

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ KARDİYOMİYOPATİYE NEDEN OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Burcu (ÇETİN) SEZGİN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN**

**ŞANLIURFA**

**2013**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİROZ KARDİYOMİYOPATİYE NEDEN OLABİLİR Mİ?**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu (ÇETİN) SEZGİN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. TİMUÇİN AYDOĞAN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 12118 Proje numarası ile desteklenmiş

**ŞANLIURFA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, eğitim ve öğretimime büyük katkıda bulunan, örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya, Prof. Dr. Necati Yenice'ye, Prof. Dr. Mehmet Horoz'a, Doç. Dr. Ayşenur Torun'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Uyanikoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Fatih Kurnaz'a, tez çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Timuçin Aydoğan'a, tez aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tugay Ulaş' a ve her daim bize yardımcı olan Uzm. Dr. Haşim Nar'a ve Uzm. Dr. Mehmet Emin Demir'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecinde asistanlığımın her anını benimle birlikte yaşayan ve her zaman yardıma hazır olan değerli dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında hastalarımın EKO'suna büyük bir titizlikle bakan, tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan Doç. Dr. YUSUF SEZEN'e ve emeği geçen tüm kardiyojoloji asistanı arkadaşlarıma; tezimin hazırlık aşamasında destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Nurten AKSOY'a; yazışmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan Murat ALKAN'a ve TEVRAT ZERAY'a ; tüm öğretim üyesi, asistan, hemşire ve personele teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

Her daim yanımda olan ve beni her zaman mutlu eden, bana her daim destek olan biricik eşim Bülent'e ve hayatımıza renk veren biricik oğlum Berkin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Burcu (ÇETİN) SEZGİN

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
TABLO LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	IX
SUMMARY	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Karaciğer Sirozu	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Prevalans	3
2.1.3 Etiyoloji	4
2.1.4 Sınıflama	4
2.1.4.1 Morfolojik	5
2.1.4.2 FONKSİYONEL	5
2.1.4.3 KLİNİK EVREYE GÖRE	5
2.1.4.4 ETİYOLOJİK	5
2.1.5 Patogenez	6
2.1.6 Klinik Bulgular	7
2.1.7 Semptomlar	8
2.1.8 Fizik Bulgular	9
2.1.9 Tanı	11
2.1.10 Prognoz	12
2.1.11 Komplikasyonlar	14
2.2 KARDİYOMİYOPATİ	14
2.2.1. Kardiyomiyopatilerin Etiyolojik Sınıflaması	16
2.2.2. Laboratuvar İncelemeleri	16
2.2.2.1. Elektrokardiyografi	16
2.2.2.2. Ekokardiyografi	17
2.3. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ	17
2.3.1. Patogenez	18
2.3.2. Epidemiyoloji, Doğal Öykü ve Klinik Prezantasyon	22
2.3.2.1.Elektrofizyolojik Değişiklikler	23

2.3.2.2.İnotropik ve Kronotropik Yetersizlik	24
2.3.2.3.Diyastolik Disfonksiyon	24
2.3.2.4.Sistolik Disfonksiyon	25
2.3.3. Prognoz	26
2.4 BNP	28
2.4.1. BNP'nin Etkileri	29
2.5 Troponinler	30
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	34
3.1.1. Hasta Dahil Etme Kriterleri	34
3.1.2. Hasta dışlama kriterleri	34
3.2 .Kan örneklerinin değerlendirilmesi	35
3.3. Ekokardiyografik inceleme	36
3.4.Elektrokardiografi	36
3.5. Laboratuvar testleri ve ölçümler	37
3.5.1 Hormon Analizlerinin Ölçümü	37
3.6. İstatistik	37
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	45

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Kardiyak natriüretik peptitlerin yapısı	28
<b>Şekil 2:</b> Gruplar arası E/A oranlarının karşılaştırılması	40
<b>Şekil 3:</b> Gruplar arası Troponin düzeylerinin karşılaştırması	40
<b>Şekil 4:</b> Gruplar arası pro-BNP düzeylerinin karşılaştırması	41
<b>Şekil 5:</b> Grupların MELD skoru karşılaştırması	41

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru	12
<b>Tablo 2.</b> Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması	15
<b>Tablo 3.</b> Sirotik kardiyomiyopati için önerilen tanı kriterleri ve destekleyici kriterler	22
<b>Tablo 4.</b> Child-Turcotte Pugh skorlama sistemi	35
<b>Tablo 5.</b> Grupların demografik özellikleri	38
<b>Tablo 6.</b> Gruplar arası parametrelerin dağılımı	39

## KISALTMALAR

<b>KC</b>	: Karaciğer
<b>ESM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>TGF-1</b>	: Transforming Growth Faktör Beta 1
<b>PDGF</b>	: Platelet Derived Growth Factor
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Faktör
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>PBS</b>	: Primer Biliyer Siroz
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüs
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transpeptidaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>PHT</b>	: Portal Hipertansiyon
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MELD</b>	: Model for End-Stage Liver Disease
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>DMELD</b>	: MELD skorunun zaman içinde değişmesi
<b>DKM</b>	: Dilate Kardiyomiyopati
<b>HKM</b>	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ISFC</b>	: Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>KY</b>	: Kalp Yetmezliği
<b>SV</b>	: Sol Ventrikül
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozin monofosfat



<b>Gs</b>	: Guanilat siklaz
<b>Gi2alfa</b>	: Guanin nükleotit binding protein
<b>CB1</b>	: Cannabinoid reseptör tip1
<b>CB2</b>	: Cannabinoid reseptör tip2
<b>NO</b>	: Nitrikoksit
<b>n NOS</b>	: Nöronal nitrik oksit sentetaz
<b>NOS I</b>	: Nitrik oksit sentetaz-1
<b>i NOS</b>	: Inducible nitric oxide synthase
<b>NOS2</b>	: Nitrik oksit sentetaz-2
<b>e NOS</b>	: Endothelial nitric oxide synthase
<b>NOS3</b>	: Nitrik oksit sentetaz-3
<b>c GMP</b>	: Cyclic guanosin monophosphate
<b>L-NMMA</b>	: L-NG-Monomethylarginine, Acetate Salt
<b>L-NAME</b>	: L-NG-Nitroarginine Methyl Ester
<b>HO</b>	: Heme Oksijenaz
<b>HO-1</b>	: Heme Oksijenaz-1
<b>HO-2</b>	: Heme Oksijenaz-2
<b>CO</b>	: Karbon monoksit
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>K</b>	: Potasyum
<b>TIPS</b>	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
<b>SNS</b>	: Sempatik sinir sistemi
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>ACE</b>	: Anjiotensin converting enzim
<b>HRS</b>	: Hepatorenal sendrom
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptit
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptit
<b>CNP</b>	: C tipi natriüretik peptit

