



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİROZLU HASTALARIN KARDİYAK MORFOLOJİ
VE FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEDE KONTROL
GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI DOKU DOPPLER,
TEİ İNDEKSİ VE PULSE DOPPLER KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu ÇAĞLAR

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİROZLU HASTALARIN KARDİYAK MORFOLOJİ
VE FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEDE KONTROL
GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI DOKU DOPPLER,
TEİ İNDEKSİ VE PULSE DOPPLER KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu ÇAĞLAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Necmi DEĞER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Prof.Dr. Necmi DEĞER'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Aytül BELĐİ YILDIRIM'a, öğretim üyelerimiz Prof.Dr. A.Selim YALÇINKAYA, Prof.Dr. Mehmet KABUKÇU, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. İbrahim DEMİR, Prof.Dr. Cengiz ERMİŐ, Doç.Dr. İbrahim BAŐARICI, Yrd.Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Uzm.Dr. Derya KIVRAK SALİM'e veri toplama aşamasındaki yardımlarından dolayı,

Kardiyoloji kliniğinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni yetiőtiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem ve babam'a,

Sonsuz teşekkürler ederim ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Mikroskobik Anatomisi	3
2.2. Karaciğer Sirozu	3
2.2.1. Etyoloji	4
2.2.2. Patogenez	5
2.2.3. Patoloji	6
2.2.4. Klinik bulgular	7
2.2.5. Tanı	8
2.2.6. Prognoz	9
2.2.7. Karaciğer sirozu komplikasyonları	11
2.2.8. Karaciğer sirozunda tedavi	15
2.3. Sirotik Kardiyomyopati	16
2.3.1. Tanım	17
2.3.2. Patofizyoloji	18
2.3.3. Patojenik mekanizmalar	19
2.3.4. Epidemiyoloji, doğal seyir ve klinik prezentasyon	24
2.3.5. Prognoz	28
2.3.6. Potansiyel teröpatik yaklaşımlar	29
2.4. Sirotik Kardiyomyopatinin Değerlendirilmesinde Transtorasik Ekokardiografi	30
2.4.1. Sirotik kardiyomyopatinin değerlendirilmesinde iki boyutlu transtorasik ekokardiografi	30
2.4.2. Sirotik kardiyomyopatide doppler ve doku doppler ekokardiografi	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	42
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
5. BULGULAR	45
6. TARTIŞMA	50
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEC	Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
ALP	Alkalen Fosfotaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin Trifosfat
c AMP	Siklik Adenozin Monofosfat
Ca	Kalsiyum
Cr	Kreatinin
CTP Sınıflaması	Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması
DD	Diyastolik Disfonksiyon
DT	Deselerasyon Zamanı
ET	Ejeksiyon Zamanı
GGT	Gama Glutamil Transpeptidaz
HT	Hipertansiyon
INR	Uluslararası Normalize Oran
IVCT	İzovolumik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	İzovolumik Relaksasyon Zamanı
K	Potasyum
LA	Sol Atriyum
Lad	Sol Atriyum Çapı
LV	Sol Ventrikül
LVDD	Sol Ventrikül Diastolik Disfonksiyonu
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MELD Skoru	Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli=Model for End-stage Liver Disease
MPI	Myokard Performans İndeksi=Tei İndeksi
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
PT	Protrombin Zamanı
PW	Nabız Dalga=Pulse Wave
SKMP	Sirotik Kardiyomyopati
TİPS	Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant
TTE	Transtorasik Ekokardiografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Azalmış Kardiyak Cevabın Moleküler Temeli-1	20
2.2.	Azalmış Kardiyak Cevabın Moleküler Temeli-2	22
2.3.	M-Mod Sol Ventrikül Çapları ve Ejeksiyon Fraksiyonu	31
2.4.	Apikal Dört Pencere Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	32
2.5.	Mitral Akım Parametrelerinden E ve A Dalgaları	33
2.6.	Artan Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncıyla Mitral Giriş Akım Paternlerinin ve Doku Doppler Bulgularının Değişimi	34
2.7.	Tei İndeksi Hesaplanması	35
2.8.	Doku Doppler Yöntemi ile Septal (a) ve Lateral (b) Mitral Annüler Doku Velositelerinin Hesaplanması	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması	10
2.2. Sirotik Kardiyomyopati İçin Önerilen Tanı Kriterleri ve Destekleyici Kriterler	18
2.3. Sirotik Kardiyomyopatinin Klinik Prezantasyonu	25
2.4. İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Belirlenen Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ve LV Çapları ve Volümleri için Referans ve Anormal Değerler	31
2.5. Mitral Giriş Akımlarına Ait Normal Değerler	34
2.6. Diyastolik Dolumun Sınıflandırılması	41
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Özellikleri	46
5.2. Siroz Hastalarının Genel Özellikleri	47
5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun M-mod Ekokardiyografik ve İki Boyutlu Ekokardiyografik Parametreleri	48
5.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi Parametreleri	49
5.5. Siroz Grubunun CTP-A /CTP-B ve C Olarak DOP-TEİ, ORT-TEİ, ORT-S Karşılaştırılması	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sirotik Kardiyomyopati (SKMP); sirotik hastalarda bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur (1).

İstirahat kardiyak fonksiyonların normal olması sebebiyle SKMP tanısı zor konulduğundan epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastaların çoğu diyastolik disfonksiyon (DD) veya yüksek debili kalp yetmezliği bulguları ile sirozun dekompanse döneminde tanı alırlar. Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yıllarca asemptomatik seyreder ve çoğu vakada semptomlar kolaylıkla ayırt edilemez (2). Karaciğer yetmezliğinin ilerlemesi ile kardiyak disfonksiyon dahada kötüleşerek istirahatte de görülmeye başlanır (3). Günümüzde transtorasik ekokardiografi (TTE) istirahat anında çekildiği için birçok SKMP tanısı atlanmaktadır. Son döneme ilerlemeden tanı koymak için ekokardiografik çeşitli parametreler ile gözden kaçan SKMP olgularını yakalayabiliriz.

Pulse wave doppler ekokardiografi teknikleri kullanılarak kardiyak zaman aralıkları elde edilebilmektedir. Miyokard Performans İndeksi (MPI) kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Global ventrikül fonksiyonları hakkında, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını içeren bilgi sağlar (4,5).

Doku doppler ekokardiografi tekniklerinde göze çarpan 3 ana doku hızı; sistolik doku hızı (S), erken diyastolik doku hızı (E'), geç diyastolik doku hızı (A')dır (4,5). E' hızı; diyastolik dolun paternlerinin tayini ve diyastolik dolun basıncının tahmini açısından önemlidir. A' hızı ise sol atriyum fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. E' hızı miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır. E' hızındaki azalma, diyastolik disfonksiyonun ilk belirteçidir ve bu azalma diyastolik disfonksiyonun bütün evrelerinde bulunmaktadır (6,7). E' hızı; mitral akım E hızı azalmasından bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalır. Sistolik doku hızı (S) ile global veya alındığı segmentin S dalga hız boyutu ile sistolik performans hakkında bilgi edinilebilir (8).

DD'le ilgili tüm bu parametreler sirozlu hastalarda özellikle asiti olanlarda görülebilir. Bu bulguların önemi; ortotopik karaciğer transplantasyonu, vasküler şantlar ve TİPS (Transjuguler İntrahepatik Portosistemik Şant) gibi ön yükü artıran

işlemler esnasında SKMP'li hastalarda dekompanse döneme sokarak akciğer ödemeine yol açabilmesidir (9).

Sirotik hastalarda doku doppler ekokardiografi ile yapılan bir çalışmada; 44 sirozlu ve 23 yaş uyumlu kontrol grubu alınmıştır. Sirotik hastalarda kontrol grubuna göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) (%56, %59 $p<0.02$), ortalama peak sistolik doku hızı (4.6, 5.6 cm/sn $p<0.001$) daha düşük bulunmuştur (10).

TİPS yapılan 101 hastalık bir çalışmada TİPS öncesinde hastaların E/A oranlarına bakılarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. E/A oranı 1 ve altında olan grupta TİPS sonrası 3 kardiyak ölüm gözlenirken E/A >1 olan grupta hiç kardiyak ölüm izlenmemiştir. Yapılan multivariate analizde de E/A oranının 1 ve altında olmasının yavaş asit kilirensi (hazard ratio=7.3, $p=0.021$) ve TİPS sonrası ölüm (hazard ratio=4.7, $p=0.035$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Yukarıda değinilen tüm bu verilerden yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, sirozlu hastalarda MPI ve doku doppler parametreleri kullanılarak sistolik kalp yetmezliği gelişmeden erken dönemde SKMP tanısını koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Mikroskobik Anatomisi

Karaciğer parankimini oluşturan hepatositler, biri diğerinin üzerinde olacak şekilde kordonlar yaparak bir portal mesafeden bir santral vene doğru uzanır. Bu kordonların (Remarck kordonları) arasındaki mesafe sinüzoid olarak adlandırılır, burada portal alanlardan santral vene kan akımı mevcuttur. Sinüzoidler fenestralı bir bazal membrana oturmuş endotel hücreler ile çevrilidir. Endotel hücreleri ile hepatositler arasında ancak ultrastrüktürel düzeyde görülebilen disse mesafesi bulunur. Bu mesafede, fenestralı bazal membrandan süzülen plazma, özellikle tip I ve tip IV olmak üzere kollajenler, fibronektin ve proteoglikanlar bulunur. Disse mesafesindeki kollajen fibriller hepatositlere destek olan retikülün çatıyı oluşturur. Eğer retiküler çatı bozulur ise hepatosit hasarının iyileşmesi fibroz ile sonuçlanır buda karaciğer içi kan dolaşımını etkileyerek vasküler çatının bozulmasına, sonuç olarak da siroza yol açmaktadır. Hepatik asinüs modeli hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplar: en iyi kanlanan periportal kısım 'alan 1', en az kanlanan perivenüler kısım 'alan 3' olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3. alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akımı, kabaca, kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'ten alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder. Sinüzoidal hücreler denilince endotel hücreleri, perisinüzoidal hücreler, Kupffer hücreleri ve Pit hücreleri (karaciğer ile ilişkili lenfositler) anlaşılır. Perisinüzoidal hücreler (hepatik stellate hücreler, yağ depolayan hücreler, ito hücreleri) disse aralığında yer alan A vitamininden son derece zengin hücreler olup normal ve hasarlı karaciğerde ekstrasellüler matriksin başlıca kaynağıdır (12-16).

2.2. Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu; birçok kronik karaciğer hastalığının ulaştığı son evreyi temsil eder. Değişik etkenlerin neden olduğu karaciğer parankim hücrelerinin yıkımı (nekrozu), nodül oluşturarak yenilenmesi (rejenerasyonu) ve yaygın fibrozis gelişimi ile karakterize kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Sadece fibrozis (örn: konjenital hepatik fibroz) ya da sadece rejenerasyon nodüllerinin bulunması (nodüler rejeneratif

hiperplazi) tanımlama için yeterli değildir. İlk defa “karında su toplanması ile birlikte taş sertliğinde karaciğer” olarak milattan önce 300 yılında bildirilmiştir. 19. yüzyılın başlarında ise hastalığa Laennec tarafından Latince’de koyu sarı anlamına gelen ve “kirrhos” kelimesinden köken alan siroz adı verilmiştir (17).

Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri viral hepatitler %60, alkol %11, alkol+viral hepatitler %4, diğer nedenler %9 oranında bildirilmiştir. Hepatit B Virüs (HBV) enfeksiyonu ülkemizde ortalama %6 (%4,4-12,5) taşıyıcılık oranı ile yaklaşık 4 milyon insanımızı ilgilendirmekte, muhtemelen yüzbinleri bulan kronik hepatit ve karaciğer sirozu vakaları ile maddi ve manevi yönleri olan ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Klinik olarak tanı konan ve tedavi edilen karaciğer hastalarının ötesinde büyük bir grubun tanınmadığı veya tedavi şansı bulamadığı kabul edilmektedir. Dünyada yaklaşık 400 milyon HBV hastası olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit C Virüs (HCV) enfeksiyonu HBV enfeksiyonuna nazaran çok daha yüksek oranda kronikleşmektedir ve ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. HCV enfeksiyonu HBV enfeksiyonu kadar yaygın değildir. Ülkemizdeki HCV prevalansı %0,3-1,8 arasında olup yaklaşık 600 bin insanımızı ilgilendirmektedir (17,18,19).

2.2.1. Etiyoloji (17)

A. Kanıtlanmış Nedenler

1. Kronik Hepatitler
 - a. Viral Hepatitler (B,C,D)
 - b. Otoimmün Hepatitler
2. Alkol
3. Biliyer Hastalıklar
 - a. Primer Biliyer Siroz
 - b. Primer Sklerozan Kolanjit
 - c. Sekonder Biliyer Siroz
4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar
 - a. Hemokromatozis
 - b. Wilson Hastalığı
 - c. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
 - d. Kistik Fibrozis

B. Kanıtlanmamış nedenler

1. Viral Hepatit G
2. Şistozomiazis
3. Mikotoksinler
4. Malnütrisyon
5. Obezite
6. Diabetes Mellitus

C. Nedeni Bilinmeyenler

1. Kriptojenik (idiyopatik)
2. Indian Çocukluk Sirozu

- e. Glikojen Depo Hastalıkları
 - f. Galaktozemi
 - g. Herediter Tirozinemi
 - h. Herediter Fruktöz İntoleransı
 - i. Herediter Hemorajik Telenjektazi
 - j. Abetalipoproteinemi
 - k. Porfiria
 - l. Byler's Hastalığı
5. İlaç ve Toksinler (Amiodaron, Karbontetraklorür)
6. Venöz Çıkış Obstrüksiyonu
- a. Budd-Chiari Sendromu
 - b. Venooklüzif Hastalık
7. Kalp Yetmezliği
- a. Kronik Sağ Kalp Yetmezliği
 - b. Triküspit Yetmezliği
8. İntestinal By-pass Cerrahisi
- a. Jejunoileal By-pass
 - b. Gastroplasti

2.2.2. Patogenez

Normal karaciğerde ekstrasellüler matriks (ESM) başlıca kollajenden ve ayrıca elastin, fibronektin, laminin, entaktin, tenaskin, undulin, proteoglikanlar ve hyaluronik asitten oluşur. Hepatik fibroz; "skar" halindeki ESM'nin akut veya kronik karaciğer hasarı sonrasında interstisyel alanda birikimini temsil etmektedir. Progresif fibrozun son aşaması olan siroz, septum formasyonu ve hepatositlerin çevresel nodüllerinin halkaları ile karakterize geri dönüşsüz bir lezyondur (20,21).

Normal karaciğer homeostazının bozulması, ardından serbest radikallerin intersellüler sabitlerin veya sitokinler ile sinyaleci moleküllerin salınımı hepatic hasar ardından nekroz ile sonuçlanmaktadır. Stellate hücre aktivasyonuna öncü olan oksidan stres aracılıklı nekroz, aralarında hemokromatoz, alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit ve çeşitli karaciğer hastalıklarının altında yatan sebep olabilmektedir (20,21). Her ne kadar nekrozun klasik bir inflamatuvar veya fibrojenik uyaran olduğu düşünülüyorsa da, yakın dönemdeki bulgular apoptozu ya da programlı hücre

ölümünü sorumlu tutmaktadır. Hepatositlerden salınan apoptotik ürünler, kültürdeki stellate hücreler için fibrojeniktir, normal karaciğerde inaktif bir şekilde A vitamini depolayan stellate hücreler aktivasyonla birlikte miyofibroblastlara dönüşür, aynı zamanda T- lenfositlerin intrahepatik apoptozuna katkıda bulunmaktadır. Sinüzal endotelial hücreler ise aktivasyonla birlikte ortama bir takım mediyatörler salarak (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü [VEGF], İntrasellüler Adezyon Molekülü-1 [ICAM-1]) sürece katkıda bulunmaktadır (22,23,24).

Stellate hücre aktivasyonunu düzenleyen çözünebilir büyüme faktörlerine dair yelpaze, daha önceden tanımlanmış olan anahtar proliferatif, fibrojenik ve kontraktıl uyarıların (aralarında Trombosit Aracılıklı Büyüme Faktörü [PDGF], Transforming Büyüme Faktörü β [TGF β] ve Endotelin-1 [ET-1] olacak şekilde) mevcut hepatik fibroz modellerine ana stimuluslar olarak kalmasına rağmen genişlemeye devam etmektedir. Fibroz süresince sitokinlerin sentez, sekresyon ve aktivasyonlarını düzenleyen ileti yolları iyi bilinmektedir ve çok sayıda teröpatik hedef sağlamaktadır (25).

Keşifleri sonucu giderek artan sayılarda transkripsiyon faktörleri ve sinyal iletim yolları stellate hücre davranışını etkileyebilmekte ve bunlar arasında peroksizomal proliferatör aktive reseptör α , β , ve γ (PPAR), retinoid reseptörler, Jun D, Kruppel benzeri faktör 6, Foxf1 yer almaktadır (26-30). Benzer şekilde, aralarında reseptör tirozin kinazlar, kemokin reseptörleri ve integrinlerin de bulunduğu hem genel hem de hücre tipine spesifik membran reseptörleri ile sinyal iletim yolları da düzgün ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir (31,32).

2.2.3. Patoloji

Sirozun karakteristik bulgusu, artmış olan bağ dokusu sonucu karaciğerin makroskopik görünüşünün, histopatolojik yapısının ve dolaşımının bozulmasıdır. Neticede normal parankimal yapı fibröz septumlarla çevrili nodüler yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacıklar şeklinde kalmaktadır. Erken dönemde yağlanma, iltihabı eksüda ve ödem nedeni ile karaciğer büyüyebilmekte ve ağırlığı artabilmektedir. İleri dönemde karaciğerin büzüşmesi ile karaciğer hem ağırlık hem boyut olarak küçülmektedir. Ara safhalarda ise daha çok sağ lob küçülürken, sol ve kaudat lob büyük kalabilir ve yüzeyi nodüller nedeni ile granüler, düzensiz bir şekil almaktadır.

Morfolojik olarak 3 grupta incelenmektedir;

Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalar ile karakterize olup bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girmektedir.

Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girmektedir.

Mikst tip siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipik özellikleri birlikte gözlenir.

Karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülerek ağırlığının 1 kilogramın altına indiği gözlenir. Organın yüzeyi nodüler-granüler görünümlüdür. Kesit yüzeyinde de nodülerite görülür. Histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz). Sirozun morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır (12,17).

2.2.4. Klinik bulgular

Hastaların yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra hekime başvurmakta, geri kalan hastalar ise nonspesifik yakınmalar (yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, kusma, kas krampları, kilo kaybı, kaşıntı, ateş, dispne, takipne, impotans ve seksüel disfonksiyon) ile kliniğe gelmekte veya rutin kontroller esnasında tesadüfen fark edilmektedir. En sık rastlanan fizik muayene bulguları; dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, adale atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, beyaz tırnak, çomak parmak, tenar ve hipotenar atrofi, dupuytren kontraktürü, testislerde küçülme, erkeklerde

jinokomasti, siyanoz, asit, pigmentasyon, ksantoma, flapping tremor, telanjektazi, organomegalidir (17).

