ancak açığa çıkarılmamış durumdaki ve ventrikül basıncını yükselterek sol atriyum dilatasyonu lehine çalışan diyastolik relaksasyon bozukluğuna, hem de kalp hızının azalmasına ve miyokard kontraktilesindeki intrinsik bozulmalara bağlıdır. Ortaya çıkan kardiyak fonksiyon küntleşmesi efektif dolaşım hacminde azalmaya neden olur, bu ise sodyum retansiyonunun daha bir artmasına yol açar. Bu nedenle, diüretikler özellikle aldosteron-blokerleri ile sodyum atılımının artırılması ile fonksiyonlarda düzelme sağlar (90).

Sirozlu hastalarda portal hipertansiyonu düşürmek ve gastroözofajiyal varis kanamasını önlemek amacıyla β -adrenerjik blokerler sıklıkla kullanılmaktadır. β -blokerler aynı zamanda, hem QT aralığı uzama süresini kısaltarak hem de β -adrenoseptör yoğunluğunun azalmasına karşı koyarak, kardiyak kontraksiyon ve fonksiyonlarda da düzelme sağlarlar (87).

Büyük bir kan hacminin hızla splanknik alandan kalbe kayması nedeniyle, refrakter assit ve gastroözofajiyal varis kanaması tedavisi için kullanılan TIPS, sirozlu hastalarda, özellikle de kardiyak diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda (E/A oranı ≤ 1), kardiyak fonksiyonlarda sıklıkla ağırlaşmaya neden olmaktadır (91).

Karaciğer transplantasyonu da kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (hastaların yaklaşık %25'inde) ve cerrahi sırasında kalp fonksiyonları anormal olan hastalarda post-operatif pulmoner ödem riski daha yüksektir (92-93).

Karaciğer transplantasyonundan sonra düzelme beklenir ve bu durum kardiyomyopatinin gerçekten sirotik orijinli olduğu kavramını doğrulamaktadır (86). Karaciğer transplantasyonu yapılan sirozlu 40 hasta üzerindeki bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonun kaybolduğu, yanı sıra stres esnasında sistolik yanıt ve egzersiz kapasitesinin normalize olduğu bildirilmiştir (86).

Ağır bir kardiyomyopatinin eşlik ettiği durumlarda, kalp transplantasyonu düşünülmektedir (94).

In vitro ve hayvan çalışmalarında, sirotik kardiyak disfonksiyon modelleriyle edinilmiş önemli miktarda deneysel veri bulunmaktadır. İlerlemiş siroz hastaları, çoklu organ yetmezliğinin bir parçası olarak, hiperdinamik dolaşım disfonksiyonu ile başvururlar ve böbrek, akciğer, beyin, deri, kas ve kalp fonksiyonları ve perfüzyonları bozulmuştur. Kalp performansı ve sistolik fonksiyon istirahat halinde normal iken, stres esnasında karaciğer disfonksiyonuna bağlı olarak, açık bir şekilde yetersiz hale gelir (1).

Sirotik kardiyomyopatide kalp kontraktilesindeki bozulma, alkolik kalp kası hastalığında görülenden farklıdır. Belirgin fizyopatolojik mekanizmalar arasında, beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma ve kalpteki elektromekanik bağdaşımında defektlerin bulunması yer alır.

Sirotik kalp, yüksek debili bir yetmezlikle aşırı yüklenebilir ve aynı zamanda diyastolik disfonksiyon ile hiperdinamik olabilir; bu durumda yüklenme, gizli bir konjestif

kalp yetmezliğini açığa çıkarabilir. Bu tablo için spesifik bir tedavi önerilememektedir ve sirotik kardiyomiyopati hastalarında tedavi konjestif kalp yetmezliğine yönelik olmalı ve diüretiklerle konvansiyonel pulmoner staz tedavisini içermelidir. ACE inhibitörleri gibi vazodilatörler, sistemik vazodilatasyon durumunun daha da ilerlemesi riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Aldosteron antagonistleri, sol ventrikül dilatasyonu ve duvar kalınlığında azalma ve diyastolik fonksiyonda düzelme şeklinde yararlı etkiler gösterebilirler. Kardiyak glikozitlerin, sirotik kardiyomiyopatide kalp kontraktilesinde düzelme sağlamadığı görülmektedir. Portal basıncı düşürücü etkilerine ek olarak, beta blokerler hiperdinamik yükü azaltabilir ve uzamış QT aralığında düzelme sağlayabilir, ancak bunların aynı zamanda kontraktıl disfonksiyon, elektromekanik anormallikler ve mortalite üzerinde de iyileşme sağlayıp sağlamadıkları gelecekteki araştırmalarda açığa çıkarılması gereken noktalardır.

Bunlara ek olarak, sirotik kardiyomiyopatinin HRS gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. Son olarak, karaciğer transplantasyonu kalpteki fonksiyon bozukluğunda büyük oranda düzelme sağlamaktadır (1).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun izniyle Ağustos 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin iç hastalıkları kliniği ve gastroenteroloji kliniğine başvuran, poliklinikte takipli ve yatarak tedavi gören 44 karaciğer sirozu olan hasta ve hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 35 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

3.2. Hasta Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya karaciğer biyopsisi ve/veya klinik ve laboratuvar olarak biyokimya ve ultrasonografik değerlendirmeye dayanan bulgular sonucu karaciğer sirozu tanısı almış olan ve Hepatit markerları pozitif ve/veya primer bilier siroz ve/veya kriptojenik siroz tanıları olan hastalar çalışmaya alındı.