<b>DNP</b>	: Dendroapsis natriüretik peptit
<b>NT proBNP</b>	: N-terminal pro b-tipi natriüretik peptit
<b>TATTTAT</b>	: (T:Timin A:Adenin)
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>RAAS</b>	: Renin anjiotensin-aldosteron sistemi
<b>cTn</b>	: Kardiyak troponin
<b>cTn-T</b>	: Kardiyak troponin T
<b>cTn-C</b>	: Kardiyak trponin C
<b>CK-MB</b>	: Kreatin kinaz MB
<b>ACC</b>	: American Collage of Cardiology
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>LVDD</b>	: Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>M-mod</b>	: Mitral kardiyak seviyede,venrikül uzun aksına dik
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>Hb</b>	:Hemoglobin
<b>Htc</b>	:Hemotokrit
<b>WBC</b>	:White blood cell
<b>PLT</b>	:Platelet
<b>AKŞ</b>	:Açlık kan şekeri
<b>ALT</b>	:Alanin aminotransferaz
<b>T.Bil</b>	:Total bilirubin
<b>İ.Bil</b>	:İndirekt bilirubin
<b>E</b>	:E dalgası
<b>A</b>	:A dalgası

## ÖZET

### SİROZ KARDİYOMİYOPATİYE NEDEN OLABİLİR Mİ?

**Dr. Burcu SEZGİN**

#### **İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Biz bu çalışmada, kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda kardiyomiyopati ilişkisi olup olmadığını ekokardiyografi yaparak , EKG çekerek ve Troponin I ile Pro-BNP bakarak araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 60 karaciğer sirozu olan hasta ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Sirozlu hastalar kompanse (Grup 1, n= 30), dekompanse (Grup 2, n=30) ve kontrol (Grup 3, n=30) olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm olguların ekokardiyografisi yapılarak E/A oranı, LVDD düzeyleri ve Elektrokardiyografide QT uzaması hesaplandı. Ayrıca venöz kan örneklerinden Pro-BNP ve Troponin düzeyleri kemiluminans yöntemiyle biyokimya otoanalizinde bakıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Grup 2 hastalarının Pro-BNP düzeylerinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek anlamlılık görüldü ( $p<0,001$ ). Grup 1 ie Grup 3 arasında da Pro-BNP açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p=0,006$ ). Grup 1 de QT uzaması Grup 3 göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ( $p=0,011$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız siroz hastalarında Pro-BNP düzeylerinin ve QT uzamasının yüksek olduğunu ve bu parametrelerin sirotik kardiyomiyopatiyi desteklediğini göstermiştir. Gruplar arasında Troponin, LVDD ve E/A oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer sirozu; Kardiyomiyopati; Pro-BNP; Troponin; Natriüretik peptid; QT uzaması.

## ABSTRACT

### CAN CIRRHOSIS CAUSE CARDIOMYOPATHY?

**Burcu SEZGİN, Md**

**Expertise Thesis, Department of Internal Medicine**

**Aim:** We, in this study, researched whether there is between cardiomyopathy and cirrhosis relation in compensated and decompensated cirrhosis patients performing echocardiography, EKG and evaluating Troponin I and Pro-BNP levels.

**Method:** In the study 60 liver cirrhosis patients and 30 healthy volunteer group participated. The participants are divided in 3 groups as compensated (Group 1, n=30), decompensated (Group 2, n=30) cirrhosis patients and healthy control (Group 3, n=30). By performing echocardiography of each cases, E/A ratio, LVDD levels and QT prolongation are calculated. In addition Troponin I and Pro-BNP levels are measured by chemiluminesans method in a biochemistry autoanalyser.

**Findings:** A statistically significant difference is not seen between groups regarding to age and sex ( $p>0,05$ ). Pro-BNP levels of Group 2 patients were statistically higher than those of the other groups ( $p<0,001$ ). Also it was higher in Group 1 than that in Group 3 ( $p=0,006$ ). QT prolongation in Group 1 showed a statistically significant difference comparing to Group 3 ( $p=0,011$ ).

**Result:** Our study showed that Pro-BNP levels and QT prolongation are high in cirrhosis patients and these parameters support cirrhotic cardiomyopathy. Between the groups, Troponin levels, LVDD and E/A ratio were not a significant difference.

**Keywords:** Liver cirrhosis, Cardiomyopathy; Pro-BNP; Troponin; Natriuretic peptide; QT prolongation.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

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

Sirotik kardiyomiyopati patogeneğinde 3 major diagnostik kriter öne sürülmüştür;

1.Yapısal ve fonksiyonel ventrikül anormallikleri,

2.Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında anormal bir ventriküler cevap

3.Kardiak elektriksel anormallikler (2)

Histolojik ve ekokardiyografik çalışmalarda major yapısal ve fonksiyonel olarak sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon bulunmuştur. Sirotik kardiyomiyopatide oluşan hipertofik yapısal değişiklik hipersirkülasyona sekonderdir (3).

Karaciğer sirozunda oluşan asit prognozu belirgin olarak kötüleştirir. (Karaciğer sirozunda asit oluşumu için portal hipertansiyon olmazsa olmaz bir bulgudur. Portal hipertansiyon; porta akıma karşı artan direnç ve genel splanknik arteriyel vazodilatasyona bağlı artan portal venöz akımdır. Kardiyak indeksin artması ve periferik vasküler direncin düşmesinin birleşimine “hiperdinamik sirkülasyon” adı verilmektedir Hepatik sinüzoidlerdeki kan akımına karşı oluşan direnç artışı, geriye yönelik olarak hepatik ve splanknik sirkülasyonda hidrostatik basınçta artışa yol açmaktadır. Bu ise sonuç olarak intersitisyel alanda sıvı filtrasyonunda artışa neden olmaktadır (4).