2.2.5. Tanı

Hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları yanında laboratuvar testlerinden faydalanılır. Hemogramda gizli veya aşikar kanamalara bağlı olarak anemi, portal hipertansiyon (HT) neticesi oluşan splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile lökopeni, trombositopeni oluşabilir, protrombin zamanında (PT) uzama ve aktivitesinde azalma saptanır. Faktör V tayini; hepatoselüler hasar ağır olduğunda (fulminan karaciğer yetersizliğinde) prognostik değeri oldukça yüksek bir testtir. Hastalığın evresine ve etyolojisine göre biyokimyasal parametreler değişiklikler gösterir. Bilirubinler, Alanin Aminotrasferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalin Fosfotaz (ALP), Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) normal veya yüksek olabilir. Albümin azalmıştır, karaciğer dışı retiküloendotelial sistemde yapılan gamaglobulinler artmıştır. Normalde yaklaşık 1 olan albümin/globulin oranı ters döner. Protein elektroforezinde de geniş tabanlı poliklonal gamopati örneği izlenir. Serum bakır, seroluplazmin, ferritin, viral hepatit işaretleyicileri, otoantikolar gibi etyolojiye yönelik çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. IgG artışı kronik aktif hepatit ve kriptojenik siroz için, Ig M artışı primer bilier siroz için ve IgA artışı ise alkolik siroz için tipiktir, fakat spesifik değildir (33).

2.2.5.1. Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi: Her yerde uygulanabilen ucuz ve noninvaziv olması nedeni ile ilk tercihtir. Sonografik olarak karaciğer konturlarında düzensizlik, sağ ve sol lob oranında sol lob lehine bozulma, sol lob açısında küntleşme, kaudat lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite, portal venöz sistemde genişleme, splenomegali ve asit görülür. Yağlı değişimler, demir birikimine bağlı artmış dansite, ve 1 cm'den büyük oluşumları görmek mümkündür (34).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezönans Görüntüleme: ultrasonografiye göre daha sofistike yöntemler olup ancak ultrasonografide saptanamayan patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir (34).

2.2.5.2. Histopatolojik tanı

Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transvenöz ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Alınan doku ömekleri histokimyasal yöntemle ve özel boyalar kullanılarak incelenir. Mutlak kontrendikasyonu yoktur. Ancak asitli vakalar ile hemorajik diyatezi olanlarda önlem almak ve dikkatli olmak gerekir. Yorumu tecrübeli kişilerce yapılmalıdır. Histokimyasal metodlarla HBV antijenleri, alfa fetaproteininin karaciğer dokusunda tespiti ile etyoloji ortaya konulabilir (12).

2.2.6. Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik bulguların şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık sağ kalım %20 ve 5 yıllık sağ kalım %7 ila %20 arasında değişmektedir. Kompense sirozlu hastalarda dekompanse oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır (33). Çoğunluğu viral orjinli siroz hastalarının olduğu bir çalışmada 6 yıllık sağ kalım kompanse grupta %55, dekompanse grupta yaklaşık %20 bulunmuştur. Sirozlu hastaların prognozunu tahmin eden çok sayıda klinik ve laboratuvar verilerini temel alan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların ilk modeli Child sınıflamasıdır (35). Daha sonra bu modifiye edilerek Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlaması oluşturulmuştur (36). CTP sınıflaması mortalite ile ilişkilidir. Bir yıllık survi oranı CTP A, B ve C de yaklaşık olarak sırasıyla %100, %80 ve %45'dir (37).

CTP sınıflaması komplikasyon gelişimi ile de ilişkilidir. Sirozun prognozunu tahmin eden yeni modeller geliştirilmiştir. Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru bunlardan biridir. MELD skoru arttıkça mortalite artmaktadır. Yapılan bir çalışmada MELD skoruna göre hastaların 6 ve 12 aylık mortalite oranları sırasıyla <10 olanlarda %7,4 - %18,6, 10-14 olanlarda %11 - %21,5, > 14 olanlarda ise %15,6 - %23,3 olarak saptanmıştır (38).

Gildea ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 52 yoğun bakım ünitesine yatan 420 sirozlu hastada uzun dönem prognoz araştırılmış, yoğun bakımda mortalite oranları %44, 1 yıllık mortalite oranı %69 ve beş yıllık mortalite oranı %77 olarak bulunmuştur (39).

2.2.6.1. Child-Turcotte-Pugh Skoru (CTP Skoru)

Child ve Turcotte 1964 yılında sirotik hastaların cerrahi riskini değerlendirmek için karaciğere spesifik prognostik bir sistem tanımlamıştır (35). Bu sonradan Pugh tarafından modifiye edilmiştir (36). CTP Skoru sirozlu hastaların risk derecelendirilmesi ve bu hastalara uygulanmış teröpatik işlemlerin etkinliğini değerlendirmek için yaygın şekilde uygulanmıştır. Otuz yıldan beri formüle edilen CTP Skoru hala sirozlu olgularda prognozu değerlendirmek için temel taşı olarak göz önünde bulundurulur. Şimdiye kadar hem klinik hem de araştırmalarda en sık kullanılan skordur. Bu skora sistemi subjektif verilerin değerlendirilmesindeki varyasyonlardan dolayı ve ekstrahepatik prognostik verilerin değerlendirilmemiş olmasından dolayı yetersiz kalmıştır (40). CTP Skorunun hesaplanmasında asit, ensefalopati, total bilirubin, albümin ve PT hesaplanarak, buna karşılık gelen puan dereceleri toplanır (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması.

	PUAN		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Orta	İleri
Asit	Yok	Az	Çok
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumin (gr/dl)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
PTZ uzaması (sn)	1-4	4-6	> 6

CTP-A: 5-6 puan

CTP-B: 7-9 puan

CTP-C: 10-15 puan

*Primer bilier sirozda bilirubin değeri <4 mg/dl (1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl ise (3 puan) olarak hesaplanmalıdır.

2.2.6.2. Son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru

MELD skora sistemi Malinchoc ve arkadaşları tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (41). Başlangıçta sirozlu olgularda allojenik organ transplantasyonunda önceliği ve mortaliteyi tahmin etmek ve hastalığın şiddetini tespit etmek için kullanılan bir sistem olarak sunulmuştur. Sirozlu hastalarda kısa dönem prognozunu saptamak için kullanılır (42). Bu skor objektif, kolay elde edilebilen Uluslar arası Normalize Oran (INR), total bilirubin ve kreatinin (Cr) düzeylerinden elde edilir. MELD skoru standart birleşmiş organ paylaşımı ağı (United Network for Organ Sharing; UNOS) skora sistemine göre hesaplanarak

kullanılabilir (43). Bu skorun daha sonra hem ayaktan hem de yatırılarak izlenen sirozlu hastalar için güvenilir bir marker olduğu gösterilmiştir (44).

MELD (UNOS) skoru hesaplama:

$$\text{MELD} = 3,78 \times \log_e (\text{Bil mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,57 \times \log_e (\text{Cr mg/dl}) + 6,4$$

2.2.7. Karaciğer sirozu komplikasyonları

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızlı ve hemen müdahale edilmezse ölümlü sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (34). Komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi ile hayat kalitesi düzeltilir ve yaşam süresi de uzatılabilir. Siroz ve kronik karaciğer hastalıkları Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 senesinde 25.000 kişinin ölümüne ve 373.000 kişinin de hastaneye yatışına neden olmuştur (45).

Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar

1. Portal HT'na bağlı varis ve diğer gastrointestinal sistem kanamaları
2. Asit ve spontan bakteriyel peritonit
3. Hepatorenal sendrom
4. Hepatik ensefalopati
5. Hepatopulmoner sendrom
6. Hepatosellüler karsinom
7. Karaciğer yetmezliği
8. Splenomegali ve hipersplenizm
9. Hematolojik bozukluklar
10. Endokrin bozuklukları (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm)
11. Enfeksiyonlar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar (safra taşı, gastrik ve duodenal ülser)
13. Kardiyomiyopati

2.2.7.1. Varis kanamaları

Portal HT'nin klinikte en sık görülen komplikasyonu özefagus varis kanamalarıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda üst gastrointestinal sistem kanamalarının %9-16'sı özefagus varis kanamalarıdır. Varis kanamaları sirozun sık ve ciddi komplikasyonlarıdır ve mortalite oranı yüksektir (46).

2.2.7.2. Asit

Peritoneal boşlukta sıvı toplanması halidir. En sık asit oluşumuna neden olan hastalık sirozdur. Amerika Birleşik Devletler’inde siroz asit oluşumunun %85 nedenidir (47). Kompense siroz tanısı konulan hastalarda 10 yıl içinde %50 oranında asit gelişir. Asit oluşuktan sonra bu hastaların yaklaşık %50’si iki yıl içinde ölür. Bu yüzden asit gelişen sirozlu hastalar karaciğer transplantasyonu için yönlendirilmelidir. Asit oluşumu kompense fazdan dekompanse faza geçişin en önemli işaretidir (48). Asit, sirozlu hastalarda anatomik, fizyopatolojik ve biyokimyasal anormalliklerin sonucunda gelişir. Eskiden asidin oluşması için underfill ve overflow teorileri ortaya atılmışsada en son teori olan arteriyel vazodilatasyon hipotezi en geniş kabul gören ve hemodinamik bulgulara en uygun teoridir (49). Sirozda asit oluşumu için ilk basamak portal HT’nin oluşmasıdır. Portal basıncın 12 mmHg’nin üzerine çıkması ve bunun sinuzoidal basınca ait olması gereklidir. Presinuzoidal portal hipertansiyon diğer predispozan faktörlerin yokluğunda asit oluşturmaz. Portal hipertansiyon oluşması için portal venöz akıma karşı olan mekanik obstruksiyon yanında splanknik arteriyel vazodilatasyon sonucu oluşacak portal venöz girişin artımı da rol oynar. Sirozlu ve asitli hastalarda ortalama arter basıncında ve sistemik vasküler rezistansta önemli derecede azalma ve kalp debisinde ise artış mevcuttur ve bu değişiklikler hiperdinamik sirkülasyonun oluşumuna neden olur. Sistemik vasküler rezistansın azalmasının en belirgin olduğu bölge ise splanknik sirkülasyondur. Sirozdaki arteriyel vazodilatasyonun ve hiperdinamik sirkülasyonun izahı için çeşitli teoriler ortaya konulmuştur. Bunlardan biri portosistemik kollaterallerin açılmasıdır. Sistemik vazodilatasyondan endotoksinlerin oluşturduğu Nitrik Oksid (NO) primer mediatör olarak sorumlu tutulmaktadır ayrıca sirkülasyondaki diğer vazodilatatörler olarak glukagon, vazoaktif intestinal peptid, substance P, trombosit aktive edici faktör, prostasiklin’in de ilave rolleri olabilir (50). Sirozda görülen progresif vazodilatasyon renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini, sempatik sinir sistemi, antidiüretik hormon gibi endojen vazokonstrüktörleri aktive eder, neticede renal vazokonstrüksiyon artar, sodyum ve su retansiyonu oluşur. Sirozlularda asit oluşmasında hasta karaciğer tarafından yapılamayan hipoalbumineminin neden olduğu onkotik basınç azalmasının da rolü vardır. Asit miktarına göre derecelendirilir (51).

Grade 1: Fizik muayenede belirlenemeyen ancak ultrasonografi ile saptanabilen asit

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak muayenede ile fark edilebilen asit

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit

2.2.7.3. Spontan bakteriyel peritonit

Spontan Bakteriyel Peritonit; asiti olan sirozlu olgularda mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Peritonitin gösterilebilir bir nedeni yoktur. %90 monobakteriyeldir ve başta Escherichia Coli olmak üzere streptokoklar (sıklıkla pnömokok) ve klebsiella en sık spontan bakteriyel peritonit nedenleridir. Anaerob mikroorganizmalar olguların %1'inden azını oluşturur (52).

2.2.7.4. Hepatorenal sendrom

Renal yetmezlik ilerlemiş sirozlu olguların önemli ve yaygın bir komplikasyonudur. Hepatorenal Sendrom genellikle sirotik kaynaklı karaciğer yetmezliği sonucunda ortaya çıkan fonksiyonel böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Siroz dışında alkolik hepatitte ve akut karaciğer yetmezliğinin diğer tiplerinde de gelişebilir (53).

Hepatorenal Sendrom Tanı Kriterleri (54)

Esas kriterler

- 1) Düşük glomerül filtrasyon hızı, serum Cr>1,5 mg/dL veya 24 saatlik Cr klirensi < 40 mL/dk.
- 2) Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı ve son dönemde nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması
- 3) Diüretik kesildikten ve 1,5 litre plazma genişleticisi ile plazma hacminde genişleme sağlandıktan sonra renal fonksiyonlarda düzelme olmaması
- 4) <500 mg/gün proteinüri olması ve ultrasonografide obstrüktif üropati veya parankimal böbrek hastalığının ekarte edilmesi

İlave kriterler

- 1- İdrar hacmi <500 ml/gün
- 2- İdrar sodyumu <10 mEq/L
- 3- İdrar osmolalitesinin, plazma osmalitesinden fazla olması
- 4- İdrar eritrositi < 50 / yüksek büyütmede
- 5- Serum sodyum konsantrasyonu < 130 mEq/L

Hepatorenal Sendrom tanısı için tüm major kriterlerin bulunması gerekir. İlave kriterler tanı için gerekli değil ancak tanıyı destekleyen kanıtlardır.

2.2.7.5. Hepatik ensefalopati

Hepatik Ensefalopati akut, subakut veya kronik karaciğer yetmezliği sonucu gelişen, portosistemik kolleterallerin de katkıda bulunduğu nöropsikiyatrik semptomlar ile karakterize, reversibl bir metabolik ensefalopatidir (34). Akut veya kronik karaciğer hastalığında görülebilir. Hepatik Ensefalopati ile komplike akut hepatite fulminan hepatit veya fulminan karaciğer yetmezliği denir. Klinik pratikte sık rastlanan dekompanse karaciğer hastalığı seyrinde görülen hepatik ensefalopatidir. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezdeki en önemli faktörler şiddetli hepatoselüler fonksiyon bozukluğu ve intrahepatik veya ekstrahepatik şantlar ile portal venöz kanın sistemik dolaşıma karaciğere uğramadan geçmesidir. Bunun bir sonucu olarak barsaklardan absorbe edilen çeşitli toksik maddeler karaciğerde detoksifiye edilmeden santral sinir sistemine ulaşır ve burada metabolik bozukluklara sebep olur (55).

Hepatik Ensefalopatinin Klinik Değerlendirilmesi

Evre 1: Uygunsuz davranış ve uyku paterninde değişme, depresyon veya öfori. Asteriksis mevcuttur, yazma ve ince işleri yapma bozulur.

Evre 2: Konfüzyon ve disoryantasyon, fetör hepaticus ve flapping tremor.

Evre 3: Stupor, belirgin konfüzyon. Ağrılı stimuluslara uyarı vardır. Flapping tremor mevcut. Klonus, rijitide, extensör cevap olabilir.

Evre 4: Derin koma, genellikle stimulusa cevap yok. Adele tonusu kaybolmuş. Reflekslerde depresyon ve paralizisi vardır. Flapping kaybolur.

Hepatik ensefalopatide prognoz; karaciğer hastalığının ağırlığına, komplikasyonların varlığına ve bazı durumlarda karaciğer nakil olanağına bağlıdır. Hepatik ensefalopati oluştuktan sonra prognoz kötüdür (34).

2.2.7.6. Hepatosellüler karsinom

Hepatosellüler karsinom agresif bir tümördür ve sıklıkla siroz zemininde gelişir. İnsidansı ve etyolojisi ülkeden ülkeye değişir. Dünyada en yaygın beşinci kanserdir. Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır. Tanı konulduktan sonra ortalama sağkalımı yaklaşık 20 aydır (56).

2.2.7.7. Hepato-Pulmoner sendrom

Hepatopulmoner Sendrom, akut-kronik karaciğer hastalığı veya portal HT, oda havası solurken artmış alveoler-arteriel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan bir klinik tablodur (57).

Hepato-Pulmoner sendrom tanı kriterleri

Intrapulmoner vasküler dilatasyonun varlığı arteriyel kan gazı, akciğer grafisi, çift kontrast TTE, Tc 99m'e bağlı büyük partiküllü albuminle yapılmış akciğer perfüzyon sintigrafisi veya pulmoner arteriografi metodlarından birisi kullanılarak ortaya konabilir (57).

2.2.7.8. Hematolojik komplikasyonlar

Tüm karaciğer hastalıklarında çeşitli düzeylerde hemostatik bozukluklar ve bunların sonucunda tromboz, peteşi, ekimoz, epistaksis, karaciğer biyopsi sonrası varis kanamaları ve dissemine intravasküler koagülasyon görülebilmektedir. Genel olarak karaciğer hastalıklarının yaklaşık %75'inde hemostatik problemlere rastlanmaktadır. Bu durum genellikle pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına, disfibrinojenemiye, trombositopeni, trombositopatiye ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlıdır (34).

2.2.8. Karaciğer sirozunda tedavi

1-Karaciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak veya geri çevirmek

Fibrozisin irreversibl hale geldiği nokta tam olarak bilinmemektedir. Nodül formasyonu ile birlikte yoğun fibrozis, portal HT ve karaciğer yetmezliğinin irrevesibl olduğu düşünülmektedir. Öte yandan daha erken lezyonlar karaciğer hasarına neden olan altta yatan faktör düzeltildiği zaman ve muhtemelen diğer bazı terapötik girişimlerle belirgin dönüşümlülük gösterebilir. Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli mesafeler katedilmiştir. Amaç sadece fibrozisi ortadan kaldırmak değil en azından gelişimini geciktirmek böylece kronik karaciğer hastalığının son dönem organ yetmezliğine ilerlemesini önlemektir. Şuanda bu özellikleri tamamını barındıran bir ilaç olmasa da bu yönde çalışmalar devam etmektedir (58).

a- Karaciğer hasarına neden olan uyarıyı ortadan kaldırmak

Karaciğer hasarının altta yatan nedenini uzaklaştırmak fibrozisi önlemenin en etkili yoludur (58). Siroz hastalığının kendisine yönelik tedavi ne yazık ki kısıtlıdır ve sirozun spesifik bir ilaç tedavisi yoktur, ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletilebilir. Günümüzde karaciğer sirozunun irreversibl bir hastalık olduğuna inanılır. Uzun vadede en etkili tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur (34).

b- Karaciğer inflamasyonunun baskılanması

İnflamatuar mediatörler kronik karaciğer hastalıklarında örneğin viral otoimmün veya ilaca bağlı hepatittir. Stellat hücre aktivasyonunu uyarabilir ve antiinflamatuvar ilaçlar bu durumlarda fibrozisi önleme açısından faydalı olabilirler (58).

c-Stellat hücre inhibisyonu

2-Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek

3-Karaciğer transplantasyonu için uygunluğu ve transplantasyon zamanlamasını saptamak

Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatoselüler yetmezliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararı verilmesi önemlidir, ancak ülkemizde sirozlu hastaların büyük bir kısmına karaciğer nakli uygulanamamaktadır. Tedavi genellikle semptomatik ve komplikasyonlara yönelik olarak yapılmaktadır. İstirahat, diyet, sıvı ve tuz kısıtlaması bazı olgulara önerilebilir. Tüm hastalarda alkol kesin olarak yasaklanmalıdır (58).