3.3. Hasta dışlama kriterleri:

- 1-Akut koroner sendrom
- 2-İskemik kalp hastalığı,
- 3-Romatizmal kalp hastalığı
- 4-Renal replasman tedavisi alan son dönem kronik renal yetersizliği olanlar
- 5-Alkolik sirozu olan
- 6-Solid maling tümörlere bağlı olarak kemoterapi yada radyoterapi almış olanlar
- 7-Kollojen doku hastalığı olan
- 8-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan
- 9-Derin anemisi olan

10-Regüle olmayan hipertansiyon

11- Regüle olmayan diabetes mellitus tanıları olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diabet, iskemik kalp hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik renal yetersizlik açısından detaylı anamnez alındı. Kullandıkları ilaçlar ve hastalık yılı kayıt edildi. Bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı.

Portal hipertansiyon bulgusu olarak;

1- Özofagogastroduodenoskopi ile özofagogastrik varisler

2- Fizik muayane veya ultrasonografi ile asit

3- Ultrasonografik olarak splenomegali dokumente edildi. Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel, etyolojik ve klinik evreye göre yapıldı.

Karaciğer hastalığının şiddeti Child-Pugh skorumla yöntemi ile değerlendirildi;

Tablo 8: Child-Turcotte-Pugh Skorumla Sistemi

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3 mg	>3 mg
Albumin	>3.5 g	2.8-3.5	<2.8 g
PT uzaması	1-4 saniye	4-6 saniye	>6 saniye

Child A: 5-6, Child B: 7-9, Child C: 10-15

Skorlama sonunda; 5-6 puanda olanlar Child-Pugh A, 7-9 puanda olanlar Child-Pugh B ve 10-15 puanda olanlar Child-Pugh C (dekompanse karaciğer hastalığı) olarak dikkate alındılar.

Karaciğer hastalığının klinik evresinde asit durumu ve ensafalopati öyküsü dikkate alındı.

Sağlıklı gönüllülerde hepatit markerlarının negatif olmasına ve biyokimyasal parametrelerinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi.

3.4. Laboratuvar testleri ve ölçümler:

KC sirozuna yönelik olarak istenen biyokimyasal tetkikler (glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, total protein, albümin, globulin, LDH, bilirubinler, kolesteroller) Roche Moduller P 800 ve Roche Moduller Integra 800 aygıtı ile gerçekleştirildi. VLDL, AFP ve CEA Hıdachı Moduller E170 cihazı ile yapıldı. Protrombin zamanı Q-cihazı Grifols aygıtı ile yapıldı. Anti HAV, HBsAg, HBeAg, Anti HBe ve Anti HCV Roche E 411 (Elecyses) cihazı ile HBV-DNA ve HCV-RNA Rotorgene cihazı ile sonuç kopya/ml olarak belirlendi.

Pro-BNP Siemens Dimotion X Pand Plus Stratus cihazı ile çalışıldı.

Hemogram sayımları Roche Sysmexs cihazı ile gerçekleştirildi.

Hasta olanlarda gastroskopi ile özefagus varisleri görüldü, ultrasonografi ile KC heterojenitesi ve splenomegali belirlendi.

Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülere transtorasik ekokardiyografi (HD11XE model) yapıldı, doku doppler ekokardiyografi aynı cihaz ve prob ile yapıldı. Elektrokardiografileri (EKG) alındı. EKG'de düzeltilmiş QT (QTc) Bazette eşitliğine göre hesaplandı. Ölçümler 12 derivasyondaki en uzun QT aralığı dikkate alınarak yapıldı.

$$QTc = \frac{\text{Ölçülen QT aralığı (sn)}}{\sqrt{\text{R-R aralığı (sn)}}}$$

Tüm hastalara sol lateral dekübit pozisyonda transtorasik ekokardiyografi işlemi uygulandı. Konvansiyonel standart ölçümlere ek olarak doku doppler tekniği ile sistolik ve diyastolik fonksiyon göstergesi olan parametreler alındı.

3.5. İstatistik:

Tüm istatistiksel analizler “ SPSS for Windows ” (SP-SPSS versiyon 16) kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Vakalar sirotik ve kontrol grubu olarak 2 gruba ayrıldı. İki bağımsız grubun ortalamaları arasında fark olup olmadığını saptamak için student T-testi kullanıldı. İki'den çok grubun ortalamalarını karşılaştırmak için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Spearman's corelasyon testi ile korelasyon bakıldı. Kullanılan istatistiksel yöntemlerle P değerinin 0.05'in altında bulunması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul:

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından çalışma onaylandı. Hastalar bilgilendirilerek yazılı onam alındı

4. BULGULAR

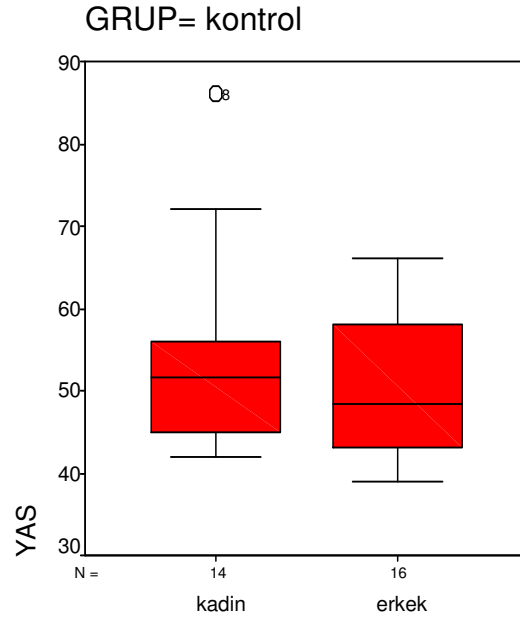
Çalışmaya alınan olgular sirotik ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik olarak özellikleri Tablo. 9 ve Tablo. 10'da gösterilmektedir.

Çalışmamıza 40 erkek (%54.1), 34 kadın (%45.9) olmak üzere toplam 74 kişi alındı. Hasta grupta 44 (%59.45), sağlıklı grupta 30 (%40.55) kişi vardı.