Ek olarak sistolik disfonksiyon ve kardiyomiyositlerde histolojik hasar meydana gelir. Deneysel çalışmaların sonuçları, tablonun fizyopatolojisinde çeşitli mekanizmaların yer aldığına işaret etmektedir, örn. beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma, transmembranöz akımlarda ve elektromekanik bağdaşımında bozulma, aşırı nitrik asit üretimi ve kannabinoid reseptörlerin aktivasyonu.

Hastalardaki sistolik yetersizlik, farmakolojik ya da fiziksel yüklenme, ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirme ve karaciğer transplantasyonu gibi stres oluşturuvcu prosedürler sırasında açığa çıkarılabilir.

Hastalığın ileri dönemlerindeki böbrek yetmezliği gelişmesinde sistolik disfonksiyonun rol oynadığı yakınlarda gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül dolumundaki gecikmeyi yansıtmaktadır ve kısmen ventrikül hipertrofisi, subendokardiyal ödem ve kollajen yapısında bozulmaya bağlanmıştır. QT aralığı siroz hastalarının yaklaşık yarısında uzamıştır ve beta-blokerler ile normalize edilebilir (1).

Karaciğer transplantasyonundan sonra düzelme beklenir ve bu durum kardiyomyopatinin gerçekten sirotik orijinli olduğu kavramını doğrulamaktadır (5).

Karaciğer transplantasyonu yapılan sirozlu 40 hasta üzerindeki bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonun kaybolduğu, yanı sıra stres esnasında sistolik yanıt ve egzersiz kapasitesinin normalize olduğu bildirilmiştir (5).

Ağır bir kardiyomyopatinin eşlik ettiği durumlarda, kalp transplantasyonu düşünülmektedir (6). Bununla birlikte karaciğer transplantasyonu, şant operasyonları ve TIPSS uygulaması sonrası beklenmeyen kalp yetmezliğine bağlı ölümler bildirilmektedir. Bahsi geçen prosedürlerle kalbin ön-yükü belirgin olarak artmakta ve muhtemelen var olan ancak asemptomatik olan diyastolik disfonksiyon agra ve olmakta ve pulmoner ödem gelişmektedir.

Biz bu çalışmada, kompanse ve dekompanse sirozlu hastalarda kardiyomyopati ilişkisi olup olmadığını ekokardiyografi yaparak, EKG çekerek ve Troponin I ile Pro-BNP bakarak araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Karaciğer Sirozu**

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Sirozun nedenleri sosyo-ekonomik ve kültür farklılıklarına göre değişiklikler gösterir. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol kullanımıdır. Uzakdoğu, Ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise, başlıca neden viral hepatitlerdir (1).

#### **2.1.1 Tanım**

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısında; diffuz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozisi ile karakterize, kronik, çeşitli sosyoekonomik problemler oluşturan, ciddi bir hastalıktır (2). Günümüze kadar fibrozisin irreversibl olduğu bilinmekte iken, yeni yapılan çalışmalara göre belki de KC fibrozisinin reversible olabileceğine ait veriler mevcuttur (3).

#### **2.1.2 Prevalans**

Kronik viral hepatitlerin neden olduğu siroz olgularına ait sağlıklı prevalans verileri vermek zordur. Diğer sebeplere bağlı meydana gelen siroz için prevalans oranları ise şöyledir: Alkolik siroz; 3000/106 (Fransa), alfa1 antitripsin eksikliğine bağlı siroz; 120/106 (İskandinavya), hemokromatoza bağlı siroz; 1000/106, kriptojenik siroz; 700/106, primer biliyer siroz; 90/106, Wilson hastalığı ; 5/106 dır. Genel olarak siroz sıklığı 200-300/105 kişidir. Prevalanstaki coğrafik farklılıklar alkol tüketiminin yaygınlığı ve viral enfeksiyon sıklığına bağlıdır (4).

#### **2.1.3 Etiyoloji**

Ülkemizde en önemli sebep kronik viral hepatit B ve C olup, alkolik ve biliyer hastalıklar da onu izlemektedir. Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venöz çıkış tıkanıklığı da siroz sebebidir. Günümüz koşullarında yapılan tüm klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bir grup hastada sebep ortaya konamamakta ve bu hastalar idiyopatik veya kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır.



## ETİYOLOJİ

- 1- Kronik viral hepatitler (B, C, D)
  - 2- Otoimmün hepatitler
  - 3- Alkol
  - 4- Biliyer hastalklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz
  - 5- Kaltsal metabolik hastalklar: Hemokromatozis, wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, Herediter tirozinemi, herediter fruktoz intolerans, herediter hemorajik telenjektazi, porfiry, abetalipoproteinemi ve byler's hastalığı
  - 6-İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron
  - 7-Venöz obstrüksiyonu: Budd-chiari sendromu ve venooklüzif hastalk
  - 8-Kalp yetmezliği: Kronik sağ kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği
  - 9-İntestinal by-pass cerrahisi: Jejunoileal by-pass, gastroplasti
  - 10-Diğer sebebler: sifilis, sarkoidoz,viral hepatit G, şistozomiazis, diabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite, indian çocukluk sirozu
  - 11-Kriptojenik (idiyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur, bu hastaların önemli bir kısmı post hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir ksmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (5).
- Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (1).

### 2.1.4 Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır.

#### **2.1.4.1 Morfolojik**

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskopik görünümüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre; makronodüler, mikronodüler ve mikst olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır.

**Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:**

**1-Makronodüler siroz:** Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çap 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

**2-Mikronodüler siroz:** Bir cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü, ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

**3-Mikstnodüler siroz:** Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir.

#### **2.1.4.2 FONKSİYONEL**

1-Aktif

2-İnaktif

#### **2.1.4.3 KLİNİK EVREYE GÖRE**

1-Kompanse

2-Dekompanse

#### **2.1.4.4 ETİYOLOJİK**

1-Viral hepatitler

2-Alkol

3-Metabolik hastalıklar: Hemokromatoz, Wilson hastalığı, Alfa-1 Antitripsin eksikliği, Tip4 Glikojenezis, Galaktozemi, Konjenital tirozinozis, Non-alkolik steatohepatit, Kistik fibrozis, Porfiriler, A hipervitaminozu ve intestinal by-pass.

4-Uzamış kolestaz

5-Hepatik venöz akım obstrüksiyonu: Venooklusif hastalık, Budd-Chiari sendromu ve konstriktif perikardit.