2.3. Sirotik Kardiyomyopati

İlk kez 1953 yılında Kowalski ve Abelman'nın yapmış olduğu kronik alkolizm öyküsü olan 22 hastayı kapsayan çalışmada (19 Laennec sirozu, 3 yağlı karaciğer hastalığı) sirotik hastalarda, istirahat halinde; artmış kardiyak debi, azalmış arteriyel basınç ve azalmış sistemik vasküler rezistans varlığı gösterilmiştir. Sirotik hastalarda kardiyovasküler sistemle ilgili yeni ufuklar açan bu buluş, sonraki yıllarda alkolik sirozun, hiperdinamik sirkülasyonun en iyi örneklerinden biri olmasına neden

olmuştur. 1986 yılında Caramelo ve arkadaşlarının karbontetrahidroklorürle indükleyerek siroz oluşturdıkları ratlarda, tuz infüzyonu sonrası total periferik direncin %112 artmasına rağmen kardiyak debinin %50 düştüğünü göstermeleri konuyla ilgili çalışmalarda kilometre taşı olmuştur. Sirozlu kişilerde yapılan bir seri otopside koroner arter hastalığı, HT veya kapak hastalığı olmaksızın kardiyak hipertrofi ve kardiomyositer ödem belirtilmiştir. Yani sirotik olgularda bozulmuş kardiyak kontraktıl yanıt alkolden ziyade sirozun kendisi ile ilişkilidir. Bu bulgular sonraki yıllarda çeşitli eksperimental ve insan çalışmalarında da teyit edilmiştir. İlk kez 1989 yılında da bu fenomen “sirotik kardiyomyopati” olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Özet olarak SKMP bu dönemden sonra, kardiyak debi ve kardiyak kontraktılitenin istirahat halinde normal veya artmış ancak fizyolojik, farmakolojik veya cerrahi streslerin varlığında patolojik olmasıyla karakterize bir sendrom olarak ifade edilmiştir. Bu tür streslere; yemek yeme, egzersiz, vücut pozisyon değişiklikleri, intravasküler volüm değişiklikleri, TİPS uygulamaları ve karaciğer transplantasyonu sayılabilir (1, 59).

2.3.1. Tanım

Sirozda artmış kardiyak debi ve kalbin iş yükünün artması kalp yetmezliğine neden olabilir ancak azalmış sistemik vasküler rezistans ve artmış arteriyel komplians yani azalmış ardyük nedeniyle sol ventrikül yetmezliği latent seyir gösterebilir. Bahsedildiği üzere kalp yetmezliği, artmış iş yükü ve vazokonstrüktör tedavi altında görünür hale gelebilir ve bu tür kardiyak disfonksiyon SKMP olarak isimlendirilmektedir.

2005 yılında Montreal’de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde konunun uzmanları tarafından SKMP için bir klasifikasyon sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır. Burada önerilen tanımlamaya göre; sirotik hastalarda kronik kardiyak disfonksiyon; bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur. 2008 yılında Moller ve arkadaşlarının SKMP tanısında kullanılacak parametrelerle ilgili önerileri Çizelge 2.2’de özetlenmiştir. Nihayi olarak farklı otörlerin kendi derlemelerinde genellikle tanımlamaları şu şekildedir (1):

- 1) İstirahatte normal veya artmış sol ventriküler sistolik kontraktilite
- 2) Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında azalmış veya bozulmuş sistolik kontraksiyon veya diastolik relaksasyon
- 3) Kardiyak elektiriksel anormallikler.

Çizelge 2.2. Sirotik Kardiyomyopati İçin Önerilen Tanı Kriterleri ve Destekleyici Kriterler (2008 Moller ve ark).

<p>Çalışma grubunun önerdiği sirotik kardiyomyopati tanımı</p> <p>Sirotik hastalarda kardiyak disfonksiyon; bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tabludur.</p> <p>Tanı Kriterleri</p> <p>1) Sistolik Disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none">- Egzersiz, volüm değişiklikleri veya farmakolojik uyarana karşı yetersiz kardiyak debi artışı- İstirahat ejeksiyon fraksiyonunun <55% olması <p>2) Diyastolik Disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none">- E/A oranı <1,0 (yaşa göre düzeltilmiş)- Uzamış deselerasyon zamanı (>200 ms)- Uzamış izovolümetrik relaksasyon zamanı (>80 ms) <p>3) Destekleyici Kriterler</p> <ul style="list-style-type: none">- Elektrofizyolojik anormallikler- Anormal kronotropik yanıt- Elektromekanik uncoupling/dissenkroni- Uzamış Q-Tc interval- Genişlemiş sol atriyum- Artmış myokardiyal kitle- Artmış BNP ve pro-BNP- Artmış troponin I
--

BNP; brain natriuretic peptide; E/A oranı: ratio of early to late (atrial) phases of ventricular filling.

2.3.2. Patofizyoloji

2.3.2.1. Sistemik vasküler direnç ve kardiyak disfonksiyon

İlerlemiş karaciğer hastalığı sistemik vasküler dirençte belirgin değişiklikler ile ilişkilidir. Fareler ile yapılan pre-sinuzoidal portal HT çalışma modelinde splanik arterde vazodilatasyon gözlenmiş ve beraberinde isoproterenol veya nitroprusit ile azalmış kontraktilite ve bozulmuş myosit kalsiyum (Ca) sinyal sistemi gösterilmiştir. Bu sonuç göstermiştir ki; portal vasküler değişiklik ve portosistemik şant parankimal karaciğer hastalığından bağımsız olarak SKMP'ye sebep olmaktadır (60,61,62).

Sinuzoidal portal HT; kan akımına karşı artmış sinuzoidal direnç ile karakterizedir. Bu artışın sebebi hem yapıdaki fibrotik bozulmadan hem de hepatik

sinuzoidlerdeki miyofibroblast ve hepatik stellat hücrelerin kontraktıl özelliklerindeki dinamik değışikliklerdendir (63). Bu hücreler endotelinler, prostaglandinler ve NO gibi vazoaktif mediatörlere duyarlıdır. Sirotik bireylerde kaveolin ekspresyonundaki artma sebebiyle sinuzoidal NO üretimi bozulmuştur (64,65). Bunun aksine özellikle splanik yatakta olmak üzere periferik arteryal sirkülasyonda NO artmakta ve vazodilatasyona yol açmaktadır. Sirozda splanik arteryal vazodilatasyonla ilişkili diğér mediatörler içinde karbonmonoksit ve endojen kannabinoidler yer almaktadır (66,67).

2.3.2.2. Volüm ekspansiyonu

Sirozlu hastalarda asit oluşumu başlamadan önce kan volumünde artma gözlenir. Hepatik dekompanasyonun progresyonuyla birlikte artmış kan hacminin splanik yatakta artma, merkezi sirkülasyonda azalma olacak şekilde redistribüsyonu gözlenir. Dahası sirozda kötüleşmeye sebep olan sodyum (Na) ve su tutulum yollarında belirgin aktivasyon vardır. Bu durumun ana sebebi progresif arteryal dilatasyon ile birlikte kan volumünün dağılımındaki dengesizliktir (68).

2.3.2.3. Arteriyal kompliyans

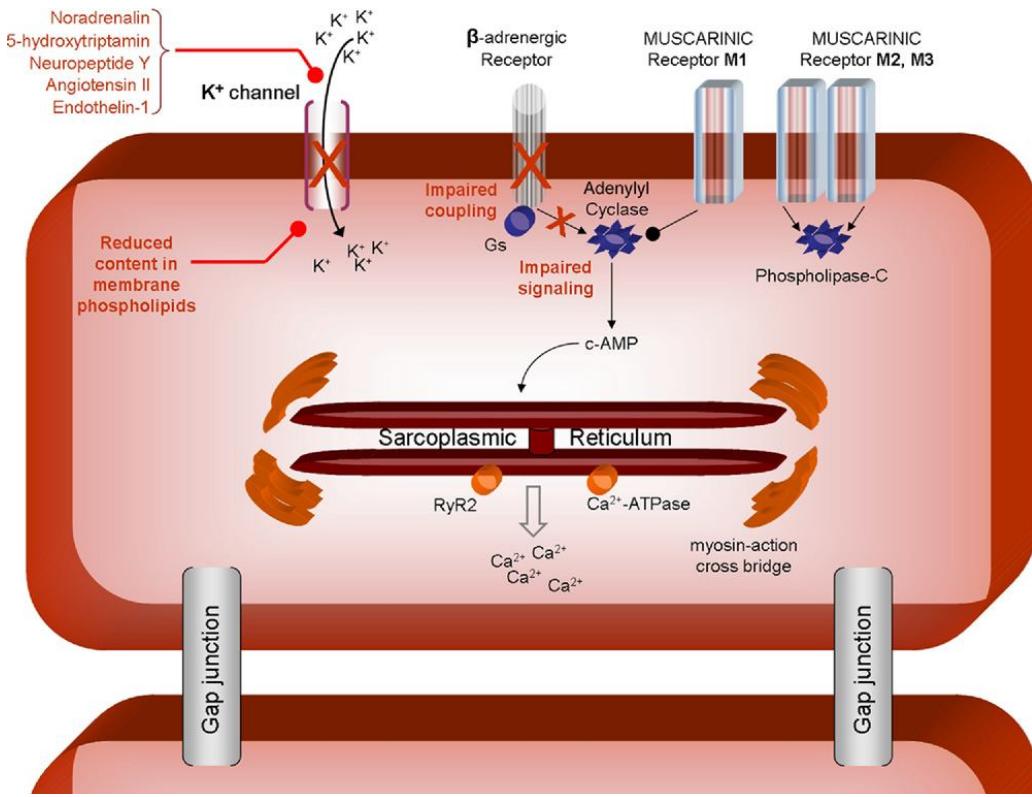
Periferik arteryal vazodilatasyon ve arteryal kompliyans birbiriyle yakından ilişkilidir. Siroz progresyonu ile birlikte damar duvarı kalınlığında ve total vasküler duvar alanında azalma gözlenir (66). Vasküler tonusdaki azalma düz kas kütlesindeki azalmaya bağılı olabileceğı gibi ekstrasellüler matriks turnoverındaki değışiklikler, NO üretimindeki artma veya endotel fonksiyonundaki değışimlere ikincilde olabilir (69). Ca ile aktive olan potasyum (K) kanallarının alfa subünitelerinin ekspresyonundaki artmada sirozdaki vasküler remodelling ve arteryal kompliyansdaki değışimle ilişkili olduğı düşünölmektedir (66).

2.3.3. Patojenik mekanizmalar

Bir seri kardiyak değışikliklerle karakterize olan SKMP'nin klinik prezentasyonu aşığıda listelenmiş çeşitli patojenik mekanizmalara bağılıdır.

Bozulmuş Reseptör Fonksiyonu: Sirozda myokard fonksiyonunun bozulmasına yol açan çeşitli potansiyel moleküler nedenler saptanmıştır. Bunların arasında kardiyomyosit plazma membranındaki değışiklikler, beta adrenoreseptör yoğunluğu ve fonksiyonundaki değışiklikler, K kanallarının değışmesi, L-tipi Ca kanallarındaki değışiklikler ve Na-Ca kanallarının değışikliği sayılabilir (70).

Kardiyomyosit Plazma Membranı Değişikliğinin Rolü: Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modeli ile yapılan bir çalışmada plazma membranı kolesterol içeriği anlamlı derecede artmış ve kolesterol-fosfolipid molar oranı artışı sonucu plazma membran akışkanlığı azalmış olarak saptanmıştır (71). Bu modelde, adrenerjik stimülasyona cevap olarak siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimi azalmış ve membran yapısı tekrar normale getirilip membran akışkanlığı düzeltilince cAMP üretiminin normal değerlere yükseldiği gözlenmiştir (Şekil 2.1). Başka bir çalışmada da yine kolestatik sirotik fare modelinde safra asitlerinin direkt olarak ventrikül hücresinde membran akışkanlığını azalttığı gösterilmiştir (72).



Şekil 2.1. Azalmış Kardiyak Cevabın Moleküler Temeli-1.

Ventriküler Beta Adrenoreseptörlerin Rolü: Sirozda gözlenen beta adrenerjik stimülasyona azalmış inotropik ve kronotropik cevaplar hem beta adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalmaya hem de reseptör fonksiyonlarında bozulmaya bağlı olabilir. Gerçektende membran akışkanlığındaki azalmayı gösteren önceki çalışmada beta reseptör sayısının azaldığı da saptanmıştır (61,71). Membran akışkanlığındaki azalmada, beta reseptörlerin ligand bağlanmasından sonraki

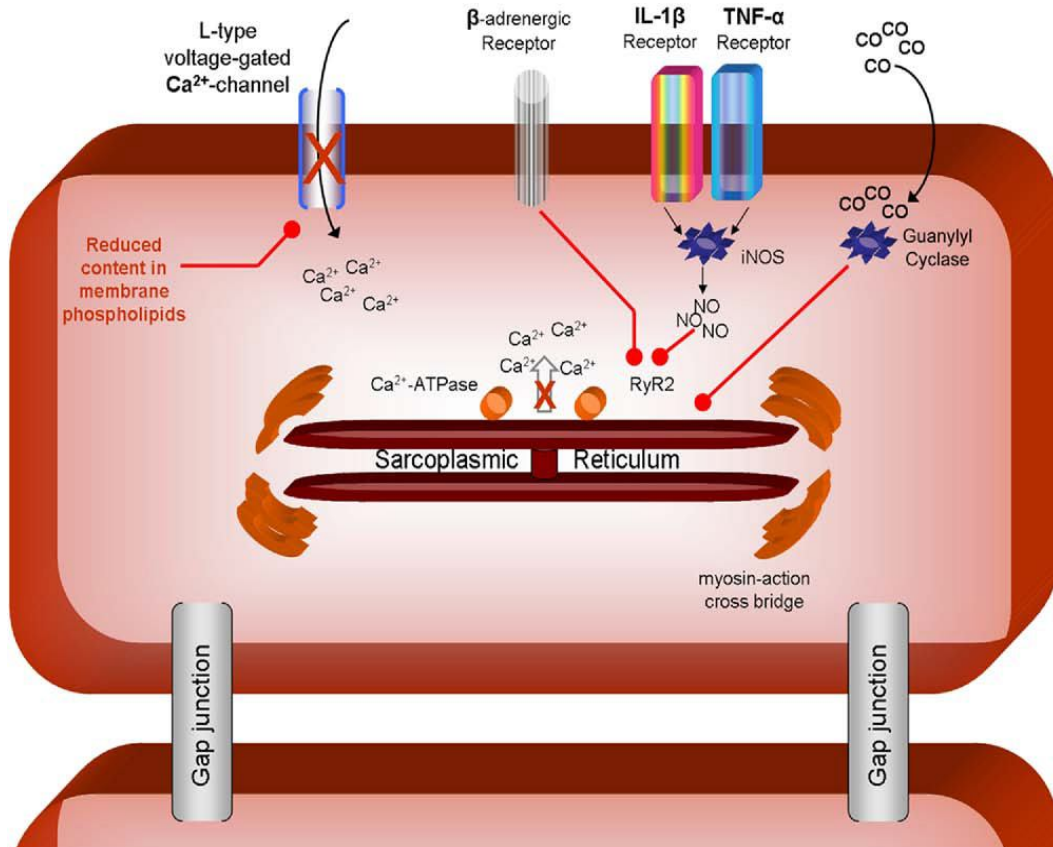
stimulatuvar G protein ile etkileşiminin azalmasına sebep olur (Şekil 2.1). Sonuç olarak; membran akışkanlığındaki azalmaya bağlı beta reseptör fonksiyonlarında bozulma ve beta reseptör sayısında azalma ile ortaya çıkan beta reseptör fonksiyon kaybı SKMP’de genel olarak görülen bir durumdur (73).

Ventriküler Muskarinik Reseptörlerinin Rolü: 5 adet muskarinik asetikolin reseptör subtipi gösterilmiştir. M1, M3, M5 reseptörler fosfolipaz C stimülasyonu, M2, M4 reseptörler ise adenil siklaz inhibisyonu yaparlar (73). Ancak M2 ve M3 kalp dokusunda, M1, M2 ve M3 vasküler endotel hücrelerinde saptanmıştır (74). Muskarinik reseptörler atriyum ve ventriküllerde bulunur ancak atriyumlarda daha yoğundur (75). Bu reseptörler endokardda epikarda göre daha yoğundur. Muskarinik reseptörler kardiyomyositlerin T-tübüllerinde, koroner arterlerde ve kapiller endotel hücrelerinin membranlarında bulunurlar. Sinoatrial ve atrioventriküler nodal hücrelerinde çok yoğun olarak yer alırlar (76). Beta adrenerjik ve muskarinik uyarının birbirini antagonize edici etkileri ventrikül hücrelerinde gösterilmiştir (77). Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modeli ile yapılan çalışmada M2 muskarinik reseptörlerinin duyarlılığı azalmış ve cAMP ile sinyal iletiminde defekt gözlenmiştir (Şekil 2.1). Ancak plazma membran yapısındaki değişiklikler cAMP sisteminde içine alacak şekilde tüm postreseptör sistemlerinde bozulmaya yol açmış olabilir (78).

Ventriküler Potasyum Kanallarının Rolü: Ventriküler K kanalları voltaj bağımsız myosit depolarizasyonunu düzenleyen sitoplazmik adenozin trifosfat (ATP) konsantrasyonundaki düşme ile aktive olan kanallardır (79). K kanallarının aktive olması erken ve geç repolarizasyon için gereklidir. K kanalı aktivatörleri (Kalsitonin gen ilişkili peptid, Adenozin vs) relaksasyonu ve hiperpolarizasyonu sağlarken, inhibitörler (Noradrenalin, Nöropeptid Y, Anjiyotensin II, ET-1 vs) depolarizasyon ve kontraksiyona yol açarlar. Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modeli ile yapılan çalışmada ventrikül myositlerinde izole edilmiş her üç tip K kanallarında akım yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak sirotik farelerde K akım yoğunluğu azalmış ve bazal aksiyon potansiyeli süresi uzamıştır. Bu bulgular QT uzaması ile ilgili olabilir (80).

Ekstrasellüler ve Sarkoplazmik Retikulum Kalsiyum Kanallarının Rolü:

Kardiyak myositlerde plazma membranının depolarizasyonu L-tip voltaj bağımlı Ca kanallarının açılmasına ve bu kanalların açılmasında sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptörler aracılığı ile Ca salınmasına neden olur (81). Ryanodin reseptörlerinin fosforilasyonu ve sarkoplazmik retikulum Ca içeriğinin azalması yeterli Ca salınımını engeller. Ca içeriğinin azalması ve myokardiyal relaksasyon Ca'nın sarkoplazmik retikuluma geri alınımı veya Na-Ca pompası ve ATP bağımlı Ca pompası aracılığı ile ekstrasellüler alana Ca çıkışı ile sağlanır. Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modeli ile yapılan çalışmada kardiyak myositlerde hücre içine giren Ca miktarının azalmasının, sarkoplazmik retikulumdan Ca salınımını azalttığı gösterilmiştir (Şekil 2.2) (82). Başka çalışmalarda ise L-tipi Ca kanallarında ve sarkolemmal Ca içeriğinde azalma rapor edilmiştir (83).