Çalışmadaki tüm grupların yaş ortalaması 56.02 ± 11.18 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 60.66 ± 9.75 ve kadınların yaş ortalaması 56.25 ± 12.06 idi.

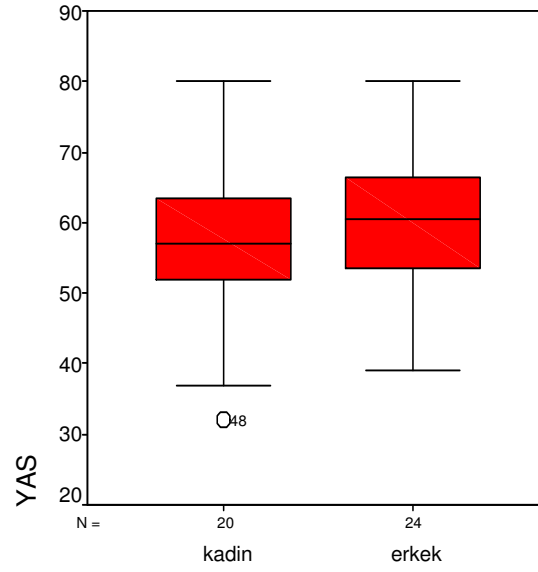
Sirotik gruptaki erkek hastaların (24 kişi) yaş ortalaması 60.66 ± 9.75 ve kadın hastaların (20 kişi) yaş ortalaması 56.21 ± 12.06 idi.

Kontrol grubundaki erkeklerin (16 kişi) yaş ortalaması 50.87 ± 8.90 ve kadınların (14 kişi) yaş ortalaması 53.64 ± 12.31 idi.



CINS

GRUP= hasta



CINS

Grafik 1: Sirotik hastalar ve kontrol grubunda cinsiyete göre yaş dağılımı

Tablo 9: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametreler	Sirotik grup (n: 44) Mean±SD	Kontrol grubu (n: 30) Mean±SD	P değeri
Yaş	58,65±10,95	52.16±10,53	0,013
Hastalık yılı	7,39±6,40	-	
Kilo	75.22±14.79	75.66±11.07	0,88
Boy	1.59±0.09	1.63±0.09	0,06
BMI	28.90±5.41	27.86±4.57	0.63
DM	5	2	0,39
HT	8	2	0,18
HBV	25	-	
HCV	11	-	
PBS	2	-	
Kriptojenik S	6	-	
NASH	3	-	
Child-Pugh skor A	8	-	
Child-Pugh skor B	12	-	
Child-Pugh skor C	24	-	

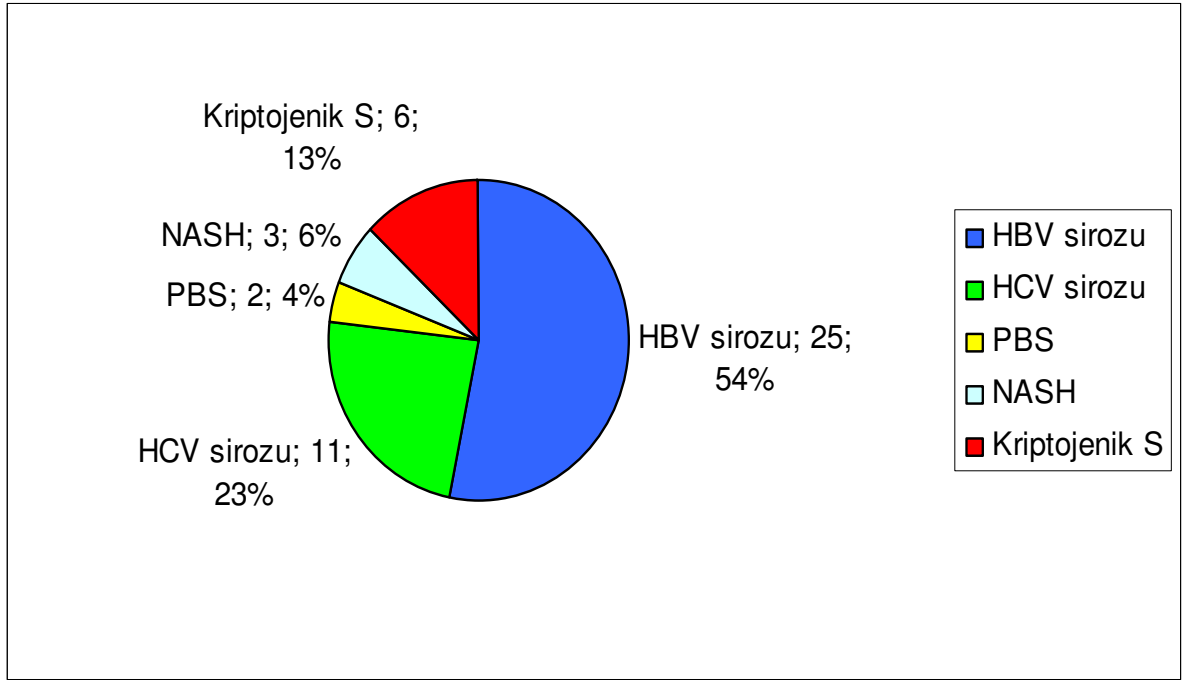
Sirotik hastalar ve kontrol grubundaki tüm olgular ko-morbid hastalıklar açısından değerlendirildi. Diabetes mellitus için glukoz ve HbA1c (p : 0.245) düzeyleri bakıldı ve kan şekeri regülasyonu yeterli olan olgular çalışmaya dahil edildi. DM hasta grubunda 5 kişi (%11.4), kontrol grubunda 2 kişi (%3.3) idi (p : 0.391). Hipertansiyon açısından değerlendirildi. Sirotik hastalarda 8 kişi (%18.2), kontrol grubunda ise 2 kişi (%6.7) idi (p : 0.187). Çalışmaya alınan olgularda (hasta ve kontrol grubu) iskemik kalp hastalığı yoktu.