6-Bozulmuş immünite (otoimmün hepatit)

7-Toksinler (Metotreksat, amiodaron)

8-Hindistan çocukluk çağı sirozu

9-Olası nedenler: Malnutrisyon, infeksiyon, yenidoğan sifilizi, tüberküloz (Tbc), brusella ve sarkoidoz.

10-Kriptojenik siroz: Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur. İngilterede sıklığı % 5-10 oranındadır. Laboratuvar olanaklarındaki iyileşmeye bağlı olarak, bu hastaların önemli bir kısmı post-hepatik ve otoimmün gruba girmiştir. Bir kısmından ise non-alkolik hepatosteatoz sorumlu olabilir (5). Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ortadoğu ve bu kuşakta yer alan ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (1).

### **2.1.5 Patogenez**

Karaciğer sirozu, birçok hastalığın sebep olduğu karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve fibrozis ile karakterize kronik bir süreçtir. Siroz geliştiğinde, hepatik parankimayı tüm karaciğer içerisinde hepatosellüler rejeneratif nodüllere ayıran fibroz septalar meydana gelir. Fibrozis ve fibroz septa aynı şeyler değildir. Fibrozis basit olarak kollajen ve ilişkili makromoleküllerin birikimidir. Buna karşılık fibroz septa ise fokal doku kayıplarının kompleks bir grup işleminden geçmesi sonucu meydana gelir. Fibroz septalar hasarlı doku artıklar, arterio-venöz shuntlar, fibrozis ve neovaskülarizasyon içeren tamir elementleri ihtiva eder. Fibroz septa alanları venlerin ve sinüzoidlerin tıkanmasına sekonder olarak gelişen iskemi mekanizmalarıyla meydana gelir (6).

Veno-oklüziv hastalıklarda ve mekanik biliyer obstrüksiyonda çok hızlı fibrozis gelişirken, diğer siroz nedenlerinde ise fibrozis gelişimi aylar hatta yıllar alan kronik bir süreçtir (7). Fibrozis en erken, hasarın en çok olduğu karaciğer bölgesinde oluşur(8). Fibrozis başlangıç evrelerinde reversible iken, ilerleyici fibrozis siroza yol açar. Ancak fibrozisin ne zaman irreversible hale geldiği bugün için tam bilinmemektedir. Ancak giderek artan deliller sirozun erken evresinde bile reversible olabileceğini göstermektedir(7).

Karaciğer dokusunda epitel vasküler aralıktan konnektif bir doku stromasıyla ayrılmıştır. Bu mesafeye Disse aralığı denir. Disse aralığında bulunan ekstraselüler matriks

(ESM) karaciğer stromasını oluşturmaktadır. Kollojenler, kollojen olmayan glikoproteinler, matrikse bağlı büyüme faktörleri (growth faktörler), glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ile matriselüler proteinler ESM'de bulunan ve karaciğerin iskeletini oluşturan makromoleküllerdir (9).

Normal karaciğerde, kapsülde büyük damarlar arasında, portal alanda kollajen tip I, III, V ve XI bulunurken subendotelyal alanda tip I ve tip III kollajenleri mevcuttur. Bunların dışında az miktarda kollajen tip VI, tip XIV ve tip XVI dahil diğer kollajen tipleri, glikoproteinler, fibronektin, laminin, tenascin ve Von Willebrand faktör de normal karaciğer dokusunda mevcuttur (9).

Karaciğerde fibrozis başladığında ESM' de kalitatif ve kantitatif önemli değişiklikler görülür. Total kollajen miktarı 3-10 kat artar (9). Tip-I kollajen ile Tip-III' ün birbirlerine olan oranları değişir. Normal karaciğerde Tip-I/Tip-III oranı 1:1 iken sirozda bu oran 4:1 olur (13). Heparan sulfat içeren glikoproteinlerden kondroitin ve dermatan sulfat içeren proteoglikanlara doğru bir kayma olur (9). Böylece normal düşük dansiteli bazal membran benzeri ekstraselüler matriksin yerini yüksek dansiteli intersitisiyel matriks alır (10). Yüksek dansiteli matriks hepatik stellate hücreyi aktive ederek hepatositlerdeki mikrovillusların ve endotelyal fenestrasyonların kaybına yol açar (7).

Sonuç olarak sinüzoidlerden hepatositlere solüt madde transportu bozulur (7) ). Disse aralığında bulunan stellat hücreleri fibrogenezin ana hücreleridir (4). Komşu hepatositlerde hasar olunca ortama salınan Transforming Growth Factor Beta1 (TGF-1), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Epidermal Growth Factor (EGF) ve lipid peroksitler gibi sitokinler stellat hücrelerini aktive eder (4). Aktif stellat hücreleri bir dizi değişikliğe uğrayarak sitokinler, kemotaktik faktörler ve ekstraselüler matriksi yıkan enzimleri salgılar (4). Ayrıca TGF-1, interlökin 1 (IL-1), Tümör nekroz faktörü (TNF), lipid peroksidasyon ürünleri ve alkol metaboliti olan asetaldehit aracılığıyla fibröz matriks üretimini uyarırlar (4). Fibrozis derecesi, hasarın sebebine ve stellat hücreler ile kupfer hücrelerinin, büyüme faktörleri ve sitokinlere yanıt derecelerine bağlıdır (4).

### **2.1.6 Klinik Bulgular**

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır ve siroz geliştikten sonra etiyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur. Kompanse ve dekompanse olarak iki klinik evresi vardır ve bulgular evrelere göre farklılık gösterir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse

evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanınır(11).

### 2.1.7 Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, hafif ve sebebi belli olmayan ateş, iştahsızlık, bulantı, spontan burun veya diş eti kanaması, ciltte ekimozlar, kas krampları, kaşıntı, dispne, libido azalması, empotans, kıllarda azalma ve dağılımında bozukluk, memelerde büyüme (erkeklerde), menstrüasyon değişiklikleri ve ödem görülebilir. Hastalarda gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak GİS kanamaları sıktır. Bu kanamalar başta özefagus varis kanamaları olmak üzere, duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal koagulopati ve hemobilyaya bağlı olabilir (12).

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında çok sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Genellikle hissedilen yorgunluk, halsizlik gün boyunca giderek artar (Depresyonda ise sabah olan yorgunluk, gün içinde giderek azalır). Halsizlik uzun sürelidir ve hastalığın şiddeti arttıkça halsizlik güçsüzlük de artar.