Şekil 2.2. Azalmış Kardiyak Cevabın Moleküler Temeli-2.

Karbonmonoksitin Rolü: Karbonmonoksit endojen üretilen kısa ömürlü bir gaz olup splanik arteryal vazodilatasyonu artırır. Sirozda sempatik sinir sistemi aktivasyonu, bakteriyemi veya endotoksinemi ile karbonmonoksit üretimi artıyor olabilir. Karbonmonoksit cGMP artışı ve Ca içe akımını azaltarak ventriküler kontraktiliteyi azaltabilir (84).

Kannabinoidlerin ve Reseptörlerinin Rolü: Endokannabinoidler; kannabinoid reseptörlerinin ligandı olan lipidlerdir (85). Çoğu memeli dokusu CB1 ve CB 2 olmak üzere iki tip kannabinoid reseptörü taşırlar. CB1 beyin, kalp, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve periferik sinirlerde bulunurken, CB2 immün sistem hücrelerinde bulunur. Kannabinoidler sirozlularda splanik arteryal vazodilatasyon ve kardiyak kontraktilite üzerinde negatif inotropik etki gösterirler. Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modelinde artmış endokannabinoid sinyalinin CB1 reseptör stimülasyonu aracılığı ile ventrikülün beta adrenerjik uyarıya cevabını azalttığı gösterilmiştir (86). Karbontetraklorür sirotik fare modeli ile yapılan bir çalışmada endokannabinoid /CB1 reseptör sisteminin aktivasyonu direkt olarak kardiyak kontraktiliteyi bozduğu ve bu reseptörlerin blokajı ile kardiyak kontraktilitenin tekrar düzeldiği görülmüştür. CB1 reseptörünün negatif inotropik etkisi L tipi Ca kanal inhibisyonu ve cAMP azalması sonucu olabilir (87).

Nitrik Oksitin Rolü: NO hem nitrik oksit sentaz (NOS) hem de indüklenebilir NOS ile L-argininden L-sitrülin oluşumu sırasında meydana gelir. Kardiyomyositlerden ve kardiyak mikrovasküler endotel hücrelerinden salınır. Kardiyomyositlerde temel olarak kaveola olarak adlandırılan plazma membranlarının invajinasyonu ile oluşan bu bölgede endotelial NOS ve sarkoplazmik retikulumda nöronal NOS olmak üzere iki çeşit NOS vardır. Üçüncü izoformun ismi indüklenebilir NOS olup inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu ile üretilir. Nöronal ve endotelial NOS ile sentezlenen NO apoptozisi azaltması ve perfüzyonu düzeltmesi ile kardiyoprotektif etki gösterirken, indüklenebilir NOS ile sentezlenen NO apoptozisi indükleyici ve myokard kontraktilitesini baskılayıcı kardiyotoksik etki gösterir (88, 89). NO çalışan kalpte pulsatil olarak salınır. Ventrikül dolumundaki değişiklikler kardiyak NO sentezini paralel olarak artırır veya azaltır ve eksitasyon-kontraksiyon birlikteliğinde rol alan taşıyıcı ve iyon kanallarının fonksiyonunu

düzenler (90). Kabaca gözlemlenilen NO'nun fazla üretimi sirozda hiperdinamik sirkülasyona sekonder gelişir ve splanik arteriyal vazodilatasyon yaparak bozulmuş kardiyak fonksiyonları maskeler (91, 92). Sirotik hayvan modeli deneylerde NOS, NO ve bozulmuş kardiyak cevap arasında bağlantı olduğu ortaya konulmuştur. Van Obbergh ve ark NOS inhibitörü olan L-NMMA (N omega-monomethyl-L-arginine) ile tedavi sonrası sirotik hayvanlarda ventrikül kontraktilesinin anlamlı olarak arttığını göstererek NOS'un SKMP'deki rolünü göstermişlerdir (93). SKMP'de NO'nun rolünün açıklanması için başka moleküler yollarda araştırılmıştır. NO ve oksijenin (süperoksit) reaksiyonu ile oluşan peroksinitrit kardiyak kontraktıl proteinlerin nitritlenmesine sebep olup kardiyak kontraktiletiyi inhibe edebilir (94). Koledok kanalı bağlanmış sirotik fare modeli ile yapılan çalışmada kardiyak dokuda proteinlerin artmış nitritlenmesi kronotropik fonksiyonların azalması ile sonuçlanmıştır (95).

2.3.4. Epidemiyoloji, doğal seyir ve klinik prezentasyon

İstirahat kardiyak fonksiyonların normal olması sebebiyle SKMP tanısı zor konulduğundan epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastaların çoğu DD veya yüksek debili kalp yetmezliği bulguları ile sirozun dekompanse döneminde tanı alırlar. Gerçek prevalansı bilinmemektedir (59). Yıllarca asemptomatik seyreder ve çoğu vakada semptomlar kolaylıkla ayırt edilemez. Hastalığın doğal seyri yani tedaviye yanıtı ve prognozu tam olarak bilinmemektedir. Arteriyal komplansta artma, volum yüklenmesine karşın fonksiyonel hipovolemiye (preload azalması) yol açmaktadır. SKMP'de arteriyal dilatasyona bağlı efektif dolaşan hacimde azalmayı kompanse edebilecek kardiyak cevaplar yetersizdir. Splanik arter vazodilatasyonu ventrikül yüklenmesini engelleyerek ventriküler yetmezlik varlığını maskeler. Otonomik disfonksiyon, volum ve baroreseptör reflekslerin bozulması da kardiyak cevabın azalmasına katkıda bulunur. CaCl₄ siroz modelinde fonksiyonel hipovoleminin salin infüzyonu ile hızlıca düzeltilmesi kardiyak outputta hızlı bir azalmaya sebep olmuştur (91). Bu modelin insandaki karşılığı TİPS veya karaciğer transplantasyonu sonrası venöz dönüşün hızlıca artmasından sonra kalp yetmezliği ve pulmoner HT gelişmesidir (92). Progresif hepatik dekompanse sonucunu oluşan splanik arteriyal vazodilatasyon sayesinde kardiyak yetersizliği maskeleymektedir. Gerçekten dekompanse sirozlu hastalarda yapılan TTE'de normal kardiyak

fonksiyonlar saptanır ancak fizyolojik veya farmakolojik stres, bakteriyel enfeksiyon (örneğin spontan bakterial peritonit), TİPS veya karaciğer transplantasyonu myokardiyal fonksiyonlar üzerindeki maskeyi kaldırır ve SKMP ortaya çıkar. SKMP klinik prezentasyonu ile karakterize kardiyak değişiklikler geniş bir spektrumda yer alır ancak yüksek debili kalp yetmezliği gözleninceye kadar kardiyak anormalliklerin kronolojik sırası tam olarak belirlenmemiştir (Çizelge 2.3) (96,97).

Çizelge 2.3. Sirotik Kardiyomyopatinin Klinik Prezentasyonu.

Tanısal Metod	Klinik İşaretler	Tanı Kriterleri
Ekokardiografi	<ul style="list-style-type: none"> - Yüksek debili kalp yetmezliği - Strese azalmış kardiyak cevap - Diastolik disfonksiyon - Sistolik disfonksiyon 	<ul style="list-style-type: none"> - E/A oranı <1,0 (yaşa göre düzeltilmiş) - Uzamış deselerasyon zamanı (>200 ms) - Uzamış izovolumetrik relaksasyon zamanı (>80 ms) - Sol atriumda büyüme - Kontraktilitede azalma - Duvar hareketlerinde azalma - Artmış duvar kalınlığı - İstirahat EF <%55
Elektrokardiografi	QT zamanında uzama	>0,44 sn (hıza göre düzeltilmiş)
Kardiyak serum markerları	Konsantrasyonda yükselme <ul style="list-style-type: none"> - BNP - pro BNP - Troponin I 	<ul style="list-style-type: none"> - Siroz, kardiyak disfonksiyon ve uzamış QT intervali ile ilişkili - Düşük sol ventrikül stroke volüm ve artmış sol ventrikül kütle indeksi ile ilişkili
Vazodilatör serum markerları	<ul style="list-style-type: none"> - NO - Karbonmonoksit - Endokannabinoidler - PGI2 - Adrenomedullin 	Sirozun hepatik dekompanasyon fazı ile ilişkili
Vazokonstriktör serum markerları	<ul style="list-style-type: none"> - Anjiyotensin - Endotelin-1 - Vazopressin 	Sirozun hepatik dekompanasyon fazı ile ilişkili

BNP= brain natriüretik peptid PGI 2 = prostasiklin

2.3.4.1. Elektrofizyolojik değişiklikler

Sirozda otonomik disfonksiyon (sempatik sinir sistemi ve vagal bozukluk), ciddi portal HT, karaciğer disfonksiyonu, sitokinler ve endotoksinlere bağlı olarak çeşitli elektrofizyolojik anormallikler gözlenir (QT anormallikleri, elektriksel ve mekanik dissenkroni, kronotropik yetersizlik). Bu elektriksel anormallikler siroz etyolojisinden bağımsızdır (98,99).

QT Uzaması: QT uzamasının ventriküler taşikardi riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. Portal basınçta hafif artış olan sirozlu bireylerde ve siroz olmayan portal HT'li hastalarda QT intervalinde uzama gözlenir. Ancak TİPS sonrası QT uzaması daha belirginleşir. K kanallarına bağlı repolarizasyon uzaması ve sempatik hiperaktivite QT uzamasına sebep olur (80,96,98,99). QT interval dispersiyonu karaciğer disfonksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir. Ayrıca oksijen ihtiyacında sirkulatuar ve otonomik tonusta gece saatleri ile gündüz saatleri arasında farklılık olmasından dolayı QT dispersiyonu diüurnal varyasyon gösterir (100). Karaciğer transplantasyonu sonrası QT intervali sadece %50 hastada düzelir. QT intervalinin kalp hızı ve diğer karaciğer ilişkili parametrelere göre tekrar hesaplanması sirozlu hastalarda kardiyak ilişkili mortalite ve morbiditenin daha iyi gösterilmesi için endikedir. Bazı yazarlara göre QT uzaması sirozlu hastalarda SKMP riskinin belirlenmesinde önemli bir bulgudur (97).

Elektriksel ve Mekanik Dissenkroni: Varis kanaması sebebiyle vazopressin tedavisi sırasında veya plazma exchange sırasında ventriküler aritmiye bağlı ani ölümler rapor edilmiştir (101). Hayvan modellerinde portal venin kronik ligasyonu L-tipi Ca kanal yoğunluğu azaldığı için eksitasyon-kontraksiyon bağlaşımını azalttığı gösterilmiştir (62). QT uzaması gözlenen hastalarda eksitasyon-kontraksiyon bağlaşım bozukluğu gözlenir ve ventriküler kardiyomyositlerdeki K kanallarının anormallikleri ile açıklanır. Özellikle varis kanaması ve kan transfüzyonu sonrası elektromekanik dissenkroniye yol açan Ca ve K iyonlarının rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (102).

İnotropik ve Kronotropik Yetersizlik: Asiti olmayan sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada istirahat hemodinamikleri rölatif olarak normal olanlarda bile Na yüklemesinin sistol sonu hacimde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Asit gelişiminden sonra önyük ve ardyükde azalma olmasına rağmen kontraktıl disfonksiyon kanıtları daha belirgin hale gelir (103). Hem hipertansif, hem de normotansif olan kompanse sirozlularda kardiyak indekste azalma ve sistemik vasküler dirençte artma gösterilmiştir (104). Bu bulgular altta yatan pompa disfonksiyonunu akla getirir. Sirotik hastaların kalbi egzersiz, ilaç infüzyonu veya postural değışkliklerle uygun sitimülasyon sonrası kalp hızını veya LVEF arttırmakta

yetersiz kalır (105). Bu bilgi sirotik bireylerde atrial natriüretik peptid infüzyonu uygulanan diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Stroke volum ve kardiyak indekste, kalp hızında artma olmasına rağmen azalma gözlenmiştir (106). Egzersize azalmış kardiyak cevabın diğer bir sebebi maksimum kalp hızının azalmasıdır. Bu durum azalmış kardiyak output cevabı ile yakından ilişkilidir. Kardiyovasküler reflekslerin düzenlenmesinde bozukluk ve santral sinir sistemi aktivasyonunda azalmış sensitivitenin kronotropik yetersizliğe yol açtığı düşünülmektedir (107).

2.3.4.2. Diastolik disfonksiyon

Sirozlu hastalarda DD ilk defa 1997 yılında rapor edilmiştir (59). Her ne kadar bazı diastolik değişiklikler sistolik bozukluktan sonra oluşsa da sirozda her iki disfonksiyon aynı anda gelişir. Safra kanalı bağlanan farelerde hiperdinamik sendrom ve eksantrik sol ventrikül hipertrofisi gelişmekte ve bu durum artmış kollajen içeriği ve ventriküler relaksasyonu engeleyen ventriküler sertlik ile ilişkilidir (108). DD nonsirotik portal HT ve kardiyak hipertrofisi olmayan asitli hastalarda da bildirilmiştir (109). DD myokardial relaksasyondaki bozulmaya bağlı olabilir. Bu durum Ca'nın troponinden ayrılma hızı, Ca-ATP pompası veya Na-Ca kanalları ile sarkoplazmik retikuluma geri alımı ile ilişkilidir. İlginç olarak, sirozlu hastalarda parasentez sonrası E/A oranında artma ve deselerasyon zamanında azalma ile diastolik fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir (59). Parvalbüminin DD'yi düzelttiği gerçeği, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda albümin infüzyonu ile hemodinaminin düzelmesinin myokarda direkt etkisinin varlığını desteklemektedir (110). Klinik olarak daha kalın ventrikül ve daha ciddi DD'si olan hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası kalp yetersizliği gelişme riski daha fazladır (97). DD karaciğer transplantasyonundan 6-12 ay sonra normale dönme eğilimindedir (111).

2.3.4.3. Sistolik disfonksiyon

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında sirozlu hastalarda istirahatte sistolik fonksiyon normal hatta artmış olmasına karşılık stres, egzersiz veya diğer çeşitli uyarılar ile yetersiz hale geldiğini gösteren kanıtlar vardır (103,112). Alkolik sirozlu hastalarda farmakolojik olarak indüklenmiş stres sonrası ventriküler fonksiyonlarda bozulma vardır (113). Sirozlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda farmakolojik

veya egzersiz ile uyarılma sonucu afterload veya kalp hızında artış sonrası inotropik ve kronotropik kardiyak cevapta azalma saptanmıştır, gerçektende LVEF'de beklenen artış gözlenmemiştir (97,105). Hernekadar sistolik disfonksiyon alkolün myokardiuma etkisi sonucu olduğu düşünülse de nanalkolik sirozlu hastalarda sistolik zaman intervalleri ölçümüyle istirahat ve egzersiz sonrası ventrikül kontraktıl performansı incelenmiş ve sistolik disfonksiyon gösterilmiştir. Bu sirozlu hastalarda total elektromekanik sistol süresi uzamıştır ve bu durumun adrenerjik uyarıya azalmış cevaba sekonder preejeksiyon zamanda uzama ve elektromekanik gecikmeye bağlı olduğu düşünülmüştür (101). Karaciğer yetmezliği arttıkça sistolik disfonksiyon kötüleşir. Asit varlığı sistolik disfonksiyonu etkilemez ve ayrıca teröpatik parasentez ile sistolik disfonksiyon düzelmez (59). Sistolik disfonksiyon önyük, ardyük ve DD'den etkilenir ancak sistolik disfonksiyonun ortaya çıkmasında ana faktörler myokard rezerv azalması ve lokal NO üretimi ve fonksiyonundaki dengesizliğe bağlı bozulmuş oksijen kullanımındır (97). Yakın zamanda karbontetrakloride bağlı siroz modeli ile yapılan hayvan çalışmalarında endokannabinoidlerin myokard kontraktilesinin bozulmasında potansiyel bir sebep olarak gösterilmişlerdir (87).

2.3.5. Prognoz

Eğer karaciğer transplantasyonu güvenli bir şekilde uygulanmamışsa sirozlu hastaların prognozu kötüdür. Bu hastalarda sirozun kendisi direkt olarak kanser, kanama, enfeksiyon oluşturduğu için böyle bir hastanın prognozu zaten kötüdür. Sirozlu hastada bozulmuş kardiyak fonksiyonlar sıklıkla tanı almadığı için özellikle akut dekompanse sirozda ve kardiyak outputu arttırmakta başarısız olduğu durumlarda ek ölüm riski oluşturur ve prognozu daha da kötüleştirir (101). Bozulmuş kardiyak output renal perfüzyonun bozulmasına ek katkı sağlayarak hepatorenal sendrom patogenezinde rol oynayabilir (114). Sempatik aktivasyonda kardiyak kontraktileti arttırmaya çalışırken aynı zamanda RAS aktivasyonu ile Na ve su tutulumunu arttırarak yukarıdaki sürece katkıda bulunur (115). Dahası TİPS ve karaciğer transplantasyonu gibi hızlı hemodinamik değişikliklerde dolum basıncının artması ile konjesitf kalp yetmezliği gelişimine sebep olabilir. Bu durum hem DD hem de ventrikül basıncının artması ile sol atrium dilatasyonu ve bozulmuş kalp hızı ve myokard kontraktilesindeki intirinsik değişikliklere bağlı olabilir. Bozulmuş kardiyak fonksiyon efektif dolaşım hacminin azalmasına yol açarak Na

retansiyonunun dahada artmasına neden olur. Özellikle aldosteron blokerleri olmak üzere diüretik kullanımı ve sodyum atılımını arttırmak fonksiyonlarda iyileşme sağlar (116). Portal HT'yi azaltmak ve gastroözefageal varis kanamasını önlemek amacıyla sirozlu hastalarda beta bloker kullanılır, beta blokerler ayrıca QT uzamasını engelleyerek ve beta reseptörlerin down regülasyonunu inhibe ederek kardiyak kontraksiyon ve fonksiyonunda iyileşme sağlar (73). Ancak SKMP'de uzun dönem diüretik ve beta bloker kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. Anjiotensin II reseptör blokerleri ile yapılan çalışmalarda renal ve sistemik hemodinamiyi değiştirmeden Na atılımını arttırmalarına rağmen uzun dönem kullanımlarında tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (117). TİPS; splanik alandan kalbe geniş hacimde kanı hızlıca aktardığı için gastroözefageal varis kanaması ve refrakter asit tedavisinde kullanılmasına rağmen özellikle DD'si olan sirozlu hastalarda sıklıkla kardiyak fonksiyonlarda kötüleşmeye sebep olmaktadır (118). Karaciğer transplantasyonunda kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir. Operasyon sırasında kalp fonksiyonları anormal olan hastaların postoperatif pulmoner ödem gelişim riski yüksektir (119, 120). Karaciğer transplantasyonu sonrası iyileşme kardiyomyopatinin gerçekten siroz orijinli olduğunu konseptini geçerli kılar. Karaciğer transplantasyonu uygulanan 40 siroz hastası ile yapılan çalışmada sol ventrikül hipertrofisi ve DD'de düzelme ve egzersiz kapasitesinde ve egzersize sirotik cevapta normalizasyon rapor edilmiştir (111). Beraberinde ciddi kardiyomyopatisi olan hastalarda kalp transplantasyonu da düşünülmüştür (121).