Tüm olguların body mass index (BMI) hesaplandı. Ortalama 28.48±5.08 idi.

Tablo 10: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri

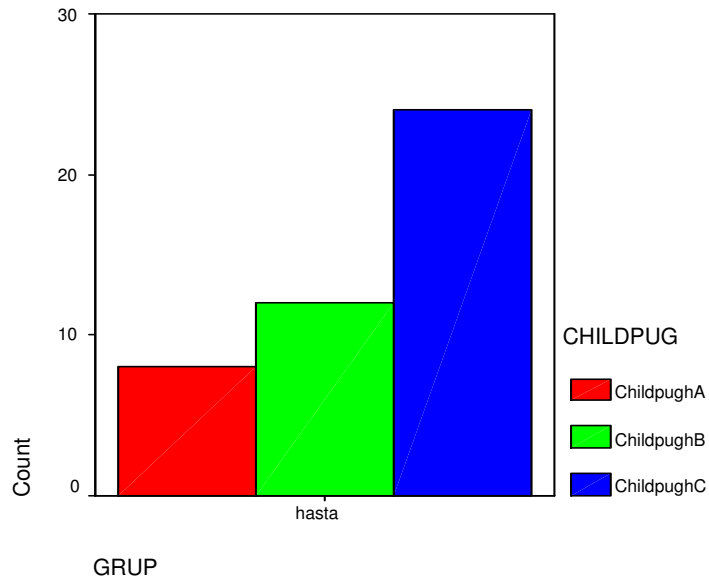
Parametreler	Sirotik grup (n: 44) Mean±SD	Kontrol grubu (n: 30) Mean±SD	P değeri
AKS	99,23±18,37	93,80±13,22	0,144
Ure	30,48±23,75	27,82±11,90	0,527
Kreatinin	0,92±0,82	0,82±0,14	0,496
ALT	36,05±18,42	27,12±26,89	0,094
AST	49,86±45,71	23,31±18,35	0,001
GGT	71,77±72,14	27,80±25,62	<0,001
ALP	113,43±56,04	75,56±24,38	<0,001
T.Protein	7,18±0,77	7,08±0,63	0,569
ALB	3,79±1,92	4,33±0,43	0,080
GLB	13,44±64,88	2,75±0,46	0,371
PT	16,91±7,43	12,23±0,98	<0,001
LDH	374,65±129,58	349,93±91,28	0,370
Pro-BNP	156,41±153,56	25,71±30,11	<0,001
T. bilirubin	1,33±1,42	0,40±0,29	<0,001
D. bilirubin	0,52±0,62	0,10±0,14	<0,001
Ind. bilirubin	0,84±0,80	0,30±0,23	<0,001
HbA1c	5,26±0,70	5,06±0,73	0,245
Hb	11,94±2,45	16,21±3,23	0,080

Pro-BNP düzeyi kontrol grubunda 25.71±30.11, hasta grupta 156.41±153.56 olarak ($p < 0.001$) görüldü. Diğer biyokimyasal parametrelerde de hastalarda anlamlı sonuçların olduğu görüldü. (Laboratuvar parametreleri Tablo10'da gösterildiği gibidir).



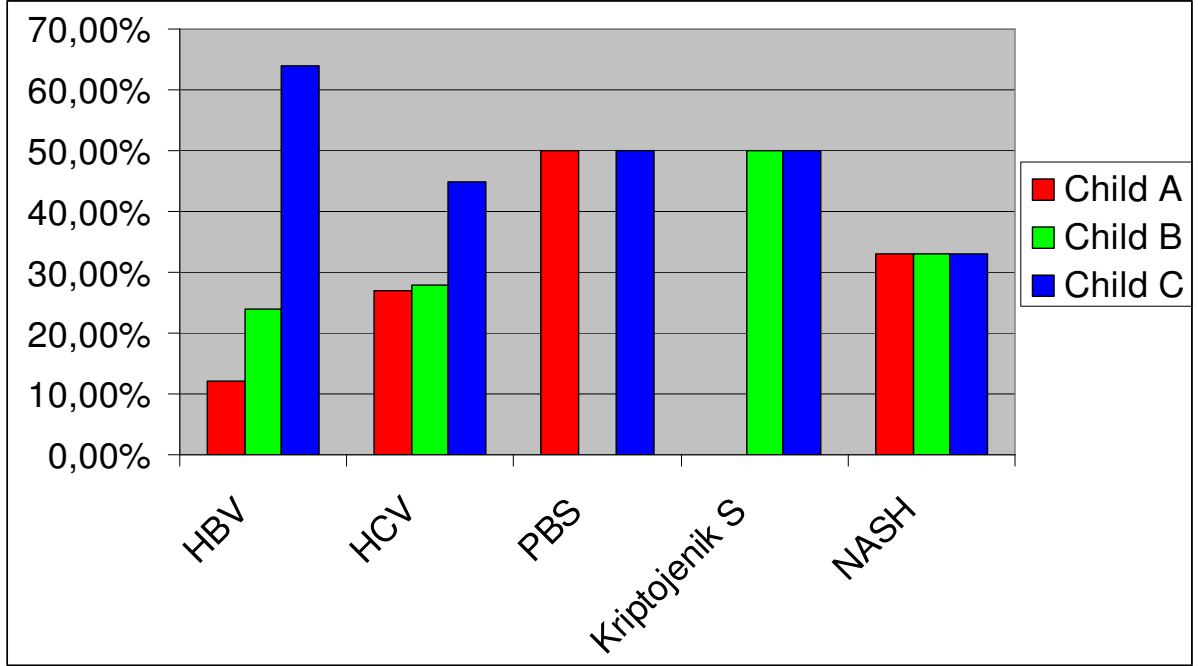
Grafik 2: Etiyolojilerine göre hastaların dağılımı

Etiyolojilerine göre hastalar sınıflandırıldı. Sirotik hastaların dağılımı %54'ü HBV, %11'i HCV, %6 Kriptojenik S, %6 NASH ve %4 PBS olarak görüldü. Sirotik grupta HBV'ye bağlı sirozun belirgin olarak fazla (%54) olduğu görülmüştür (Grafik 2).