**Bulantı ve kusma:** Sirozlu birçok vakada görülür. Bulantı akut hepatitli hastaların prodromal döneminde dikkat çekicidir, kusma ise özellikle obstrüktif biliyer hastalıklarla ilişkilidir. Aşırı parasetamol alımı takibinde bulantı ve kusma sık görülür. Aşırı alkol alımının da, özellikle sabahlar sıklıkla bu semptomlara neden olduğu unutulmamalıdır (7).

**Kas krampları:** Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece oluşur ve asimetric özelliğindedir. Kas kramplarının asit varlığıyla, düşük ortalama kan basıncıyla ve plazma renin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir(13).

**Protein Enerji Malnütrisyonu:** Kompanse sirozlu hastaların %20'sinde dekompanse hastaların %60'ında protein kalori malnütrisyonu meydana gelir. Oral alım azlığı buna katkıda bulunmaktadır. Nutrisyon durumu prognozla ilişkilidir. Sirozlu hastalarda kilo artışının en sık sebebi vücutta sıvı birikimidir (14).

**İştahsızlık:** Sık görülen bir semptomdur. Özellikle sarılığı olan olgularda daha

belirgindir. Hastalardaki tat ve koku bozukluklar da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir. Ancak vücutta sıvı birikimi (asit, ödem) varsa kilo kaybı tam değerlendirilemeyebilir(12).

**Ateş:** Genellikle asit infeksiyonları ile birlikte dir. Ancak alkolik sirozda yaklaşık %40; postnekrotik sirozda %10 oranında sebepsiz ateş görülür (12). Asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne görülür. Hipoksemi; hepato-pulmoner sendroma veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olabilir.

Alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz hastalarında pulmoner tutulumu sekonder dispne görülür (15).

Portal hipertansiyona bağlı olarak özefagus varis kanamaları başta olmak üzere duodenal ve gastrik ülser, vasküler ektazi, portal hipertansif gastropati, portal kolopati ve hemobiliya gibi gastrointestinal sistem (GİS)kanamaları gelişebilir (11).

**İmpotans ve seksüel disfonksiyon:** Erkek alkolik siroz olgularının yaklaşık %70inde, non-alkolik sirozluların da %25inde impotans vardır. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetmezliğinin derecesiyle korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans, non-alkolik sirozlulardan daha şiddetli özelliktedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişkendir. Kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır (11)

### **2.1.8 Fizik Bulgular**

En sık rastlanılanlar şunlardır: Dudak çevresinde çatlak, dilde atrofi, solukluk, ikter, parotis büyüklüğü, temporal atrofi, ekstremitelere adele atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, testislerde küçülme, erkeklerde jinekomasti, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, siyanoz, ödem, asit, pigmentasyon, splenomegali ve hipotansiyondur.

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

Hepatoselüler yetmezliğe bağlı olarak oluşan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle meydana gelirler.

**Palmar eritem:** Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Avuç içinin ortası genellikle normaldir. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olabilir. Palmar eritemin de östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir.

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

**Çomak parmak:** Genellikle hafif derecede çomaklama vardır. Hipertrofik osteoartropati ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır.

**Dupuytren kontraktürü:** Alkolik sirozla ilgili olan bir bulgudur. Palmar fasianın kalınlaşması ve kısalmasına bağlı olarak parmaklarda fleksiyon deformitesi meydana gelir.

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

**Pigmentasyon ve vitiligo:** PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatoz ve porfiriya kutanea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBSlu olgularda vitiligo da görülebilir.

**Jinekomasti:** Areola altındaki glandüler dokuda büyüme, areolada genişleme ve pigmentasyon vardır.

**Testiküler atrofi:** Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulgularıyla birliktedir. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında daha belirgindir.

**Kanama ve morarma:** Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan diş eti, burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir.

**Glikoz intoleransı:** Sirozlu hastaların %80inde glikoz intoleransı vardır, ama bunların %10-20si gerçek diabettir ve HCV etiyolojili sirozda daha sıktır (16).

**Peptik ülser:** Sirozlu olgularda peptik ülser %11 oranında saptanmıştır.

**Glomerülonefrit:** Sirozu C hepatitine bağlı olanlarda kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir (18).

### 2.1.9 Tanı

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

Hafif ateş, vasküler spider, palmar eritem, açıklanamayan epistaksis ve ayak bileği ödemi durumunda hastalık akla gelmelidir. Karaciğerin başlangıçta sert olarak ele gelmesi ve splenomegali önemli tanısal bulgularıdır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerine ek olarak gerekirse karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulanmalıdır.

En sık laboratuvar bulgusu hafif transaminaz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliğidir. Transaminaz değerlerinde aktif dönemde daha belirgin olmak üzere özellikle ASTde yükselme görülür. Sarılık, ensefalopati, asit, düşük serum albumini ve K vitamini ile düzelmeyen protrombin eksikliği karaciğer yetmezliği sonucunda meydana gelebilir.

Genellikle normokrom normositer anemi ve kanamalar geliştikten sonra da hipokrom mikrositer anemi görülür. Hipersplenizme bağlı olarak lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkabilir (19).

Purpura ve epistaksis düşük trombosit sayısı ve azalmış protrombin düzeylerine bağlı olarak oluşabilir.

Splenomegali ve özefagus varisleri portal hipertansiyon sonucunda gelişir. Endoskopide varis ve portal hipertansif gastropati gibi PHT bulgular saptanabilir (15).

Bilirubin biliyer siroz dışında genellikle normaldir, yükselmesi dekompanse siroz geliştiğini ya da bir komplikasyon olduğunu gösterir (30). Dekompanse siroz hastalar, genellikle asit ve sarılık ile başvururlar. Her yıl kompanse hastaların %10u dekompanse hale geçer (4).



Ultrasonografi (US); karaciğerde nodularite, irregülerite, ekojenitede artma ve atrofi, sirozun başlıca ultrasonografik belirtilerini meydana getirir. İlerlemiş hastalıkta karaciğer küçük, multinodulerdir, asit ve splenomegali saptanabilir. Doppler US’de, portal dolaşım azalabilir (20).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR); erken dönemde morfolojik değişiklikleri yansıtamayabilir. Ancak, karaciğerdeki nodüler lezyonları, loblardaki atrofik ve hipertrofik değişiklikleri saptar ve ilerlemiş dönemde varisleri belirler (21-22). Karaciğer biyopsisi en kesin tanı kriteridir (21).