2.3.6. Potansiyel teröpatik yaklaşımlar

SKMP için kabul edilen herhangi bir farmakolojik tedavi yoktur. Karaciğer transplantasyonu siroz için kür tedavidir ve büyük olasılıkla ilişkili kardiyomyopati için kürdür. Klinik çalışmaların sonuçları beklenirken sirozlu hastalarda da nonsirotik kalp yetmezliği için kullanılan genel bilgi ve tedaviler geçerlidir (yatak istirahati, oksijen, diüretikler, önyük azaltılması) (122). Sirotik hastalarda beta blokerler, minerolokortikoid antagonistleri ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin uzun dönem kontraktıl fonksiyonlara etkilerine dair çalışma yoktur fakat Hendricksen ve ark nonselektif beta blokerlerin QTc intervaline yararlı etkileri ve beta adreno reseptör dansitesine yararlı etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca nonselektif beta blokerler portal basıncı azaltarak özefageal varis kanamalarını da

azaltır (61). Farnesoid X resptör (intrahepatik vazodilatör hidrojen sülfid oluşumu ile ilgili gen) agonisti ve NCX-1000 (karaciğerde NO salınımını sağlayan yeni bir ajan) siroz sürecinde hepatic vazodilatörlerin azalmasını engellemek için kullanılması amaçlanan yeni denemelerdir. Ancak bunların SKMP’de kullanılabilirliği henüz açık değildir (123,124). Kardiyomyosit adrenerjik yollarla ilgili gen ekspresyonu üzerinde araştırma yapan hayvan modelli çalışmalar sirozda kardiyak cevabın azalma nedenlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Yeni gen hedefli farmakolojik yaklaşımlar ileriki dönemdeki araştırmaların yönünü belirleyecektir (125).

2.4. Sirotik Kardiyomyopatinin Değerlendirilmesinde Transtorasik Ekokardiografi

2.4.1. Sirotik kardiyomyopatinin değerlendirilmesinde iki boyutlu transtorasik ekokardiografi

2.4.1.1. M-Mod ekokardiografik LVEF ve fraksiyonel kısalma tayini

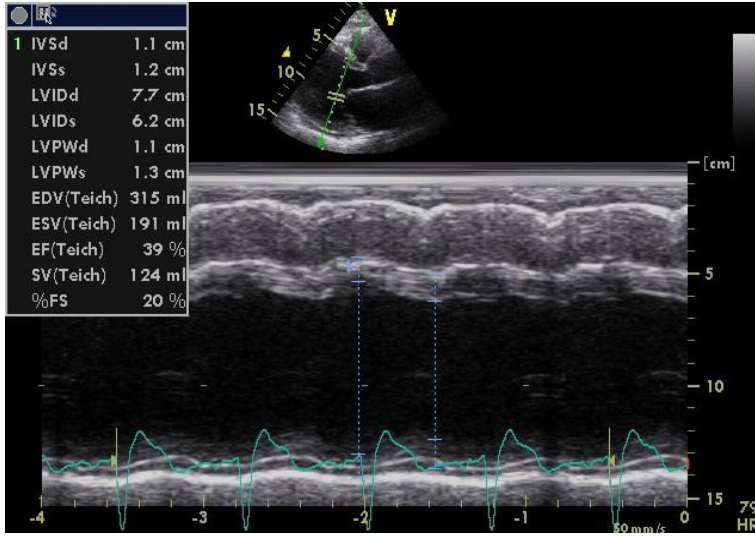
Parasternal uzun aksan yapılan M-mod ekokardiografik inceleme ile diyastolik ve sistolik interventriküler septum, posterior duvar, sol ventrikül (LV) çapları ölçülebilir. Amerikan ekokardiografi cemiyetinin (AEC) önerisine göre, M-mod TTE göstergesi, LV’yi mitral kapak uçları hizasında kesmeli, ölçümler bu seviyede alınan kesitlerden yapılmalıdır (Şekil 2.3). Çizelge 2.4’de LVEF için referans değerler verilmiştir (126).

LV M-mod ejeksiyon fraksiyonu (126):

$$EF = [(diastol sonu \text{çap}^2 - sistol sonu \text{çap}^2) / diastol sonu \text{çap}^2] \times 100 (\%)$$

LV fraksiyonel kısalma (126):

$$FFS = [(diastol sonu \text{çap} - sistol sonu \text{çap}) / diastol sonu \text{çap}] \times 100 (\%)$$



Şekil 2.3. M-Mod Sol Ventrikül Çapları ve Ejeksiyon Fraksiyonu.

Çizelge 2.4. İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Belirlenen Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF) ve LV Çapları ve Volümleri için Referans ve Anormal Değerler (126).

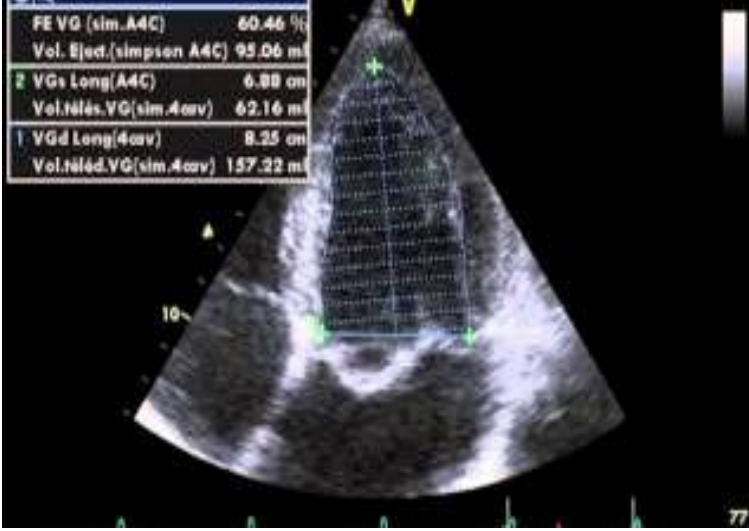
	Kadın				Erkek			
	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal
2D LVEF %	>55	45-54	30-44	<30	>55	45-54	30-44	<30
LVDD (cm)	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	>6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	>6,9
LVDV (ml)	56-104	105-117	118-130	>131	67-155	156-178	179-201	>201
LVSV (ml)	19-49	50-59	60-69	>70	22-58	59-70	71-82	>83

Kısaltmalar: LVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV: sol ventrikül sistol sonu hacmi.

2.4.1.2. Single plan Simpson yöntemi ile volüm ve LVEF tayini

Volumetrik ölçüm, 4 boşluk görüntülerde endokardiyal sınırların taranmasını gerektirir. Bu yöntem ile LV eşit uzunlukta olan silindirlere bölünür ve oluşturulan silindirlerin volümleri hesaplanır ve bu volümlerin toplamı LV hacmini verir. Net ölçümler için endokardiyal sınırların tam olarak görüntülenmesi gerekir. AEC önerilerine göre, ölçümde LV bazal sınırı olarak apikal 4 boşlukta mitral kapağın lateral ve septal duvarlara bağlanma yerlerini birleştiren çizgi belirlemelidir. Diyastol sonu ve sistol sonunda ölçümler tamamlandıktan sonra LV hacmi tahmin edilebilir (Şekil 2.4) (126). AEC; LVEF'in saptanmasında, simpson metodunun kullanılmasını

ve lineer ölçümlerden 3 boyutlu hacim ölçümlerinin tahminini yapan M-mod LVEF tayininden vazgeçilmesini önermektedir.



Şekil 2.4. Apikal Dört Pencere Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu.

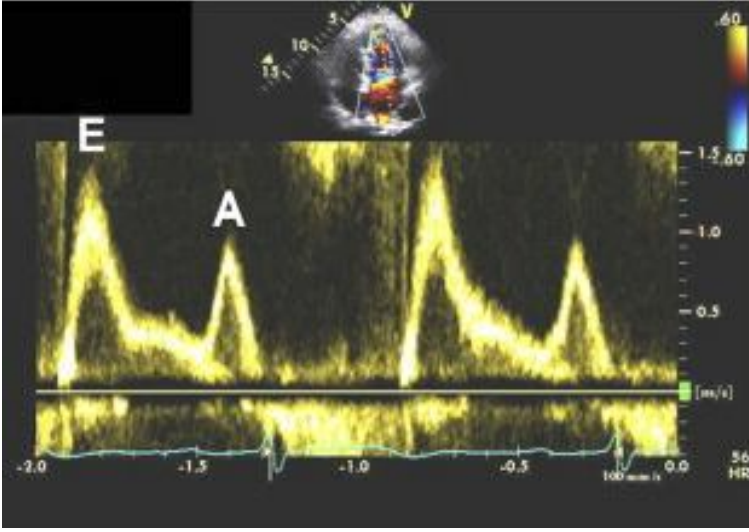
2.4.1.3. M-Mod sol atriyum çapı

Standart sol atriyum çapı (LAd) ölçümü, parasternal uzun ekseninde M-mod ekokardiyografi belirtecinin posterior aort kökü duvarından, posterior sol atriyum duvarına doğru uzandığı kesitten alınır (126).

2.4.2. Sirotik kardiyomyopatide doppler ve doku doppler ekokardiyografi

2.4.2.1. Mitral giriş akımları

Diyastolik mitral akım, nabız dalga (pulsed wave Doppler; PW) doppler ile incelendiğinde basitçe iki akımdan oluşur; erken diyastolde görülen hızlı doluma bağlı olarak oluşan E dalgası, ve daha küçük olan geç diyastolde atriyum kasılmasına bağlı oluşan A dalgasıdır. Mitral giriş akımlarının değerlendirilmesinde pik E ve A hızları, E/A oranı ve mitral E akımının deselerasyon süreleri hesaplanır. Mitral giriş akımlarının PW doppler incelemesi, apikal 4 boşlukta, PW doppler belirtecinin mitral kapak uçlarının arasına, 1-3 mm örnek volüm alınacak şekilde yapılır (Şekil 2.5). Mitral E akımının deselerasyon zamanı (DT), E dalgasının pik yaptığı noktadan, bazale indiği zaman aralığının ölçülmesine dayanır (127).



Şekil 2.5. Mitral Akım Parametrelerinden E ve A Dalgaları.

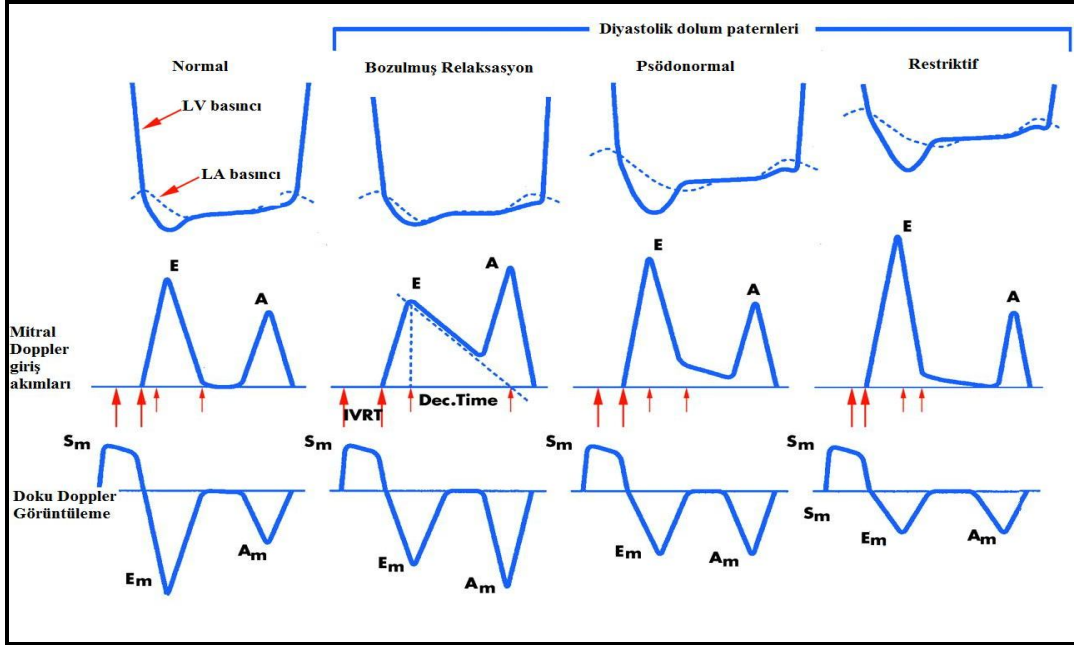
Relaksasyon kusuru olan hastalarda görülen ana sonuç, DT zamanının, LV basıncının orta ve geç diyastol dönemlerde daha yavaş azalması ve LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için daha uzun zaman geçmesine bağlı olarak uzamasıdır. Eğer LV kompliyansında belirgin bir azalma veya LA basıncının yükselmesi durumu söz konusu ise DT kısalır. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), aortik kapak kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar olan geçen süredir. Genellikle DT'ye paralel bir şekilde, anormal relaksasyon durumu ile uzar ve hızlı relaksasyon veya artmış dolum basınçları ile beraber kısalır (127).

Mitral giriş akımları, normal, LV relaksasyon kusuru, yalancı-normal ve restriktif akım paternleri şeklinde olabilir (Şekil 2.6). Mitral E akımı esas olarak, erken diyastolde LA-LV basınç gradiyentini yansıtmaktadır ve ön yük ve de LV relaksasyon durumundan etkilenir. Mitral A akımı esas olarak, geç diyastolde olan LA-LV basınç gradiyentini yansıtır ve LV kompliyansı ve de LA kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. LV diyastol sonu ve/veya sistol sonu hacimlerinin, LV elastik re-coil özelliği ve/veya LV diyastolik basınçları mitral giriş akımlarını ve ilgili zaman aralıklarını etkiler (128). Çizelge 2.5'de mitral giriş akımları için normal değerler verilmiştir.

Çizelge 2.5. Mitral Giriş Akımlarına Ait Normal Değerler (127).

Parametre	Normal Değer (İnspiratuar)
E (m/sn)	0,67 ± 0,14
A (m/sn)	0,48 ± 0,16
E/A	1,5 ± 0,6
DT (msn)	195 ± 34
IVRT (msn)	83 ± 16

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral giriş akımı, A: geç diyastolik mitral giriş akımı, E/A: erken diyastolik mitral giriş ve geç diyastolik mitral giriş akımlarının oranı, DT: deselerasyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı.



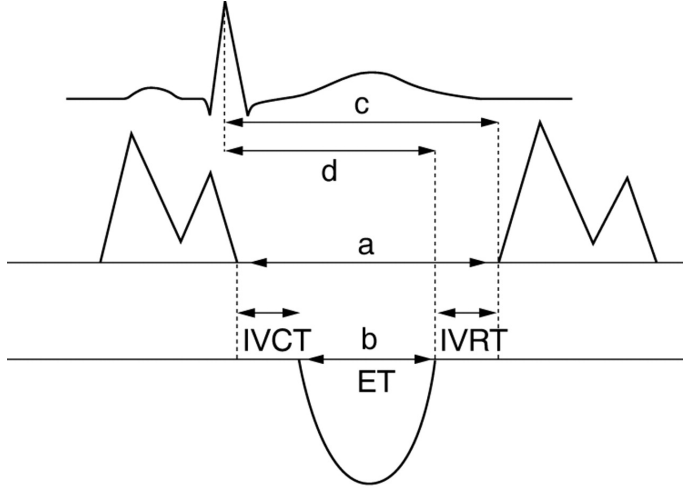
Şekil 2.6. Artan Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncıyla Mitral Giriş Akım Paternlerinin ve Doku Doppler Bulgularının Değişimi.

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral akım, A: geç diyastolik mitral akım. **Sm**: sistolik doku velositesi, **Em**: erken diyastolik doku velositesi, **Am**: geç diyastolik doku velositesi.

2.4.2.2. Doppler Tei indeksi (Myokard Performans İndeksi)

PW doppler TTE teknikleri kullanılarak kardiyak zaman aralıkları elde edilebilmektedir. MPI, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Global ventrikül fonksiyonları hakkında, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını içeren bilgi sağlar. Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanarak invazif olarak ölçülen sistolik pik $+dp/dt$ oranı, diyastolik $-dp/dt$ oranı ile yüksek ilişkili

olduğu ortaya konulmuş olduğu için Tei indeksi olarak isimlendirilmiştir. Bu sayısal değer izovolumik kontraksiyon zamanı (IVCT) ve izovolumik relaksasyon zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilir (Şekil 2.7) (127).



$$\text{Index} = \frac{a - b}{b} = \frac{(\text{IVCT} + \text{IVRT})}{\text{ET}}$$

Şekil 2.7. Tei İndeksi Hesaplanması

Kısaltmalar: IVCT: izovolumik kasılma zamanı , IVRT: izovolumik gevşeme zamanı, ET: ejeksiyon zamanı

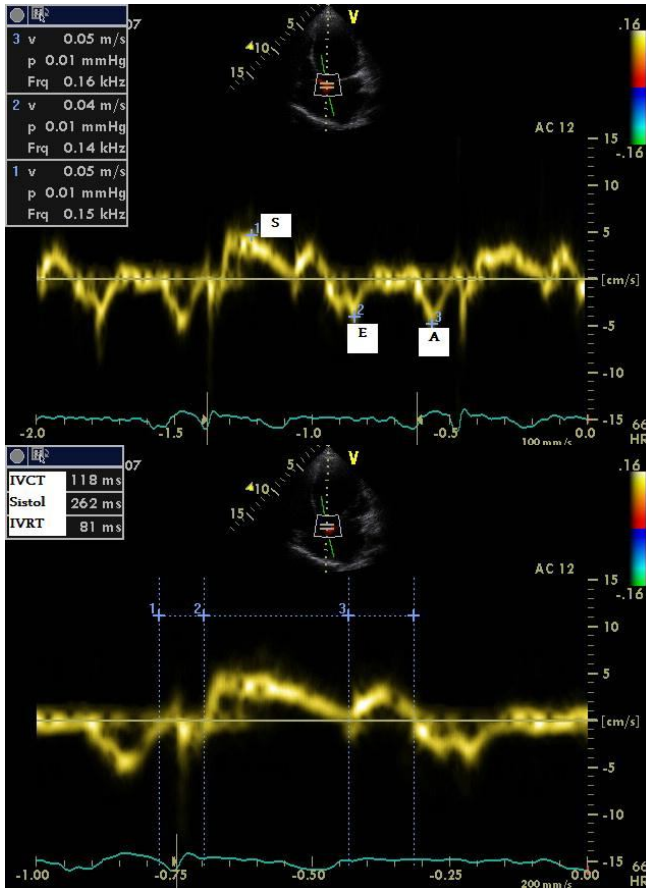
MPİ, her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Apikal dört boşluk görüntülerden, PW doppler kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı elde edilir. Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim sol ventrikül çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise sol ventrikül ET elde edilir. Normal kişilerde ve dilate kardiyomyopati kişilerde ölçülmüştür ve normal değerinin $0,39 \pm 0,05$ olduğu, dilate kardiyomyopati olgularda $0,59 \pm 0,10$ olduğu görülmüştür (129, 130). Dilate kardiyomyopati ve akut miyokard infarktüs sonrası hastalarda ventrikül disfonksiyonu ve ani ölüm riski açısından prognostik öneme sahiptir. Akut miyokard infarktüsünden sonra MPİ'deki artma; ani ölüm, konjestif kalp yetersizliği ve ilerleyen LV remodelling insidansında artma demektir (8).