Grafik 3: Sirotik hastaların Child-Pugh evrelemesine göre dağılımı

Sirotik hastaların 8'i (%18.2) Child-Pugh A, 12'si (%37.3) Child-Pugh B, 24'ü (%54.5) Child-Pugh C evresinde olarak görüldü (Grafik 3).



Grafik 4: Sirotik hastalarda Child Pugh skorunun etiyolojilerine göre dağılımı

Sirotik hastaların Child-Pugh skoruna göre etyolojik dağılımına bakıldı. HBV sirozu (25 kişi) olan olguların 3'ü (%12) Child A evresinde, 6'sı (%24) Child B evresinde ve 16'sı (%64) Child C evresinde olduğu görüldü. HCV sirozu (11 kişi) olanların 3'ü (%27.3) Child A evresinde, 3'ü (%27,3) Child B evresinde ve 5'i (%45.5) Child C evresinde tesbit edildi. PBS 1 kişi (%50), Kriptojenik sirozda 3 kişi (%50) ve NASH'a bağlı sirozda ise 1 kişi (%33) Child C evresinde görüldü (Grafik. 4).

Tablo 11: Sirotik hastalar ve kontrol grubunun ekokardiografik özellikleri

Parametreler	Sirotik grup (n: 44) Mean \pm SD	Kontrol grubu (n: 30) Mean \pm SD	P değeri
Standart EKO bulguları			
E	0,75 \pm 0,22	0,75 \pm 0,19	0,878
A	0,76 \pm 0,19	0,70 \pm 0,13	0,079
E/A oranı	1,03 \pm 0,39	1,10 \pm 0,33	0,441
EDZ	188,58 \pm 40,4	176,96 \pm 36,53	0,213
LA diyastol	3.98\pm0.54	3.46\pm0.45	<0.001
RA diyastol / RA sistol	1.32 \pm 0.24	2.58 \pm 6.31	0.28
LA diyastol / LA sistol	1.37 \pm 0.13	1.37 \pm 0.12	0.85
RV diyastol / RV sistol	1.54 \pm 0.22	1.51 \pm 0.13	0.52
RVS'	16.01\pm3.62	14.33\pm2.21	0.02
S'ort	9.02 \pm 1.28	9.02 \pm 1.66	0.99
EF	62	65	0,9
MPI IVS	0.41\pm0.09	0.36\pm0.71	0.02
MPI RSV	0.27\pm0.05	0.23\pm0.06	0.01
MPI K	0.32 \pm 0.08	0.35 \pm 0.08	0.26
E/E'	0.10 \pm 0.34	0.08 \pm 0.02	0.05

Sirotik hastalardaki RA diastol / RA sistol: 1.32 \pm 0.24, MPI K: 0.32 \pm 0.08, MPI IVS: 0.41 \pm 0.09 ve MPI RVS: 0.27 \pm 0.05.

Kontrol grubundaki değerler ise RA diastol / RA sistol: 2.58 \pm 6.31, MPI K: 0.35 \pm 0.08, MPI IVS: 0.36 \pm 0.71, MPI RVS: 0.23 \pm 0.06 (p : 0.28, p : 0.26, p : 0.02, p : 0.01).

Standart EKO ile alınan ölçümlerde miyokardial performans indeksde (MPI) hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$).

Fakat miyokardial performans indeksin doku doppler EKO'da sağ ventrikül MPI (RVSMPI) ve interventriküler septum MPI'nın (IVS MPI) anlamlı olduğu görüldü. (p : 0.010 ve p : 0.028)

Doku doppler EKO'da, RVS' (r: 0.4, p : 0.007) parametreleri sirotik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Yapılan korelasyon analizinde pro-BNP ($p < 0.001$) değeri ile korele olduğu görüldü.

RVS' (r: 0.26, p : 0.03) ve E/E' (r: 0.25, p : 0.03) düşük derecede korele bulundu.

Sirotik hastalarda EKG bulgusu olarak düzeltilmiş QT aralığı (QTc) 0.40 ± 0.03 , kontrol grubunda 0.38 ± 0.03 olarak görüldü. QTc'nin anlamlı (p : 0.016) olarak uzadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, istirahat halinde asemptomatik non alkolik siroz hastalarında özellikle doku doppler görüntüleme tekniği ile alınan ekokardiyografik parametrelerden her iki ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde olumsuz etkilenmenin gösterilmiş olmasıdır. Bu bulgular istirahat halindeki pro-BNP düzeylerinin artışı ve elektrokardiyografide düzeltilmiş QT aralığının uzaması ile desteklenmiştir.

Siroz hastalarında yapılan çalışmalarda QTc nin uzadığı gösterilmiştir (96-102). Bu bulgunun kardiyomiyositlerdeki iyon kanal aktivitelerinin değişimine bağlı olabileceği gösterilmiştir (97). Çalışmamızda QTc mesafesi normal sınırlarda olsa da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde uzamış olduğu görülmektedir. Hastalarımızda QTc'nin patolojik sınırları aşmamış olması hastalarımızın fonksiyonel kapasitelerinin iyi olmasına ve henüz aşikar kardiyomiyopati gelişmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Önceki bir çok çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda sol atrial genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi ve genişlemesi tespit edilmiştir (98). Sağ ventrikül boyutlarının ise portopulmoner hipertansiyon gelişmemiş hastalarda normal olduğu tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sol atrium boyutunun siroz hastalarında artmış olduğu ve sağ ventrikül boyutlarında değişiklik olmadığı görülmüştür. Sağ atrium diyastol ve sistol çaplarının oranının siroz hastalarında daha az olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlılık taşımadığı bulunmuştur. Sol atriumun diyastolik disfonksiyon için bir gösterge olduğu bilinmektedir. Siroz hastalarında artmış olması klinik semptomlar olmadan diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermede kullanılabilecek bir parametre olabilir.