Ancak, özellikle dekompanse dönemde, portal hipertansiyona bağlı belirtilerin bulunması karaciğer biyopsisi gereğini azaltır. Karaciğer biyopsisi; genellikle US rehberliğinde veya perkütan, transjugular, laparoskopik veya intraoperatif olarak alınır.

### 2.1.10 Prognoz

Prognoz; etiyoloji, klinik (hastalığın tanı konulduğu andaki karaciğer hücre yetmezliği ve komplikasyonların varlığı), laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Genel olarak dekompanse sirozda (asit, sarılık, hematemez olan), tanı konulduktan sonra 3 yıl sağkalm %15 ve 5 yıllık sağkalm %7 ile %10 civarındadır.

Kompanse sirozlu hastaların dekompanseasyon oranı yıllık %10 civarındadır (23). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre Child-Pugh sınıflamasıdır. Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır (tablo-1). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B, C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerinin puanlarının toplanması ile elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır.

**Tablo1:** Modifiye Child-Turcotte-Pugh Skoru

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	yok	1-2	3-4
Asit	yok	hafif	orta
Bilirubin (mg/dl ) *	1-2	2-3	>3
Albumin (gr/dl )	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zaman(uzamış saniye)	1-4	4-6	>6

Grup A=5-6 puan; Grup B=7-9 puan; Grup C=10-15 puan

(\*) Primer biliyer siroz/Primer sklerozan kolanjitteki bilirubin düzeylerindeki düzeltme: < 4 mg/dl ( 1 puan), 4-10 mg/dl (2 puan), >10 mg/dl (3 puan).

Child-Pugh sınıflaması nakil hastalarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir sınıflandırma olmasna rağmen listedeki hastaların sıralanmasında zayıf kalmaktadır (24).Bu nedenle birkaç parametrenin değerlerinin logaritmik transformasyonu ile oluşan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlar kullanılmaktadır (24).

MELD skoru; hastanınINR (nternational normalized), bilirubin ve kreatinin değerlerinin logaritmik formül ile hesaplanması ile ortaya çıkan değerdir. MELD skor:  $9.57 \times \log (\text{kreatinin mg/dl}) + 3.78 \times \log (\text{bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log (\text{INR}) + 6.43$  formülü ile hesaplanmaktadır (25).

Karaciğer nakli, dekompanse karaciğer sirozuna sahip hastalar için tek kesin tedavi olmasına rağmen, karaciğer nakli için sırada bekleyen hasta sayısı potansiyel karaciğer donörlerinin sayısının çok üstündedir. Bunun sonucu olarak, bekleme listesindeyken veya zamanla hastalığın ilerlemesinden dolayı listeden çıkarıldığı için ölen hasta sayısının artmasından dolayı MELD modelini kullanan ülke sayısı gittikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde birden fazla merkezde yapılan araştırmalar, MELD skorlama sisteminin 3 aylık yaşam süresi tahmini yapılması konusunda Child-Pugh skorlama sisteminden daha doğru sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (25).

MELD kullanımının, prognoz tahmini açısından Child-Pugh sisteminden daha iyi bir tahmin ortaya koyduğu görülmüştür (26). MELD'in kullanımı, önemli cerrahi işlemler geçiren sirozlu hastalar için yararlıdır (27).Süreç içerisinde ortaya çıkan sirozla bağlantılı komplikasyonların prognostik bir tahmin belirleyici olarak kullanılmasının yanı sıra, MELD skorunun zaman içerisinde değişmesinin (DMELD), bir sefere mahsus elde edilen MELD skoruna oranla karaciğer nakli bekleyen siroz hastaları için daha doğru hayatta kalma tahmini yapılmasını sağladığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (28).

Donörlerden elde edilen organlar hastalara paylaştırılırken nakilde en yüksek yarar sağlama göz önünde bulundurulmalıdır. Listede olan hastalardan nakil ameliyatı ile elde elden risk ile MELD skoruna göre listede beklemesi arasında risk farkı aynı veya ameliyatta daha fazla ise hasta listede beklemeye devam etmelidir. MELD skoru 15'in altında olan hastalarda nakil ile elde edilen mortalite riski listede bekleme ile elde edilen mortalite riskinden yüksek olması nedeni ile düşük MELD skorlu hastalarda donör havuzunun kullanılması doğru bir yaklaşım değildir. Ayrıca MELD skoru yüksek olan (>30) hastalarda nakil sonrası mortalite oranlarının biraz daha yüksek olduğu da bilinmektedir (29).

### 2.1.11 Komplikasyonlar

Siroz komplikasyonlarının oluşması hastalığın dekompanse safhaya geçtiğini gösterir. Komplikasyon gözleendiği zaman komplikasyonlara sekonder yüksek morbidite ve mortalite oluşur. Bunların çoğu portal hipertansiyona bağılı olarak meydana gelir (30).

#### **Karaciğer sirozunda görülen komplikasyonlar:**

- 1- Özofagus varis kanamaları
- 2- Assit
- 3- Spontan assit enfeksiyonları
- 4- Hepatik ensefalopati
- 5- Hepatoselüler karsinoma
- 6- Hepatorenal sendrom
- 7- Hepatopulmoner sendrom
- 8- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- 9- Enfeksiyonlar
- 10- Endokrin sistem: Hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
- 11- Gastrointestinal sistem (peptik ülser, safra taşları)

## 2.2 KARDİYOMİYOPATİ

Kardiyomiopatiler, en belirgin özelliği kalp kasında doğrudan tutulumun olduğu bir grup bozukluktur. Perikardiyal, hipertansif, konjenital veya valvuler hastalıkların sonucu olarak oluşmadıklarından diğerlerinden farklıdırlar. Her ne kadar kardiyomiyopati tanısı bu etiyolojik faktörlerin dışlanması gerektirse de, kardiyomiyopatinin özellikleri, sıklıkla kesin tanı koymaya yetecek kadar ayırt edicidir (hem klinik hem de hemodinamik olarak) ( 31).

#### **Üç temel fonksiyonel bozukluk tanımlanmıştır:**

- 1) **Dilate kardiyomiyopati (DKM):** En yaygın formudur. Ventrikül dilatasyonu, kontraktıl disfonksiyon ve sık karşılaşılan konjestif kalp yetmezliği sendromları ile karakterizedir.

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

3) **Restriktif kardiyomiyopati (RKM):** Batı ülkelerindeki en nadir formdur, diyastolik dolumun bozulması ve bazı olgularda ventrikülde endokardiyal skarlaşma ile kendini gösterir ( 32 ).