Önyük değişikliklerinin LV MPI değerleri üzerine etkileri ile ilişkili olarak çelişkili veriler mevcuttur. Sağlıklı örnekler ve daha önce miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş olgularda yapılan bir çalışma, sağlıklı örneklerde valsalva manevrası (önyük azalması), pasif alt ekstremite elevasyonu (önyük artışı) ve dilaltı nitrogliserin uygulaması (önyük azalması) ile LV MPI'nin belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Daha önce MI geçirmiş olgularda ise aynı manevralar MPI'de önemli değişime neden olmamıştır (131). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası LV ve RV MPI'nin değerlendirildiği bir çalışmada, hemodiyaliz ile ön yük azaltılmasının her iki parametreyi etkilemediği bildirilmiştir (132). LV fonksiyonu azalmış olan deney hayvanlarında ön yük artışı ile MPI azalma yönünde etkilenmiştir. Kalp hızı artışı ise sırasıyla normal ve LV fonksiyonu azalmış deney hayvanlarında MPI üzerine etki etmemiştir (133).

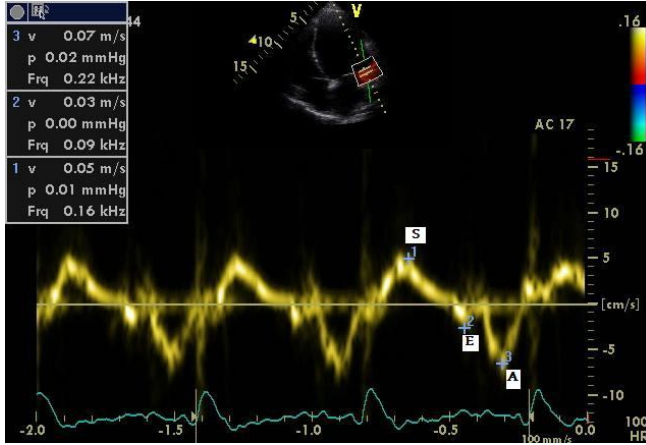
2.4.2.3. Mitral annuler doku doppler

Apikal 4 boşluk görüntülerde, mitral annüler longitudinal velositeler, lateral veya medyal mitral annulusa 2-5 mm volüm örneklenmesi yapılması ile elde edilir. Normalde oluşan 3 ana doku velositesi göze çarpar: sistolik doku velositesi (S), erken diyastolik doku velositesi (E'), geç diyastolik doku velositesi (A') (Şekil 2.8). Ek olarak izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon süreleri de ölçülebilir. E' velositesi, diyastolik dolun paternlerinin tayini ve diyastolik dolun basıncının tahmini açısından önemlidir. A' velositesi ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. E' velositesi miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır; normal kişilerde artmış ön yükü veya egzersiz ile transmitral gradiyentin artması ile artarken, azalmış miyokardiyal relaksasyonu olan kişilerde bazalde azalmıştır ve normal kişilerdeki kadar egzersiz ile artış göstermemektedir (134). Dolayısı ile E' velositesinde azalma, DD'nin ilk belirticidir ve bu azalma DD'nin bütün evrelerinde bulunmaktadır. E' velositesi, mitral akım E velositesinin azalmasından bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalır. Normalde lateral annulustan elde edilen E' velositesi medyal mitral annüler velositeden daha yüksektir (normal değerler lateral için 15 cm/s, medyal için 10 cm/s) (127). Sistolik doku velositesi (S) ile global veya alındığı segmentin S dalga hız boyutu ile sistolik performans hakkında bilgi edinilebilir. Normal lateral bazal duvar S değeri 10 cm/sn, septum bazal S değeri 9 cm/sn olarak bilinir. Bu değerlerin altında >5 cm/sn duvar hipokinetik, <5 cm/sn duvar ağır hipokinetik /akinetik kabul

edilir (135). Miyokardiyal segmentlerden elde edilen S değerleri, segmenter sistolik fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan bir parametredir. İskemik kalp hastalarında bölgesel sistolik foksiyon bozukluğu doku doppler ile belirlenebilir. S hızı infarkt alanlarında daha düşük bulunmuştur. Dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da S değerleri düşük bulunmuştur. Lateral mitral anulusun longitudinal hareketinin doku doppler ile değerlendirilmesi sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Radyonüklid ejeksiyon fraksiyonu ile diğer ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon göstermektedir. Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi LV sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, sol ventrikül longitudinal kısalmanın değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (136).



a-) Septal annüler doku Doppler ile S, E' ve A' velositeleri ve Tei indeks için kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması.



b-) Lateral annüler doku Doppler ile S,E' ve A' velositelerinin hesaplanması

Şekil 2.8. Doku Doppler Yöntemi ile Septal (a) ve Lateral (b) Mitral Annüler Doku Velositelerinin Hesaplanması.

Kısaltmalar: S: sistolik velosite, E': erken diyastolik velosite, A': geç diyastolik velosite, IVRT: izovolümik relaksasyon zamanı, IVCT: izovolümik kontraksiyon zamanı.

2.4.2.4. Diyastolik dolun paternlerinin sınıflanması

2.4.2.4.1. Normal diyastolik dolun paterni ve yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler

Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyansı yaşla beraber değişmektedir dolayısı ile farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolun paternlerini görmek beklenmektedir. LV elastik geri çekisi güçlü bir şekilde gerçekleştiği için, diyastolde olan ventriküler dolunun büyük bir kısmı erken diyastol fazında meydana gelmektedir. Dolayısı ile normalde E/A oranı 1,5'in üzerinde, DT 160 ila 230 msn arasında, septal E' 10 cm/sn ve üzerinde ve E/E' oranı 8'in altındadır. Longitudinal mitral diyastolik annüler velosite, mitral akımın ayna yansıması gibidir; E' velositesi A' velositesinden yüksektir. Lateral annüler velosite septal annüler velositeden yüksektir. Yaşlanma ile beraber, miyokardiyal relaksasyon ve elastik geri çeki derece derece azalmakta ve LV basınç düşüşü daha yavaş olmakta ve LV daha yavaş dolmaktadır. Normal LA basıncı altında, LV ve LA arasındaki basınç çaprazlanması daha sonra meydana gelmektedir ve erken transmitral basınç gradiyenti azalmaktadır; E velositesi yaşla beraber azalmakta ve IVRT uzamaktadır. Erken diyastolde olan azalmış akım, LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesini gecikmesine neden olur. DT uzar. LV dolunu azalmış olduğu için, atriyal katkı önem kazanır ve A velositesi artar. 65 yaşından itibaren E velositesi A velositesine yaklaşır ve 70 yaşından itibaren E/A oranı genellikle 1'in altına düşer (127). 4 tip DD tipi mevcuttur. Bunlar aşağıda belirtilmiştir.

1. derece diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon)

Genel olarak bütün kalp hastalıklarında, ilk görülen diyastolik anormallik bozulmuş miyokardiyal relaksasyondur. LV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs bozulmuş relaksasyon durumuna neden olan tipik patolojilerdir. IVRT uzamıştır, E velositesi azalmıştır, A velositesi artmıştır, E/A oranı 1'in altındadır, DT uzamıştır. Mitral annüler E' velositesi 7 cm/s'nin altındadır. Çoğu hastada, diyastolik dolun basınçları artmamıştır; E/E' 8 veya altındadır. Bazı hastalarda ise E/A oranı 1 in altında ve E/E' oranı 15'in üstündedir; tipik 1. derece mitral akım paterni varlığının yanında artmış LV dolun basıncı anlamına gelmektedir; tip 1a DD olarak isimlendirilir (127).

2. derece diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern)

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe, mitral akım paterni normaldekine benzeyen bir şekle dönüşür: E/A oranı 1 ila 1,5 arasında, DT 160 ila 220 ms arasında. Bu relaksasyon anormalliği üzerine kurulu olan, artmış bir LA basıncının bir yansımasıdır. Normal paterne benzediği için psödonormal dolum paterni olarak isimlendirilmiştir. Psödonormal patern aşağıdaki özelliklerden bazıları ile normal paternden ayrılır:

- 1) Mitral annüler miyokardiyal E' velositesi 7 cm/s altındadır ve E/E' oranı 15'in üzerindedir.
- 2) Valsalva manevrası veya sublingual nitrogliserin ile ön yük azaltılarak, E/A oranı 0,5 azalır veya E/A oranı tersine döner. (127).

3. ve 4. derece diyastolik disfonksiyon (Restriktif patern)

Restriktif fizyoloji, azalmış LV kompliyansının azalması ve LA basıncının artmış olduğu durumları yaratan kardiyak patolojilerde görülmektedir. Dekompanse sistolik kalp yetmezliği, ileri derece restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetmezliği ve restriktif perikardit bu durumları oluşturur. LA basıncında olan artış, mitral kapağın daha erken açılmasına dolayısıyla kısalmış IVRT'ye, ve artmış transmitral gradiyent nedeniyle artmış mitral E velositesine neden olur. Kompliyansı azalmış olan bir LV içine gelişen erken diyastolik akım, LV diyastolik basıncının ani artışına ve LA ve LV basınçlarının hızlı olacak şekilde eşitlenmesine neden olur: DT kısalır. Atriyal kontraksiyon ile LA basıncı artar ancak A velositesi ve bunun süresi azalmıştır, çünkü LV basıncı çok daha önceden artar. Eğer LV basıncı çok fazla artarsa, mid diyastolde bile mitral yetmezliği gelişebilir. Dolayısıyla restriktif paternde: E velositesi artar, A velositesi azalır, E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, DT kısalır (<160 ms), IVRT kısalır (<70 ms). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, hatta 5'in üzerine bile çıkabilir. Mitral annüler E' velositesi azalmıştır (7 cm/sn altındadır, genellikle 5 cm/sn altına düşer). Valsalva manevrası ile ön yük azalacağı için, mitral akım paterni 1. veya 2. derece mitral akım paternine geri dönebilir; bu durumda 3. derece, yani geri dönüşümü olabilen bir restriktif fizyoloji söz konusudur, ancak eğer geri dönüşüm söz konusu değilse 4. derece, yani geri dönüşümsüz restriktif fizyolojiden söz edilebilir (127). Çizelge 2.6'da diyastolik akım paternleri iki boyutlu, doppler ve doku doppler parametreleri ile özetlenmiştir.

Çizelge 2.6. Diyastolik Dolunun Sınıflandırılması (127).

Parametre	Normal Dolun	Anormal Relaksasyon	Psödonormal Dolun	Restriktif Dolun
E/A	1-2	<1	1-1,5	>1,5
DT (msn)	160-240	>240	160-200	<160
IVRT (msn)	70-90	>90	<90	<70
E' (m/sn)	>0,07	<0,07	<0,07	<0,07
E/E'	<8	<8*	>15	>15

* Bazı olgularda E/E' oranı 15'in üzerinde olabilir. Anormal relaksasyon varlığında artmış dolun basıncına işaret eder.

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral giriş akımı, A: geç diyastolik mitral giriş akımı, DT: deselerasyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, E': mitral annüler doku Doppler erken diyastolik velositesi.

2.4.2.5. Mitral annuler doku doppler Tei indeksi

Mitral ve triküspit kapakların doku doppler görüntüleme teknikleri kullanılarak da kardiyak zaman aralıkları, LV ve RV MPI doğru bir şekilde hesaplanabilir. 'Pulsed' dalga doppler ekokardiyografi (Konvansiyonel MPI) ve doku doppler TTE'den elde edilen değerler sağlıklı ve hasta örneklerde birbirleri ile uyumludur. Daha önceden yapılmış olan hayvan çalışmalarında, miyokard enfarktüsü sonrasında doku dopplerden elde edilen Tei indeksinin, akım doppler ile elde edilmiş olan Tei indeksinden, EF ve fraksiyonel kısalma ile daha iyi ilişki gösterdiği saptanmıştır (145). Apikal LV longitudinal sistolik ve diyastolik hareketi en iyi yansıtan lateral bazal mitral köşeden alınan doku doppler; doğrudan sistolik ve diyastolik hareket hızını eşzamanlı verdiğinden bu yolla hesaplanan MPI; konvansiyonel MPI'ye göre kalp atım sayısı, debisi ve yük şartlarından bağımsız dolayısıyla daha sağlıklı bulunmuştur (8).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2011 - Mayıs 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde alkolik sirozu olmayan 20 tane 6 ayın üzerinde siroz tanısı ile takip edilen hastalar alındı. Kontrol grubu olarak Kardiyoloji Polikliniğinde değerlendirilen sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllüler alındı. Siroz tanısı klinik değerlendirme, biyokimyasal testler, endoskopik bulgular, ultrasonografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine dayanıyordu. Siroz grubu klinik olarak stabil (son 6 ay içinde hastaneye yatmamış, siroza bağlı herhangi bir girişim yapılmamış gibi) hastalardan oluşuyordu.

Dahil Edilme Kriterleri: 19-65 yaş arası sağlıklı gönüllü insanlar kontrol grubu olarak, 19-65 yaş arası, sirozlu, LVEF >%50 hastalar siroz grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Dışlama Kriterleri:

- Diabetes Mellitusu olanlar
- Hipertasyonu olanlar
- Hiperlipidemisi olanlar
- Koroner Arter Hastalığı olanlar (>%50 koroner arterde darlık)
- Kalp Yetmezliği olanlar (EF <%50)
- Alkolik sirozu olanlar
- Kardiyomyopatiler
- İnfiltratif Kardiyak Hastalığı olanlar
- Atriyal Fibrilasyonlular
- Mekanik Kapağı olanlar
- Görüntü kalitesi EKO ile değerlendirmeye uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam (rıza) formu okutularak imzalatıldı.

Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlıkları, boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksi hesaplandı. Tüm gruplardaki kişilerin rutin laboratuvar değerleri retrospektif olarak tarandı.

Her iki grubada TTE yapıldı, uygun şekilde görüntü kayıtları alınarak dijital ortama aktarıldı. Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji bölümü ekokardiyografi laboratuvarında, GE-Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason makinesi ve 3S-RS (3.5 mhz) prob ile gerçekleştirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırılarak, cihaza bağlı elektrokardiyografik ritm monitorizasyonu uygulanarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Standart iki boyutlu TTE, M-mod TTE, doppler yöntemleri ile olan incelemeler apikal ve parasternal pencerelerden, AEC'nin önerilerine uygun olacak şekilde yapıldı ve ilgili parametreler yine bu kılavuz önerilerine göre hesaplandı. Doku doppler TTE apikal 4 pencerede, PW doppler belirtecinin 3mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile aynı yönde olacak şekilde, septal ve lateral mitral annülusa yerleştirilerek, cihazın doku doppler modu altında (otomatik olarak düşük skalada ve filitrede inceleme), 50-100 mm/sn kayma hızı altında, 3'den fazla ardışık siklusa ait ölçümü içerecek şekilde gerçekleştirildi. Ölçümler AEC'nin önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi. Hastaların lateral ve septal annüler bazal segmentlerin velositeleri ve sistolik zamanları ve izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları hesaplandı. Doku doppler ile lateral ve septal bazal segmentlerden alınan kardiyak zaman intervallerinin ortalamaları (ortalama izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları, ve sistolik süre) kullanılarak ortalama miyokardiyal performans (ortalama tei indeksi) indeksleri hesaplandı.

Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve SKMP'yi erken belirlemede pulse ve doku doppler kullanımının etkinlik ve duyarlılığını belirlemek amaçlandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın başlangıcında hasta ve kontrol grubu sayısını belirlemek için septal S hızı değerinin standart sapmasından faydalanılarak Power Analiz Testi uygulandı ve 20 hasta, 20 kontrol grubu ile %99 güçte çalışmanın yapılabileceği saptandı. Tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinden frekans, yüzde, median, minimum ve maksimum değerleri verildi. Normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Kategorik verilerin analizinde Fisher'ın Kesim Testi ve Pearson ki-kare testi uygulandı. Sürekli verilerin analizinde Mann Whitney U Testi ve Student t Testi uygulandı. İstatistiksel analizler SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 20 siroz tanılı hasta, 20 kontrol grubu alındı. Kontrol grubu, eşleşik yaş ve cins aralığında, sağlıklı 20 gönüllüden oluştu. Hastaların yaş ortalamaları 46.3 ± 7.6 , kontrol grubunda ise 47.4 ± 9.4 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.7$). Siroz grubunun 11'i erkek (%55), 9'u kadın (%45), kontrol grubunda hastaların 10'u erkek (%50), 10'u kadın (%50) idi ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p:0.7$). Hastaların vücut kitle indeksleri ortalama $27.1 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $28.0 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ saptandı. Gruplar vücut kitle indeksleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p:0.4$). Hem siroz, hem de kontrol grubunda 4 (%20) kişi sigara içicisiydi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:1.0$). Her 2 grupta alkol kullanım öyküsü yoktu.

Siroz grubunda sistolik ve diyastolik tansiyon ortalaması sırasıyla 115.7 ± 9.0 , $68.7 \pm 6.0 \text{ mmHg}$ iken, kontrol grubunda 114.2 ± 4.9 , $65.5 \pm 5.3 \text{ mmHg}$ idi. Sistolik ve diyastolik tansiyon için sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.5$, $p:0.08$).

Siroz grubunda glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ortalama $95.7 \pm 23.6 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ iken, kontrol grubunda $100.9 \pm 14.4 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.4$). Hasta grupta ALT'nin ortalama değeri $41.0 \pm 41.8 \text{ U/L}$ iken, kontrol grubunda $21.5 \pm 9.5 \text{ U/L}$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.04$). AST ve INR değerleri ise siroz grubunda sırasıyla $49.2 \pm 30.8 \text{ U/L}$ ve 1.3 ± 0.37 , kontrol grubunda ise $22.8 \pm 8.2 \text{ U/L}$ ve 0.9 ± 0.04 olarak saptandı. Hem AST hem de INR için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta grubunda GGT değeri ortalama $44.1 \pm 32.4 \text{ U/L}$ iken kontrol grubunda $28.0 \pm 14 \text{ U/L}$ olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.05$). Hasta grubunda ortalama hemoglobin (Hb) değeri $12.7 \pm 2.6 \text{ gr/dl}$ iken kontrol grubunda $13.5 \pm 1.5 \text{ gr/dl}$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.2$). Hasta grubunda ortalama ürik asit düzeyi $6.2 \pm 1.4 \text{ mg/dl}$ iken kontrol grubunda $4.7 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.002$). Siroz ve kontrol grubunun detaylı temel özellikleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Özellikleri.