Karaciğer sirozlu hastalarda EF ve S' dalga velositelerinde literatürde karşıt sonuçlar mevcuttur (99-102). Kazankov ve arkadaşları 44 karaciğer sirozlu hastanın S' dalga velositelerini ve EF lerinin azalmış olduğunu tespit etmişler. Tarek ve arkadaşları ise EF ve S' dalga velositelerinde anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda ise EF değerleri ve sol ventrikül ortalama S' dalga velosite değerleri değişmezken, sağ ventrikül S' dalga velositesinin sirozlu hastalarda artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun da

karaciğer sirozunun hiperdinamik özelliğinden öncelikle sağ ventrikülün etkilendiğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Literatürde karaciğer hastalarında diyastolik disfonksiyonun değişik derecelerde her hastada olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (100). E/A, Mitral E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) , izovolumetrik kontraksiyon zamanı (ICT) ve sol atrial çapın karaciğer sirozlu hastalarda bozulduğu gösterilmiştir (59). E'/A' oranı E' velosite azalması da yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu hastalarda gösterilmiştir (101). Çalışmamızda E/A oranı ve EDZ değerlerinin değişmediği buna karşın doku doppler parametreleri ile hesaplanan E/E' değerinin sirozlu hastalarda anlamlı olarak bozulduğu gösterilmiştir. Bu bulguda henüz aşikar diyastolik disfonksiyon olmaksızın daha hassas olduğu bilinen doku doppler ile alınan parametrelerle diyastolik fonksiyon bozukluğu erken tespit edilebileceği gösterilmiştir.

Miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global olarak değerlendirilebilen, kalp hızı, cinsiyet, ventrikül hızı ve ağırlıktan etkilenmeyen parametre MPI (102) artışı hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarında bozulmayı gösterir, 0.50'nin üzerinde olması anormal olarak kabul edilir (103). Çalışmamızda konvansiyonel yöntemlerle hesaplanan MPI değerinin karaciğer sirozlu hastalarda değişmediği ancak doku doppler parametreleri ile hesaplanan hem sağ hem de sol ventrikül MPI değerlerinin normal hastalara göre anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilmiştir.

Tüm bu değerler Child sınıflamasına göre tekrar değerlendirildiğinde aralarında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu bulgumuz Tarek ve ark.'nın sonuçları ile uyum sağlamakla beraber Trevisani (104) ve Baik ve ark.'nın (96) çalışma sonuçları ile uyum sağlamamaktadır. Bunun nedeninin ise hasta sayımızın az olması ve aynı zamanda hastalarımızın alınan ölçümlerinin istirahatte olması dolayısı ile egzersizle oluşabilecek dolaşımsal ve elektrofizyolojik değişimleri göremememize neden olmuş olabilir.

B-tipi natriuretik peptid (BNP) ve pro-hormon (pro-BNP) miyokardial hasarının bir göstergesi olup kompanse ve dekompanse sirozda herikisinin de de düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu peptidlerin artışının KC sirozunun evresi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (106).

Moller ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre Child-Pugh skoru ile ifade edilen karaciğer hastalığının ciddiyeti arttıkça B-tipi natriuretik peptid (BNP) ve pro-hormon (pro-BNP)

düzeylerinin arttığı, kardiyak hipertrofinin azaldığı ve lokal ventriküler fibrozisin meydana geldiği gösterilmiştir (105). Çalışmamızda da kontrol grubu ve sirotik hasta grubu karşılaştırıldığında pro-BNP değerlerinin yüksek olduğu gösterildi, ayrıca bu değerlerin KCS'unun Child-Pugh skoru ile korele olduğu görüldü.

Aynı zamanda pro-BNP değerinin E/E', RVS MPI, RVS' parametreleri ile korele olduğu bulundu. Bu da pro-BNP'nin karaciğer sirozlu hastalarda en az doku doppler ekokardiyografi parametreleri kadar önemli olduğunu ortaya koyabilir.

Sonuç olarak Ekokardiografik olarak konvansiyonel yöntemlerle ölçülen parametreler açısından karaciğer sirozlu hastalar sol atrium çapı dışında normallerden farklı değildir. Ancak doku doppler ekokardiografî parametrelerinden IVS MPI, RV MPI ve E/E' değerlerinin karaciğer sirozlu olgularda bozulmuş oldukları belirlendi. Ayrıca sirotik hastalarda normallere göre QTc uzaması mevcuttu. ProBNP değeri de sirotik hastalarda normallere göre yüksek bulundu.. Tüm bu bulguların sirotik kardiyomiyopati ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Daha ileri prospektif çalışmalarda sirozlu olgularda değişiklik saptanan doku doppleri ve biyokimyasal parametrelerin"gold standart" bir sirotik kardiyomiyopati belirteci/tanısı ile sınılanması ve ileride belirgin sirotik kardiyomiyopati gelişimini predikte etme açısından "cut off " değerlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı korelasyon yapacak kadar yeterli olmayan hasta sayısı olarak söylenebilir. Kalp yetmezliği tanısı için kullanılan doku doppler tekniği nispeten yeni bir teknik olsa da son yıllarda önemi daha belirgin hale gelen “strain” eko ve kardiyak manyetik rezonans (MRI) görüntülemelerinin de kullanılmaması ikinci kısıtlılık sayılabilir. QTc EKG üzerinden hesaplanabilen basit bir teknik olmakla beraber elektrofizyolojik anormallikleri değerlendirmede yetersiz kalabilir. Elektrofizyolojik çalışma yapılamaması da bir diğer kısıtlılık olarak sayılabilir.