**Tablo 2:** Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması

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

En yaygın kabul gören sınıflandırma, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve ISFC (Uluslararası Kardiyoloji Derneği ve Federasyonu) tarafından yayınlanan sınıflandırmadır ( 33 ).

## 2.2.1. Kardiyomyopatilerin Etiyolojik Sınıflaması

### Dilate kardiyomyopati nedenleri : (34)

1. İdiyopatik

2. İnflamatuar

**Enfeksiyöz:** Viral miyokardit, bakteriel miyokardit, fungal miyokardit, protozoal miyokardit, spiroketal ve riketsiyal miyokardit Non-enfeksiyöz: Otoimmün hastalıklar, peripartum, hipersensitivite reaksiyonları, transplantasyon reaksiyonları

3. Toksik

Alkol, kokain Kemoterapötik ajanlar (Anthracycline, Doxorubicin, Daunorubicin, Adriablastin, 5- Fluorourasil) Elementer bileşikler (Kobalt) Katekolaminler

4. Metabolik

**Nutrisyonel:** B1 vitamin eksiklikleri, selenyum, carnitine, coenzyme Q eksikliği

**Endokrin:** Diabetes mellitus, hiper ve hipotroidi, feokromositoma, akromegali

**Metabolik değişiklikler:** Hyperoxaluria, hyperuricemia

Elektrolit anormallikleri: Hipokalsemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia

5. Familial

**Nöromyopatik:**Progressif müsküler distrofi, Myotonik müsküler distrofi, Friederich ataxisi, Refsum hastalığı Hereditör dilate kardiyomyopati

6. Diğer Sirotik kardiyomyopati

## 2.2.2. Laboratuvar İncelemeleri

DKM'nin potansiyel olarak geri döndürülebilir nedenlerini belirlemek için; serum fosfor (hipofosfatemi), serum kalsiyum (hipokalsemi), serum kreatinin ve üre nitrojen (üremi) seviyelerinin belirlenmesi, tiroid fonksiyon testleri (hipotiroidi ve hipertiroidi) ve demir incelemeleri (hemokromatozis) gibi bir takım biyokimyasal parametreler incelenir. DKM tanısı için yararlı olmasa da, troponin T seviyeleri yükselmiş olması kötü klinik seyrin belirleyicisidir ( 35 ).

### 2.2.2.1. Elektrokardiyografi

Özellikle kalp yetersizliği bulunan vakalarda sinuzal taşikardi, sol atrial ve ventriküler hipertrofi görülebilir. Ventriküler aritmilere atrial fibrilasyon ve sol dal bloğu gibi

intraventriküler ileti bozukluklarına, diffüz nonspesifik ST ve T değişikliklerine rastlanabilir. Yaygın sol ventrikül fibrozu gelişen vakalarda prekordial derivasyonlarda patolojik Q dalgası görülebilir. Ayaktan hasta takibinde saptanan ve ventrikül aritmileri muhtemelen DKM'deki yaygın miyokard hasarının göstergesidir ve ani ölümle ilişkilidir.

### **2.2.2.2. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografinin iki boyutlu ve Doppler formları sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun derecesinin değerlendirilmesinde ve valvüler veya perikardiyal hastalığın ekarte edilmesinde faydalıdır.

Yapısal ve işlevsel anormallik açısından dört kalp odacığının incelenmesine ek olarak, ekokardiyografi, ventrikül boşluğunun boyutlarını ve ventrikül duvar kalınlığının değerlendirilmesine izin verir. Başta sol ventrikül olmak üzere kalp boşluklarının genişlediği görülür. Ventrikül kontraksiyonlarının azaldığı, intra kaviter trombus varlığı, ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü saptanır. Doppler EKO'da mitral ve trikuspid kapak regurjitasyonları görülebilir ( 36 ).

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

### **2.3. SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ**

Kalp debisinde artış ilk kez, elli yıldan uzun bir süre önce sirozlu hastalarda tanımlanmıştır. Daha sonra çeşitli gözlemler, gizli bir kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulunduğunu gösterilmiştir ve bu durum kalp kontraktilesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu sendroma sirotik kardiyomiyopati adı verilmektedir (37).

### 2.3.1. Patogenez

Sirotik kardiyomiyopati patogenezinde 3 major diagnostik kriter öne sürülmüştür;

1.Yapısal ve fonksiyonel ventrikül anormallikleri,

2.Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında anormal bir ventriküler cevap

3.Kardiak elektriksel anormallikler (38).Histolojik ve ekokardiyografik çalışmalarda major yapısal ve fonksiyonel olarak sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon bulunmuştur.Sirotik kardiyomiyopatide oluşan hipertofik yapısal değişiklik hipersirkülasyona sekonderdir.(39).

Karaciğer sirozunda oluşan asit prognozu belirgin olarak kötüleştirir. (Karaciğer sirozunda asit oluşumu için portal hipertansiyon olmazsa olmaz bir bulgudur.

Portal hipertansiyon; portal akıma karşı artan direnç ve genel splanknik arteriyel vazodilatasyona bağlı artan portal venöz akımdır. Kardiyak indeksin artması ve periferik vasküler direncin düşmesinin birleşimine “hiperdinamik sirkülasyon” adı verilmektedir Hepatik sinüzoidlerdeki kan akımına karşı oluşan direnç artışı, geriye yönelik olarak hepatik ve splanknik sirkülasyonda hidrostatik basınçta artışa yol açmaktadır. Bu ise sonuç olarak intersitisyel alanda sıvı filtrasyonunda artışa neden olmaktadır ( 40).

Ek olarak sistolik disfonksiyon ve kardiyomiyositlerde histolojik hasar meydana gelir. Deneysel çalışmaların sonuçları, tablonun fizyopatolojisinde çeşitli mekanizmaların yer aldığına işaret etmektedir, örn. beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma, transmembranöz akımlarda ve elektromekanik bağdaşımında bozulma, aşırı nitrik asit üretimi ve kannabinoid reseptörlerin aktivasyonu. Hastalardaki sistolik yetersizlik, farmakolojik ya da fiziksel yüklenme, ayrıca transjuguler intrahepatik portosistemik şant yerleştirme ve karaciğer transplantasyonu gibi stres oluşturuıcı prosedürler sırasında açığa çıkarılabilir.