	Hasta (Siroz) Grubu	Kontrol Grubu	p
Cinsiyet; Kadın Erkek	9 (%45) 11 (%55)	10 (%50) 10 (%50)	0.7
Yaş	46.3±7.6	47.4±9.4	0.7
VKİ	27.1±3.5	28.0±3.5	0.4
Alkol; Var Yok	0 20 (%100)	0 20 (%100)	1
Sigara; Var Yok	4 (%20) 16 (%80)	4 (%20) 16 (%80)	1
Sistolik Tansiyon (mmHg)	115.7±9.0	114.2±4.9	0.5
Diastolik Tansiyon (mmHg)	68.7±6.0	65.5±5.3	0.08
GFH* (ml/dk/1,73m²)	95.7±23.6	100.9±14.4	0.4
ALT (U/L)	41.0±41.8	21.5±9.5	0.04
AST (U/L)	49.2±30.8	22.8±8.2	<0.001
GGT(U/L)	44.1±32.4	28.0±14	0.05
Total Protein (gr/dl)	7.08±0.82	7.47±0.34	0.06
Albumin (gr/dl)	3.88±0.81	4.3±0.46	0.04
Total Bilirubin (mg/dl)	1.65±1.92	0.43±0.25	<0.001
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0.74±1.19	0.10±0.55	<0.001
INR	1.3±0.37	0.9±0.04	<0.001
Hb (gr/dl)	12.7±2.6	13.5±1.5	0.2
Ürik Asit (mg/dl)	6.2±1.4	4.7±1.3	0.002

Kısaltmalar: VKİ: vücut kitle indeksi, HPL: hiperlipidemi, GFH: glomerüler filtrasyon hızı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, GGT: gama glutamil transpeptidaz, INR: uluslararası normalize oran, Hb: hemoglobin.

* MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülüne göre GFH hesaplanmıştır.

Siroz grubunda siroz etyolojisi dağılımına bakıldığında 12'si (%60) viral hepatitlere bağlıken, 4'ü (%20) kriptojenik siroz, 4'ü (%20) diğer nedenlere bağlı olduğu saptandı. Hasta grubunda siroz tanısı ile takip edilme süresine bakıldığında 5'i (%25) < 1 yıl, 13'ü (%65) 1-5 yıl, 2'si (%10) >5 yıl olarak bulundu. Siroz grubunda 17 (%85) kişide beta bloker veya spiranolakton kullanımı yokken 3 (%15) kişide beta bloker ve/veya spiranolakton kullanımı vardı. Hastaların 14'ü (%70) CTP A, 4'ü (%20) CTP B, 2'si (%10) CTP C grubunda idi. Hastaların MELD skorları hesaplandı; 11 (%55) hastanın skoru <10 (%25) hastanın skoru 10-14, 4 (%20) hastanın skoru >14 olarak hesaplandı (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.2. Siroz Hastalarının Genel Özellikleri.

Siroz Hastalarının Genel Özellikleri	
<u>Etyoloji</u>	
<i>Viral Hepatitler</i>	12 (%60)
<i>Kriptojenik</i>	4 (%20)
<i>Diğer Nedenler</i>	4 (%20)
<u>Siroz Süresi</u>	
<i><1 yıl</i>	5 (%25)
<i>1-5 yıl</i>	13 (%65)
<i>>5 yıl</i>	2 (%10)
<u>İlaç Kullanımı</u>	
<i>Yok</i>	17 (%85)
<i>Var</i>	3 (%15)
<u>CTP Sınıfı</u>	
<i>A</i>	14 (%70)
<i>B</i>	4 (%20)
<i>C</i>	2 (%10)
<u>MELD Skoru</u>	
<i>< 10</i>	11 (%55)
<i>10-14</i>	5 (%25)
<i>> 14</i>	4 (%20)

Kısaltmalar: CTP: Child-Turcotte-Pugh, MELD: Model for End-stage Liver Disease.

Siroz grubunun M-mod ekokardiyografik metodla hesaplanan ortalama LVEF %69.7±5.1, kontrol grubunun ise %70.1±5.3 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.8). Single-plan simpson yöntemiyle hesaplanan ortalama LVEF ise %67.0±5.0, kontrol grubunda %68.1±5.2 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.4). Hasta ve kontrol grubunda ortalama LAd 39.4±0.04, 33.1±0.02 mm olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p< 0.001). Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla ventrikül diyastol sonu çap (LVEDd) 49.4±0.07, 46.7±0.04 mm ve sol ventrikül sistol sonu çapları (LVESd) 29.5±0.04, 28.3±0.03 mm olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunda single-plan simpson yöntemiyle saptanan sol ventrikül volümleri diyastolik (SP-LVDV) sırasıyla 82.7±32.2, 77.3±16.3 ml ve sistolik sırasıyla (SP-LVSV) 27.4±11.5, 24.3±5.9 ml olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun detaylı standart iki boyutlu ve M-mod ekokardiyografik verileri ve istatistikleri çizelge 5.3’de sunulmuştur.

Çizelge 5.3. Hasta ve Kontrol Grubunun M-mod Ekokardiyografik ve İki Boyutlu Ekokardiyografik Parametreleri.

	Hasta (Siroz) Grubu	Kontrol Grubu	p
LAd (mm)	39.4±0.04	33.1±0.02	<0.001
LVEDd (mm)	49.4±0.07	46.7±0.04	0.1
LVESd (mm)	29.5±0.04	28.3±0.03	0.3
EF (%)	%69.7±5.1	%70.1±5.3	0.8
IVSd (mm)	9.7±0.01	9.4±0.01	0.3
PWd (mm)	10.3±0.09	9.8±0.06	0.04
SP-LVDV (ml)	82.7±32.2	77.3±16.3	0.5
SP-LVSV (ml)	27.4±11.5	24.3±5.9	0.2
SP-EF (%)	67.0±5.0	68.1±5.2	0.4

Kısaltmalar: LAd: Sol atriyal çap, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, PWd: Posterior duvar diyastol sonu çapı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SP-LVDV: single plan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, SP-LVSV: single plan sol ventrikül sistol sonu hacmi, SP-EF: single plan ejeksiyon fraksiyonu.

Siroz ve kontrol grubunun mitral giriş akımlarına ait; E, A ve E/A değerleri sırasıyla 0.70±0.19, 0.74±0.19 m/sn, 0.73±0.16, 0.71±0.14 m/sn, 1.01±0.38 (median:0.84) 1.07±0.35 (median:1.14) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubunda E dalgası deselerasyon zamanı (Mit-DT) sırasıyla 215.3±40.1, 179.6±19.3 msn olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.001). Siroz ve kontrol grubunda izovumik relaksasyon zamanı (IVRT) sırasıyla 116.5±18.5, 86.3±13.7 msn olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:<0.001). Hasta ve kontrol grubunda doppler zaman aralıklarından hesaplanan ortalama miyokard performans indeksi (DOP-TEİ) 0.71±0.09, 0.43±0.04 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ile saptanan septal ve lateral annulüs sistolik hızları ortalaması (ort-S) sırasıyla 0.08±0.01, 0.11±0.01 m/sn olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ile lateral ve septal annulüs miyokard performans indeksi ortalaması (ORT-TEİ) sırasıyla 0.63±0.09, 0.36±0.05 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol grubunun doppler ve doku doppler ekokardiyografik verileri ve istatistikleri Çizelge 5.4’de sunulmuştur.

Çizelge 5.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi Parametreleri.

Parametre	Hasta (Siroz) Grubu	Kontrol Grubu	p
MİT-E (m/sn)	0.70 ±0.19	0.74±0.19	0.5
MİT-A (m/sn)	0.73±0.16	0.71±0.14	0.6
E/A	1.01±0.38 (median:0.84)	1.07±0.35 (median: 1.14)	0.5
MİT-DT (msn)	215.3±40.1	179.6±19.3	0.001
IVRT (msn)	116.5±18.5	86.3±13.7	<0.001
DOP-TEİ	0.71±0.09	0.43±0.04	<0.001
ORT-TEİ	0.63±0.09	0.36±0.05	<0.001
ORT-S (m/sn)	0.08±0.01	0.11±0.01	<0.001

Kısaltmalar: MİT-E: mitral erken diyastolik akım, MİT-A: mitral geç diyastolik akım, E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan tei indeksi (miyokard performans indeksi), ORT-TEİ: septal ve lateral doku doppler sistolik ve diyastolik zaman intervalleri ile hesaplanan miyokardiyal performans (Tei) indeksi, ORT-S: septal ve lateral bazal segment ortalama sistolik hızı.

Siroz grubunda 12 (%60) kişi Tip 1 LVDD iken 8 (%40) kişi Tip 2 LVDD saptandı. Kontrol grubunda ise 11 (%55) kişide LVDD saptanmazken 9 (%45) kişide Tip 1 LVDD saptandı. Hasta ve kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.001$).

Sirozlu hastalar CTP sınıflarının ciddiyet derecesine göre A sınıfı, B ve C sınıfı olarak ikiye ayrılarak istatistiksel olarak anlamlı çıkan doppler tei indeksi, ortalama doku doppler tei indeksi, ortalama S hızı ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Çizelge 5.5).

Çizelge 5.5. Siroz Grubunun CTP-A /CTP-B ve C Olarak DOP-TEİ, ORT-TEİ, ORT-S Karşılaştırılması.

Parametre	CTP-A	CTP- B ve C	p
DOP-TEİ	0.70±0.07	0.74±0.13	0.4
ORT-TEİ	0.63±0.10	0.63±0.07	0.8
ORT-S (m/sn)	0.08±0.01	0.08±0.01	1

DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan tei indeksi (miyokard performans indeksi), ORT-TEİ: septal ve lateral doku doppler sistolik ve diyastolik zaman intervalleri ile hesaplanan miyokardiyal performans (Tei) indeksi, ORT-S: septal ve lateral bazal segment ortalama sistolik hızı.

6. TARTIŞMA

Karaciğer sirozu büyük bir sağlık sorunudur ve pulmoner-sistemik dolaşımdaki anormallikler ile ilişkilidir. Sirozlu bir hastanın kalbi hiperdinamik ve fonksiyonları bozuktur. İstirahat kardiyak fonksiyonların normal olması sebebiyle sirotik kardiyomyopati tanısı zor konulduğundan epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hastaların çoğu diyastolik disfonksiyon veya yüksek debili kalp yetmezliği bulguları ile sirozun dekompanse döneminde tanı alırlar. Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yıllarca asemptomatik seyrederek ve çoğu vakada semptomlar kolaylıkla ayırt edilemez (2). SKMP tanısı genellikle operasyon gibi bir stres durumu anında akut akciğer ödemi ile tanı konur. Karaciğer yetmezliğinin ilerlemesi ile kardiyak disfonksiyon dahada kötüleşerek istirahatte de görülmeye başlanır (3). MPI kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Global ventrikül fonksiyonları hakkında, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını içeren bilgi sağlar (4,5). Doku doppler ekokardiografi tekniklerinden olan sistolik doku hızı (S) ile global veya alındığı segmentin S dalga hız boyutu ile sistolik performans hakkında bilgi edinilebilir (8). Yukarıda değinilen tüm bu verilerden yola çıkarak planladığımız bu çalışmada, sirozlu hastalarda MPI ve doku doppler parametreleri kullanılarak sistolik kalp yetmezliği gelişmeden erken dönemde SKMP tanısını koymayı amaçladık.

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta ve 20 kontrol grubunun demografik ve klinik verileri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Çizelge 5.1). Hasta grubunda siroz etyolojisi dağılımında en sık viral hepatitler (%60) saptandı. Hastaların çoğu (%75) bir yıldan daha uzun süredir siroz tanısı ile takipliydi ve %85'i beta bloker veya spiranolakton kullanmıyordu. Hasta grubunun büyük çoğunluğunu (%70) CTP sınıf A hastalar oluşturuyordu (Çizelge 5.2).

Hasta grubunda beklenildiği üzere kontrol grubuna kıyasla karaciğer fonksiyon testleri ve INR değerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak şaşırtıcı olarak siroz grubunda ürik asit düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (p:0.002) (Çizelge 5.1). Lee ve ark yaptığı 98 hastalık bir çalışmada da ürik asit düzeyi yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Sirozlu hastalarda ortalama ürik asit düzeyi 6.1 ± 1.2 mg/dL iken kontrol grubunda ortalama 5.5 ± 1.3 mg/dL olarak saptanmıştır (p:0.018). Çalışmanın multiregresyon

analizinde ürik asit düzeyi karaciğer hastalığının ciddiyeti, kardiyak indeks, sistemik vasküler direnç ve hepatik venöz basınç gradiyeti ile ilişkili bulunmazken yaş (p:0.02) ve efektif renal plazma akımı (p<0.0001) ile ilişkili bulunmuştur (146).

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama sol atriyal çap daha büyük bulunmuştur (p< 0.001). Tarek ve ark 30 siroz ve 30 kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada da sol atrium çapı siroz grubunda daha büyük bulunmuştur (3.96±0.55, 3.35±0.52, p:0.001) (147). Sol atriyum çapındaki artış siroz hastalarındaki artmış adrenerjik aktivite ve renin anjiyotensin aldosteron sistemindeki değişikliğe bağlı kardiyak bir adaptasyon olabilir. LVDD'ye bağlı sol atriyum çap artışında diğer bir mekanizma olabilir (148).

Konstantin ve ark'nın yaptığı çalışmada özellikle alkolik siroz olgularında etanol toksisitesine bağlı sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi görülmemesinin sebebi alkolik siroz olgularının çalışma dışı bırakılması olabilir.

Moller ve ark 2008'de yayınladığı SKMP tanı kriterlerinden biride E/A oranıdır. TİPS yapılan 101 hastalık bir çalışmada TİPS öncesinde hastaların E/A oranlarına bakılarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. E/A oranı 1 ve altında olan grupta TİPS sonrası 3 kardiyak ölüm gözlenirken E/A >1 olan grupta hiç kardiyak ölüm izlenmemiştir. Yapılan multivariate analizde de E/A oranının 1 ve altında olmasının yavaş asit kilirensi (hazard ratio=7.3, p=0.021) ve TİPS sonrası ölüm (hazard ratio=4.7, p=0.035) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda hasta grubunda 12 (%60) kişide tip 1 LVDD, 8 (%40) kişide tip 2 LVDD saptandı. Bilindiği üzere tip 2 LVDD'de E/A oranı >1 saptanır. Hasta grubunun %40 kadarı LVDD tip 2 olduğu için E/A oranındaki istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması buna bağlı olabilir. Konstantin ve ark yaptığı bir çalışmada 44 sirozlu ve 23 yaş uyumlu kontrol grubu alınmıştır. Bu çalışmada da hasta ve kontrol grubunda E/A oranında istatistiksel anlam bulunmamıştır (1.23± 0.42, 1.26 ±0.30 p:0.7). Bu çalışmada da E/A oranında anlamlı fark olmaması psödonormal paterne bağlanmıştır (10).

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda deselerasyon zamanı daha uzun bulunmuştur (215.340.1, 179.6±19.3 msn p: 0.001). Moller ve ark'nın SKMP tanı kriterlerinden biride deselerasyon zamanının >200 msn olmasıdır. Deselerasyon zamanındaki uzama diastolik disfonksiyon göstergelerinden biridir. Konstantin ve ark'nın yaptığı çalışmada da deselerasyon zamanı hasta grubunda daha

uzun (201±34, 182±26 msn p:0.02) bulunmuştur (10). Yine Tarek ve ark'nın yaptığı çalışmada da deselerasyon zamanı ile ilgili benzer sonuçlar (267±26.9, 203.7±26.1msn p:0.001) elde edilmiştir (147).

Sol ventrikül fonksiyonları hakkında genel bilgi veren, doppler zaman aralıklarından hesaplanan ortalama MPI çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı (0.71±0.09, 0.43±0.04 p<0.001). MPI >0.50 olması anormal bir değerdir ve ventrikül fonksiyonlarındaki bozukluğu ifade eder (127). Tarek ve ark'nın yaptığı çalışmada da hasta grubunda MPI daha yüksek (0.59±0.07, 0.44±0.05 p:0.001) saptanmıştır (147). Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sadece E/A değerine bakmak yerine sirozlu hastaların TTE'sinde MPI standart haline getirilebilir. Çalışmamızda benzer sonuçlar doku doppler ile lateral ve septal annulüs miyokard performans indeksi ortalaması (ORT-TEİ) alındığında da saptanmıştır (0.63±0.09, 0.36±0.05, p<0.001). Tarek ve ark'nın yaptığı çalışmada doku dopplerden bulunan MPI hesaplanmamıştır. Bu değer ilk defa bizim çalışmamızda hesaplanmıştır.

Konstantin ve ark'nın yaptığı sirotik hastalarda doku doppler ekokardiografi ile yapılan çalışmada; 44 sirozlu ve 23 yaş uyumlu kontrol grubu alınmıştır. Sirotik hastalarda kontrol grubuna göre LVEF (%56, %59 p<0.02), ortalama peak sistolik doku hızı (4.6, 5.6 cm/sn p<0.001) daha düşük bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da doku doppler ile saptanan septal ve lateral annulüs sistolik hızları ortalaması (ort-S) hasta ve kontrol grubu için sırasıyla sırasıyla 0.08±0.01, 0.11±0.01 m/sn olarak hesaplandı (p<0.001).

Çalışmamızda alt grup analizi olarak hastalar CTP sınıf A ve diğerleri olarak ayrıldığında; MPI ve doku doppler parametrelerinin gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Çizelge 5.5). Benzer sonuçlar Tarek ve ark'nın yaptığı çalışmada da saptanmıştır. O çalışmada hasta grubu Child A, B ve C olarak alt gruplara ayrıldığında gruplar arasında anlamlı fark (0.59±0.04, 0.62±0.05, 0.58±0.08) saptanmamıştır (147). Bu bulgudan yola çıkarak sirotik KMP'nin siroz evresinden bağımsız olarak her dönemde gözükebileceğini düşünebileceğimiz gibi hasta TTE'lerinin istirahatte çekilmesine de bağlanabilir. Bu sonuç SKMP tanısının önemini vurgulamaktadır.

Geleneksel TTE; kapak hastalıkları, basınç gradientleri, çap ölçümleri gibi parametreleri değerlendirmede mükemmel sonuçlar vermesine karşın subklinik kalp hastalıklarını göstermede çok kullanışlı değildir (149,150). Klinik uygulamalarda daha çok iki boyutlu görüntümeden hesaplanan LVEF kullanılır ve hastalar bu parametre ile takip edilir. Bu parametre düşmeye başladığında klinik bozulma çoktan başlamış olacaktır (151).

Doku doppler görüntüleme kalp yetmezliği başlamadan önce myokardiyal disfonksiyonu göstermede çok başarılıdır. Doku hızları; sol ventrikül uzun aks fonksiyonları hakkında hızlı ve güvenilir bilgiler verir (127).