SONUÇLAR

Ekokardiografik olarak konvansiyonel yöntemlerle ölçülen parametreler açısından karaciğer sirozlu hastalar sol atrium çapı dışında normallerden farklı değildir. Ancak doku doppler ekokardiografi parametrelerinden IVS MPI, RV MPI ve E/E' değerlerinin karaciğer sirozlu olgularda bozulmuş oldukları belirlendi. Ayrıca sirotik hastalarda normallere göre QTc uzaması mevcuttu. ProBNP değeri de sirotik hastalarda normallere göre yüksek bulundu.. Tüm bu bulguların sirotik kardiyomiyopati ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Sirotik kardiyomiyopatiyle ilgili parametrelerin tespit edilmesi yol açabileceği şok ve hepatorenal sendrom tablosunu geciktirmek açısından önemlidir. Klinik olarak tespit edilemeyen kardiyomiyopati için konvansiyonel ekokardiografi parametreleri yetersiz kalmaktadır. Doku doppler parametreleri, MPI ve pro-BNP değerlerinin istirahatte bile sirotik kardiyomiyopati ile ilişkili olduğu söylenebilir. Bundan dolayı karaciğer sirozu tanısı almış hastalarda erken kardiyomiyopatinin tanınabilmesi açısından klinik bulgular ve konvansiyonel ekokardiografi ötesinde kardiyolojik ileri yaklaşım önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 23, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. *European Journal of Hepatology* 2010; vol. 53: 179-190.
2. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve arkadaşları . Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenteroloji* 1997; 8 (suppl): 9.
3. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: *Disease of the liver disease and biliary system*. 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002; 365-377.
4. Sherlock S. Dooley J, eds. Hepatic cirrhosis. *Disease of the liver and biliary system*. 11ed: Blackwell Science, 2002; 365 380.
5. Özel M, Karaciğer Sirozu, *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2008; 489-490.
6. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. *American Journal of Pathology*. 1977; 87:228.
7. Friedman SL, Maher JJ, Bissel DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference. *Hepatology* 2000; 32:1403-8.
8. Wanless IR, Pathogenesis of cirrhosis. *J Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 369-371.
9. Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3 (16):6-18.
10. Iredale JP, Hepatic stellat cell behavior during resolution of liver injury. *Semin. Liver Dis.* 2001; 427-36.
11. Friedman SL, Cellular Networks in Hepatic Fibrosis, *Digestion*; 1998; 59: 368-1.
12. Wanless IR, Pathogenesis of cirrhosis. *JGastroenterol Hepatology* 2004; (19): 369-371.
13. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238-47.
14. Friedman SL. Hepatic firosis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8th ed. Philadelphia, Pa; Lippincott-Raven; 1999; 371-85.
15. Memik F, Dolar E. *Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güneş Tıp Kitabevi* 2005, Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-653.
16. Dolar M.E. Karaciğer sirozu, *Klinik Karaciğer hastalıkları* 2002; 343-361.

17. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23(2): 264-73.
18. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(4): 345-9.
19. Schiano TD, Bodenheimer HC. Complication of chronic liver disease. *Friedman Gastroenterology* 2nd edition. New York: McGrawHill 2003: 639-63.
20. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000; 46(1): 14.
21. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: A pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986, 8(4): 318-31.
22. Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatology* 1995; 22(6): 633-41.
23. Fibrosis, cirrhosis and portal hypertension. In: Forbes A, Misiewicz JJ, Compton CC et al Eds. *Atlas of Clinical Gastroenterology*. 3rd Ed. 2005.
24. Martini G A. Extrahepatic manifestations of cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology*, 1975; 4:439.
25. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Changes of laboratory variables with time in cirrhosis; prognostic and therapeutic significance. *Hepatology*. 1985; 5:843-53.
26. Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004; 39:841-56.
27. Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Porro G, ed. *Gastroenterology and Hepatology: The McGraw-Hill Company*, 1999: 549-558.
28. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatology* 1997; 27(6): 979-85.
29. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: Evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990; 12 (3Pt1): 592-8.
30. Sherlock S, Dooley J. *Chronic Hepatitis, Disease of the Liver and Biliary System*, 10. Bask, London: The Blackwell Science, 1997: 303-335.
31. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72.

32. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L et al; Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*. 1984; 5:843-56.
33. Parmley WW (2000) Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture *Mayo Clinic Proceedings*, 2002;75:111.
34. Artz G, Wynne J: Restrictive cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2: 431, 2000.
35. Richardson P, McKenna W, Britow M, et al: Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.
36. Erzenin F, Özsaruhan Ö, Büyüköztürk K, *Kardiyomiyopatiler, İç Hastalıkları* 2008; cilt-2, 2127.
37. Topol J Eric (2007). *Textbook of Cardiovascular Medicine* (3rd edition). Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD (eds). Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 1820-1823.
38. Sato Y, Yamada T, Toniguchi R. et al, (2001). Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*, 2001;103:369-375.
39. Cheitlin, et al. ACC/AHA/ASE Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography 2003.
40. Feigenbaum H. *Echocardiographic Evaluation of Cardiac Chambers*. Fifty edition *Echocardiography* Williams-Wilkin 1994 p:143-147.
41. Hedberg P, Jonason T, Henriksen E, et al. Mitral annulus motion compared with wall motion scoring index in the assessment of left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16:622-9.
42. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001; 14:1143-52.
43. Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. Pulsed wave tissue Doppler Echocardiography. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003 3:54-9.
44. Yamada H, Oki T, Tabata T, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998; 11:442-9.
45. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*. 2000; 109:605-13.
46. Moller S, Heriksen JH, Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 785-794.

47. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002; 88:2144-50.
48. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2005; 95:603-6.
49. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, et al. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiography* 2002; 15:1245-50.
50. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, et al. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). *Am J Cardiol* 2005; 95:1020-3.
51. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1143-52.
52. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109:2432-9.
53. Harada K, Tamura M, Toyono M, et al. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*. 2001; 88:927-32
54. Schaefer A, Gerd MP, Keiner D, et al. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiography* 2005; e:1-9.
55. Feldman: Slesenger and Fordtran's gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed,2010; Copyright © 2010 Saunders, An Imprint of Elsevier.
56. Ö Şentürk, C Aygün. Asit ve Komplikasyonları. N Tözün, H Şimşek, H Özkan, İ Şimşek, A Gören (Eds): Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 1. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2007; 501-518.
57. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF et al. Acute non-selective B-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 2004; 40: 239-46.
58. De Petrocellis L, Cascio MG Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 765-74.
59. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites *Hepatology* 1997;26:1131-7.
60. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis *Clin Sci (Lond)* 1999;97:259-67.

61. Benoit JN, Womack WA, Hernandez L, Granger DN. "Forward" and "backward" flow mechanisms of portal hypertension. Relative contributions in the rat model of portal vein stenosis. *Gastroenterology* 1985;89:1092–6.
62. Zavec JH, Bueno O, Maloney RE, O'Donnell JM, Roerig SC, Battarbee HD. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:28–39.
63. Zardi EM, Dobrina A, Ambrosino G, Margiotta D, Polistina F, Afeltra A. New therapeutic approaches to liver fibrosis: a practicable route? *Curr Med Chem* 2008;15:1628–44.
64. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications *Gastroenterology* 2008;134:1715–28.
65. Hendrickson H, Chatterjee S, Cao S, Morales Ruiz M, Sessa WC, Shah V. Influence of caveolin on constitutively activated recombinant eNOS: insights into eNOS dysfunction in BDL rat liver *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:652–60.
66. Bolognesi M, Sacerdoti D, Piva A, et al. Carbon monoxide-mediated activation of large conductance calcium-activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilatation in cirrhotic rats *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:187–94.
67. Woitas RP, Heller J, Stoffel-Wagner B, Spengler U, Sauerbruch T. Renal functional reserve and nitric oxide in patients with compensated liver cirrhosis *Hepatology* 1997;26:858–64.
68. Bernardi M, Fornalè L, Di Marco C, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics *J Hepatol* 1995;22:309–18.
69. Levy M, Wexler MJ. Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity *J Lab Clin Med* 1978;91:520–36.
70. Zardi E.M, MD; Abbate A. MD, PhD; Zardi D.M, MD; Dobrina A, MD; Van Tassel B.W, PharmD; Afeltra A, MD; Sanyal A.J, MD. Cirrhotic cardiomyopathy from *Journal of the America College of Cardiology*, Aug 2010; 56 (7): 539-549.
71. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, Gordon D, Webb RC. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells *Circ Res* 1996;78:225–30.
72. Fernández-Muñoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L, López-Novoa JM. Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites *Am J Physiol* 1985;249:316–20.
73. Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortinez M, Devière J. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function *Hepatology* 1996;23:982–7.
74. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis *Postgrad Med J* 2009;85:44–54.

75. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27:28-34.
76. Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis *Am J Gastroenterol* 1994;89:750-7.
77. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis *Am J Physiol* 1997;273:537-44.
78. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis *J Hepatol* 2006;44:994-1002.
79. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis *J Hepatol* 2002;36:513-20.
80. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture *J Hepatol* 1999;30:632-8.
81. Kelbaek H, Rabøl A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis *Clin Physiol* 1987;7:35-41.
82. La Villa G, Lazzeri C, Pascale A, et al. Cardiovascular and renal effects of low-dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis *Am J Gastroenterol* 1997;92:852-7.
83. Gerbes AL, Remien J, Jüngst D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down regulation of beta-2 adrenoreceptors in cirrhotic patients with severe ascites *Lancet* 1986;1:1409-11.
84. Inserte J, Perelló A, Agulló L, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis *Hepatology* 2003;38:589-98.
85. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3200-5.
86. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation *J Hepatol* 2005;42:68-74.
87. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy *J Hepatol* 1997;26:904-12.
88. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis *Hepatology* 2005;42:439-47.
89. Wong F. cirrhotic cardiomyopathy *Hepatol Int* 2009;3:294-304.
90. Pozzi M, Ratti L, Guidi C, et al. Potential therapeutic targets in cirrhotic cardiomyopathy *Cardiovasc Haematolog Disord Drug Targets* 2007;7:21-26.

91. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56:869-75.
92. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors *Transplantation* 2008;85:1766-72.
93. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation *Am J Cardiol* 2006;98:178-81.
94. Hsu RB, Chang CI, Lin FY, et al. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:307-12.
95. Uçar D, Elektrokardiografi, Nobel Tıp Kitabevi, 2005; 64-65.
96. Baik SK, Fouad TR, Lee SS, Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 27: 2-15.
97. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1209-1218.
98. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 26: 842-847.
99. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H. *Liver International*, volume 31, Issue 4, Apr 2011; pages 534-540.
100. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-275.
101. Tarek A, Abdou M, Fathy A and Wafaie M. *Internal Medicine* Apr 2010; 49: 2547-2552.
102. Poulsen SH, Nielsen JC, Anderson R. The influence of heart rate on Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiog* 2000; 13: 379-384.
103. Feigenbaum H. Myocardial performance index. In: *Echocardiography*. 6th ed. Chapter 8. Williams and Wilkins, Lippincott, 2005: 239.
104. Trevisani F, Merli M, Savelli F, et al. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol* 2003; 38: 461-467.
105. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide; is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 621-628.
106. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM, Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341-366.