Sonuç olarak SKMP; muhtemelen periferik vazodilatasyona bağlı sol ventrikül afterloadu düştüğü için genellikle subklinik seyreder (152). Bu yüzden geleneksel TTE ile atlanma olasılığı yüksektir. Çalışmamızda da gösterildiği gibi MPI ve doku doppler görüntüleme yöntemleri kullanılarak SKMP olgularını yakalayabiliriz böylelikle sirozlu hastalardaki yemek yeme, egzersiz, vücut pozisyon değişiklikleri, intravasküler volüm değişiklikleri, TİPS uygulamaları ve karaciğer transplantasyonu gibi stress durumlarındaki akciğer ödemi riski gibi klinik kötüye gidişin önüne geçebilir ve gerekli önlemleri alabiliriz. Bu yüzden özellikle sirozlu bir hastada hemodinamisini etkileyebilecek bir girişim planlanıyor ise geleneksel TTE yanında MPI ve doku doppler ile daha detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

7. ÖZET

SİROZLU HASTALARIN KARDİYAK MORFOLOJİ VE FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRMEDE KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI DOKU DOPPLER, TEİ İNDEKSİ VE PULSE DOPPLER KULLANIMI

Sirotik Kardiyomyopati (SKMP); sirotik hastalarda bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur. Günümüzde Transtorasik Ekokardiografi (TTE) istirahat anında çekildiği için birçok SKMP tanısı atlanmaktadır. Son döneme ilerlemeden tanı koymak için ekokardiografik çeşitli parametreler ile gözden kaçan SKMP olgularını yakalayabiliriz. Planladığımız bu çalışmada, sirozlu hastalarda myokardiyal performans indeksi (MPİ) ve doku doppler parametreleri kullanılarak sistolik kalp yetmezliği gelişmeden erken dönemde SKMP tanısını koymayı amaçladık. Çalışmaya alkolik sirozu olmayan 20 tane 6 ayın üzerinde siroz tanısı ile takip edilen hasta ve 20 sağlıklı yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllü kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta ve 20 kontrol grubunun demografik ve klinik verileri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Hasta grubunda beklenildiği üzere kontrol grubuna kıyasla karaciğer fonksiyon testleri ve INR değerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak şaşırtıcı olarak siroz grubunda ürik asit düzeyi de kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (p:0.002). Ekokardiografik verilere bakıldığında hasta grubunda ortalama sol atriyal çap daha büyük bulundu (p< 0.001). Diyastolik disfonksiyon verilerinden E/A arasında anlamlı fark bulunmazken mitral deselerasyon zamanı hasta grubunda daha uzun bulundu (p: 0.001). Doppler zaman aralıklarından hesaplanan MPİ ve doku doppler ile hesaplanan ortalama MPİ hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p<0.001). Doku doppler ile saptanan septal ve lateral annulüs sistolik hızları ortalamasında hasta grubunda daha düşük bulundu (p<0.001).

Sonuç olarak SKMP; periferik vazodilatasyona baėlı sol ventrikül afterloadu dūştūėi için genellikle subklinik seyreder. Bu yūzden geleneksel TTE ile atlanma olasılıėı yūksektir. Çalıřmamızda da gōsterildiėi gibi MPI ve doku doppler gōrūntūleme yōntemleri kullanılarak SKMP olgularını yakalayabiliriz. Bōylelikle sirozlu hastalardaki stress durumlarındaki akciėer ōdemi riski gibi klinik kōtūye gidiřin ōnūne geçebilir ve gerekli ōnlemleri alabiliriz. Bu yūzden ōzellikle sirozlu bir hastada hemodinamisini etkileyebilecek bir giriřim planlanıyor ise geleneksel TTE yanında MPI ve doku doppler ile daha detaylı deėerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sirotik kardiyomyopati, myokardiyal performans indeksi, Tei indeksi, doku doppler ekokardiografi.

8. ABSTRACT

USAGE OF TISSUE DOPPLER, TEI INDEX AND PULSE DOPPLER FOR COMPARISON WITH CONTROL GROUP AT EVALUATION OF CARDIAC MORPHOLOGY AND FUNCTION OF CIRRHOTIC PATIENTS

Cirrhotic cardiomyopathy (CCMP) is characterized by impaired diastolic relaxation together with contractile response blunt to stress and/or electrophysiological abnormalities with absence of other known cardiac diseases. Recently most CCMP diagnoses are missed because transthoracic echocardiography (TTE) is performed during rest. In order to diagnose before terminal stage, we can catch overlooked CCMP cases by some echocardiographic parameters. With this study, we aimed to diagnose CCMP at early stage before the development of systolic heart failure by using myocardial performance index (MPI) and tissue Doppler parameters at cirrhotic patients. Twenty nonalcoholic cirrhotic patients with a cirrhosis followup time longer than 6 months and 20 healthy age- and sex-matched volunteers as the control group were enrolled to the study.

When demographical and clinical data of 20 patients and 20 volunteers enrolled to the study were examined, there were no significant differences between groups. As expected, liver function tests and INR values were higher at the patient group compared to control group, but surprisingly uric acid level was higher at the patient group compared to control group ($p:0.002$). When echocardiographic data were examined, mean left atrial diameters were found to be greater at patient group ($p < 0.001$). Among diastolic dysfunction data, there was no significant difference between E/A, where mitral deceleration time was longer at the patient group ($p: 0.001$). MPI calculated from Doppler time intervals and mean MPI calculated from tissue Doppler were significantly higher at the patient group compared to control group ($p < 0.001$). Mean septal and lateral annulus systolic velocities detected by tissue Doppler were lower at the patient group ($p < 0.001$).

Conclusively, CCMP courses subclinically as left ventricle afterload decreases due to peripheral vasodilatation. For this reason, it's highly likely that it's missed by conventional TTE. As presented at our study, it's possible to detect CCMP cases by using MPI and tissue Doppler screening methods. Thus, clinical deterioration such as

pulmonary edema risk under stressful conditions at cirrhotic patients can be prevented and necessary precautions can be taken. For this reason, especially if an approach which may affect hemodynamics of a cirrhotic patient is being planned, detailed evaluation with MPI and tissue Doppler besides conventional TTE should be performed.

Key words: Cirrhotic cardiomyopathy, myocardial performance index, Tei index, tissue Doppler echocardiography.

9. KAYNAKLAR

- 1) Öztaş E, Oğuz D. Sirotik Kardiyomyopati. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2008; 98-105.
- 2) Pozzi M, Carugo S, Boari G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997; 26: 1131-7.
- 3) Enrico M, Antonio A. Cirrhotic Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology 2010; 56: 7.
- 4) Tei C, Nishimura RA, Seward JB. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 169-78.
- 5) Tei C, Ling L, Hodge D. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. Journal of Cardiology 1995; 26: 357-66.
- 6) Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. Journal of the American College of Cardiology 1997; 30: 474-80.
- 7) Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. Journal of the American Society of Echocardiography 2004; 17: 353-60.
- 8) Tezel T, editor. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Nobel Tıp Kitabevleri 2007.
- 9) Timoh T, Protano M, Wagman M. A Perspective on Cirrhotic Cardiomyopathy. Elsevier 2011; 43: 1649-53.
- 10) Kazankov K, Fischer P, Niels H. Resting Myocardial Dysfunction in Cirrhosis Quantified by Tissue Doppler Imaging. Liver International 2011.
- 11) Rabie R, Cazzaniga M, Salerno F. The Use of E/A as a Predictor of Outcome in Cirrhotic Patients Treated With Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. The American Journal of Gastroenterology 2009; 104: 2458-66.
- 12) Shelia Sherlock James Dooley; Disease of the Liver and Biliary System; eleventh edition, Oxford, Blackwell Science Ltd 2002; 2-14.
- 13) Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease Pathophysiology/ Diagnosis/ Menagement, 8th edition, Philedelphia; Saunders Elsevier 2006; 2nd volume: 1543-9.

- 14) Bissel DM, Maher JJ. Hepatik fibrosis and cirrhosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders Company 1996; 506.
- 15) Tulunay Ö. Kronik viral hepatit patolojisi. Kılıçturgay K, Badur S (Ed.) Viral Hepatit 2001. İstanbul 2001; 317.
- 16) Bissell DM, Roll J. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. Zakim D, Boyer TD (Ed.) Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Philadelphia, WB Saunders 1990; 454.
- 17) Büyüköztürk K. İç Hastalıkları; Nobel Tıp Kitabevi 2007; 985-7.
- 18) Çakaloglu Y. Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri 2005; 99.
- 19) Ergönül Ö. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Sağlık Çalışanlarında Hepatit B İnfeksiyonu. Viral Hepatit Dergisi 2001; 2: 327-9.
- 20) Tsukamoto H. Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells. Antioxid Redox Signal 2002; 4: 741-8.
- 21) Bataller R. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. J Clin Invest 2003; 112: 1383-94.
- 22) Canbay. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. Lab Invest 2003; 83: 655-63.
- 23) Maher JJ, McGuire RF. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo. J Clin Invest 1990; 86: 1641-9.
- 24) Kobayashi S. Apoptosis of T cells in the hepatic fibrotic tissue of the rat: a possible inducing role of hepatic myofibroblast like cells. Cell Tissue Res 2003; 311: 353-64.
- 25) Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000; 275: 2247-50.
- 26) Mann DA, Smart DE. Transcriptional regulation of hepatic stellate cell activation. Gut 2002; 50: 891-6.
- 27) Hellemans K. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta signaling contributes to enhanced proliferation of hepatic stellate cells. Gastroenterology 2003; 124: 184-201.
- 28) Hellemans K. Differential modulation of rat hepatic stellate phenotype by natural and synthetic retinoids. Hepatology 2004; 39: 97-108.
- 29) Paik YH. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. Hepatology 2003; 37: 1043-55.
- 30) Kalinichenko W. Foxf1^{+/-} mice exhibit defective stellate cell activation and abnormal liver regeneration following CCl₄ injury. Hepatology 2003; 37: 107-11.
- 31) Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. Semin Liver Dis 2001; 21: 397-416.

- 32) Yang C. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology* 2003; 124: 147-59.
- 33) Chisari F. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99: 1472-7.
- 34) Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu: Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitapevleri 2004-2005.
- 35) Child CG, Turcotte JG. *Surgery and Portal Hypertension*. Philadelphia, Pa: Saunders 1964; 50-8.
- 36) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL. Transection of the esophagus in the bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 648-52.
- 37) Infante-Rivard, C, Esnaola, S, Villeneuve, JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660-4.
- 38) Huo TI, Wu JC, Lin HC. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 826-32.
- 39) Gildea TR, Cook WC, Nelson DR. Predictors of Long-term Mortality in Patients With Cirrhosis of the Liver Admitted to a Medical ICU. *Chest* 2004; 126: 1598-603.
- 40) Ho YP, Chen YC, Yang C. Outcome Prediction for Critically Ill Cirrhotic Patients: A Comparison of APACHE II and Child-Pugh Scoring Systems. *Journal of Intensive Care Medicine* 2004; 19: 105-10.
- 41) Sherck JP, Shatney CH. ICU scoring systems do not allow prediction of patient outcomes or comparison of ICU performance. *Crit Care Clin* 1996; 12: 515-23.
- 42) Cholongitas E, Senzolo M, Patch D. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 24: 453-64.
- 43) Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis.
- 44) Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- 45) Shiano TD. Complications of chronic liver disease. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology* 2003; 639.
- 46) Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 236-43.

- 47) Bruce A. Runyon Care of patients with ascites. Care of patients with ascites. N Engl J Med 1994; 330: 337.
- 48) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. Journal of Hepatology 2006; 217-31.
- 49) Reif S. Portal hypertension and ascites Pediatric Gastrointestinal Disease. 3rd ed. 2000; 233.
- 50) Friedman LS. Cirrhosis. Current Medical Diagnosis and Treatment 2007; 684.
- 51) Moore KP, Wong F, Gine's P. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. Hepatology 2003; 38: 258-66.
- 52) Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek D, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007.
- 53) Biswas KD, Jain AK. Hepatorenal syndrome. Trop Gastroenterol 2002; 23: 113-6.
- 54) Arroyo V, Ginès P, Gerbes A. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 164-76.
- 55) Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003; 362: 1819-27.
- 56) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer 2001; 94: 153-6.
- 57) Lima B, Martinelli A, Franca AV. Hepatopulmonary syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. Arq Gastroenterol 2004; 41(4): 250-8.
- 58) Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastrohepatoloji 2007; 16(3): 45-50.
- 59) Lunseth JH, Olmstead EG, Abboud F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. Arch Intern Med 1958; 102: 405-13.
- 60) 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.
- 61) Battarbee HD, Farrar GE, Spears RP. Responses to hypotension in conscious rats with chronic portal venous hypertension. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1990; 259: 48-55.
- 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. 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) 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.
- 69) 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.
- 70) Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 23-49.
- 71) Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994; 267: 87-93.
- 72) Gazawi H, Ljubuncic P, Cogan U, Hochgraff E, Ben-Shachar D, Bomzon A. The effects of bile acids on beta-adrenoceptors, fluidity, and the extent of lipid peroxidation in rat cardiac membranes. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1623-8.
- 73) 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.
- 74) Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 395-408.
- 75) Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 528-38.
- 76) Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 2008; 118: 863-71.

- 77) Caulfield MP. Muscarinic receptors-characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 1993; 58: 319-79.
- 78) Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1361-5.
- 79) Noma A. ATP-regulated K channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305: 147-8.
- 80) 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.
- 81) Ai X, Curran JW, Shannon TR, Bers DM, Pogwizd SM. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase modulates cardiac ryanodine receptor phosphorylation and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak in heart failure. *Circ Res* 2005; 97: 1314-22.
- 82) Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1209-18.
- 83) Bernardi M, Fornalè L, Di Marco C. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics. *J Hepatol* 1995; 22: 309-18.
- 84) Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 68-74.
- 85) De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 765-74.
- 86) Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 315-23.
- 87) Ba'tkai S, Mukhopadhyay P, Harvey-White J, Kechrid R, Pacher P, Kunos G. Endocannabinoids acting at CB1 receptors mediate the cardiac contractile dysfunction in vivo in cirrhotic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: 1689-95.
- 88) Xu KY, Huso DL, Dawson TM, Bredt DS, Becker LC. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 657-62.
- 89) Kim YM, Bombeck CA, Billiar TR. Nitric oxide as a bifunctional regulator of apoptosis. *Circ Res* 1999; 84: 253-6.
- 90) Seddon M, Shah AM, Casadei B. Cardiomyocytes as effectors of nitric oxide signalling. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 315-36.
- 91) Fernandez-Muñoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L, Lopez-Novoa JM. Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites. *Am J Physiol* 1985; 249: 316-20.

- 92) 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.
- 93) Van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996; 24: 747–52.
- 94) Gow AJ, Farkouh CR, Munson DA, Posencheg MA, Ischiropoulos H. Biological significance of nitric oxide-mediated protein modifications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: 262–8.
- 95) Mani AR, Ippolito S, Ollosson R, Moore KP. Nitration of cardiac proteins is associated with abnormal cardiac chronotropic responses in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 847–86.
- 96) Moller S, Dümcke CW, Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 51–64.
- 97) Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Postgrad Med J* 2009; 85: 44–54.
- 98) Bernardi M, Calandra S, Colantoni A. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28–34.
- 99) Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 750–7.
- 100) Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: relation to haemodynamic changes. *J Hepatol* 2007; 47: 373–80.
- 101) Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44: 994–1002.
- 102) 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.
- 103) 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.
- 104) Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 1999; 30: 632–8.
- 105) Kelbaek H, Rabøl A, Brynjolf I. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 1987; 7: 35–41.

- 106) La Villa G, Lazzeri C, Pascale A. Cardiovascular and renal effects of low-dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 852–7.
- 107) 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.
- 108) Insete J, Perello´ A, Agullo´ L. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 589–98.
- 109) Valeriano V, Funaro S, Lionetti R. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3200–5.
- 110) Coutu P, Bennett CN, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Parvalbumin corrects slowed relaxation in adult cardiac myocytes expressing hypertrophic cardiomyopathy-linked-tropomyosin mutations. *Circ Res* 2004; 94: 1235–41.
- 111) Torregrosa M, Aguadé S, Dos L. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68–74.
- 112) Caramelo C, Fernandez-Muñoz D, Santos JC. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 1986; 6: 129–34.
- 113) Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974; 49: 755–60.
- 114) Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439–47.
- 115) Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatol Int* 2009; 3: 294–304.
- 116) Pozzi M, Ratti L, Guidi C. Potential therapeutic targets in cirrhotic cardiomyopathy *Cardiovasc Haematolog Disord Drug Targets* 2007; 7: 21–6.
- 117) Gonzalez-Abraldes J, Albillos A, Banares R. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 121: 382–8.
- 118) Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869–75.
- 119) Ripoll C, Catalina MV, Yotti R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation* 2008; 85: 1766–72.
- 120) Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 178–81.

- 121) Hsu RB, Chang CI, Lin FY. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 307–12.
- 122) Jessup M, Abraham WT, Casey DE. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1343–82.
- 123) Renga B, Mencarelli A, Migliorati M. Bile-acid-activated farnesoid X receptor regulates hydrogen sulfide production and hepatic microcirculation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2097–108.
- 124) Fiorucci S, Antonelli E, Brancaleone V. NCX-1000, a nitric oxide-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, ameliorates portal hypertension and lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance in the isolated and perfused rat liver. *J Hepatol* 2003; 39: 932–9.
- 125) Ceolotto G, Papparella I, Sticca A. An abnormal gene expression of the adrenergic system contributes to the pathogenesis of cardiomyopathy in cirrhotic rats. *Hepatology* 2008; 48: 1913–23.
- 126) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440-63.
- 127) Jae K. OH, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins - a Wolters Kluwer Business 2006.
- 128) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.
- 129) Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 240–8.
- 130) Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357–82.
- 131) Moller J, Poulsen S, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 135: 1065-72.
- 132) Ulucam M, Yıldırım A, Müderrisoğlu H, Yakupoğlu U, Korkmaz ME, Özdemir N, et al. Effects of hemodialysis on myocardial performance index. *Adv Ther* 2004; 21: 96-106.

- 133) Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 133-41.
- 134) Nagueh S, Sun H, Kopelen H. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 278-85.
- 135) Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998; 19: 1829–35.
- 136) Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiografi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003; 3: 54-9.
- 137) Marwick TH, Yu CM, Sun JP. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Blackwell Futura 2007.
- 138) Wang M, Yip GW, Wang AY. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 820-6.
- 139) Wang M, Yip G, Yu CM. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(2): 272-7.
- 140) Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1590-7.
- 141) Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
- 142) Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1664-9.
- 143) Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91: 780-4.
- 144) Mornos C, Cozma D, Rusinaru D. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *International Journal of Cardiology* 2009; 136: 120–9.
- 145) Schaefer A, Meyer GP, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6(5): 367-75.

- 146) Lee WC, Lin HC, Hou MC. Serum uric acid levels in patients with cirrhosis: a reevaluation. *J Clin Gastroenterology* 1999; 29(3): 261-5.
- 147) Tarek A, Abd-El-Aziz, Abddou M. Evaluation of Cardiac Function in Patients with Liver Cirrhosis. *Intern Med* 2010; 49: 2547-52.
- 148) Nascchitz JE, Slobodin G, Lewis RJ. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart* 2000; 140: 111-20.
- 149) Anderen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H. Decreased left ventricular longitudinal contraction in normotensive and normoalbuminuric patients with Type II diabetes mellitus: a Doppler tissue tracking and strain rate echocardiography study. *Clin Sci (London)* 2003; 105: 59-66.
- 150) Ho E, Brown A, Barrett P. Subclinical anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010; 96: 701-7.
- 151) Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of the left ventricular function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 706-11.
- 152) Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 507-15.