Hastalığın ileri dönemlerindeki böbrek yetmezliği gelişmesinde sistolik disfonksiyonun rol oynadığı yakınlarda gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül dolumundaki gecikmeyi yansıtmaktadır ve kısmen ventrikül hipertrofisi, subendokardiyal ödem ve kollajen yapısında bozulmaya bağlanmıştır. QT aralığı siroz hastalarının yaklaşık yarısında uzamıştır ve beta-blokerler ile normalize edilebilir (37).

## **Patogenezde öne sürülen mekanizmalar:**

**Beta adrenerjik reseptör sinyalizasyonu:** Beta adrenerjik reseptör sistemi kardiyak kontraktilitenin ana regülatörlerinden biridir. Beta adrenerjik uyarı sonucunda; membrana bağlı bulunan heterotrimerik G protein aracılığı ile ikincil mesajcı cAMP ekspresyonunun artışı gözlenir. cAMP, sonrasında çeşitli intraselüler proteinlerin fosforilasyonunda rol alan protein kinaz A'yı stimüle eder. L-tip kalsiyum kanalları, Troponin-I, myozin bağlayıcı protein C gibi intraselüler proteinlerin fosforilasyonu sonucu intraselüler kalsiyum akışı olur ve sonuçta kardiyak kontraksiyon oluşur. Çeşitli yöntemlerle siroz geliştirilmiş hayvan modellerinde, beta adrenerjik sinyalizasyon yolağında anormallikler gösterilmiştir.

Sirotik ratlarda G protein alt grupları özellikle G<sub>s</sub> ve G<sub>i2</sub>alfa hem sayı hemde fonksiyon olarak anlamlı derecede azalmıştır. cAMP üretimi de belirgin oranda azalmıştır. Bu azalma kısmen membran G proteinlerinin sayı ve fonksiyonel azalmasına, kısmen de safra asitlerinin toksik etkilerine bağlanabilir ( 41).

**Membran akışkanlığı:** Membran akışkanlığı hücrenin temel fonksiyonlarının idamesinde olmazsa olmazdır. Sirozda kalp, eritrosit, böbrek ve karaciğer hücrelerinin membran akışkanlıkları bozulmuştur. Bundan hücre membranı kolesterol içeriğindeki artış sorumlu tutulmaktadır. Membran akışkanlığının azalmasının; beta adrenerjik reseptör disfonksiyonunda ve dolayısıyla kardiyak kontraktilitenin patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını düşündürür ( 41).

**“Endocannabinoid”ler:** Endojen kannabinoidler; kannabinoid reseptörleri CB1 ve CB2'ye bağlanan ve bu yolla reseptörleri aktive eden endojen bileşiklerdir. Bugüne kadar tanımlanan endojen kannabinoidler; anandamide, 2-arşidoniylgliserol, 2-arşidoniyl-gliseric eter, O-arşidoniyl-etanolamine (virhodamine) ve N-arşidoniyl-dopamin'dir. Anandamide ve CB1 reseptörünün arteriyel hipotansiyon patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Yine anandamide CB1 reseptörü aracılığıyla sirotik ratlarda selektif splanknik vazodilatatör ajan gibi etki göstermektedir. Sirotik ratlarda yapılan bir başka çalışmada da anandamide sol ventrikül papiller kas üzerine ( - ) inotropik etki göstermiştir. Tüm bu verilerle birlikte endojen kannabinoidlerin taşikardi veya volüm yükü gibi artmış stres durumlarında artabileceği de öne sürülmektedir ( 42 ).



**Nitrik oksit:** NO, NO sentaz tarafından L-arjininden sentez edilir ve vazodilatör olarak bilinir. NO sentazın bilinen 3 izoformu mevcuttur (nöronal-nNOS veya NOS1, indüklenbilir -iNOS veya NOS2 ve endotelyal-eNOS veya NOS3). Sirozda inflamatuvar sitokinler artar. Bu sitokin artışı iNOS'u fazla miktarda NO üretme yönünde uyarır.

Sirozik ratlardan elde edilen kardiyak homojenatlarda TNF-alfa, iNOS ve cGMP konsantrasyonları artmış bulunmuştur. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin indüklemesiyle artmış NO'nun myositte cGMP (cAMP de<sub>7</sub> il) konsantrasyonunu artırarak depresan etki gösterdiğini düşündürmektedir. Yine sirotik rat modelleriyle yapılan çalışmalarda ortama eklenen L-NMMA, L-NAME gibi nonspesifik NOS inhibitörleriyle NOS'un inhibisyonu sonucu kimi çalışmada sol ventrikül miyosit kontraktıl yanıtı kimi çalışmada da papiller adele kontraktıl yanıtı anlamlı derecede artmaktadır.

**Karbon monoksit:** Vücutta karbon monoksit üretimi temelde Heme oksijenazın (HO) enzimatik reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. HO'nun; indüklenbilir (HO-1, ısı şok proteini 32 olarak bilinir) ve yapısal (HO-2) olmak üzere 2 izoformu mevcuttur. HO; heme'yi demir, biliverdin ve CO'e okside eder. CO'nun myosit cGMP kontraksiyonunu artırarak myokard depresan etki gösterdiği düşünülmektedir.

**Diğer faktörler:** Patogenezde rol oynadığı öne sürülen diğer faktörlerden bazıları, sirotiklerde kardiyak proteinlerin nitratlanması, safra asitlerinin direkt myokard toksik etkileri, endotoksinlerin direkt toksik etkileri, myosit membranı kalsiyum kanalındaki değişiklikler olarak sayılabilir ( 41-42 ).

### **Vasküler Disfonksiyon:**

**Sistemik Vasküler Direnç ve Kardiyak Disfonksiyon:** İlerlemiş karaciğer hastalığı sistemik vasküler dirençte dikkat çekici değişiklikler ile ilişkilidir. Splanknik arteriyel vazodilatasyon gözlenmekte ve buna nitroprussid ya da izoproterenole verilen kontraktıl yanıtta azalma ve miyositlerin kalsiyum sinyalleşmesinde bozulma eşlik etmektedir. Bu durum, portal sistemdeki vasküler değişikliklerin ve portosistemik şant oluşmasının, parenkimal karaciğer hastalığından en azından kısmen bağımsız olarak, sirotik kardiyomiyopatiye yol açtığını göstermektedir (43-44) Sinüzoidal portal hipertansiyon, bunun aksine, kan akımına karşı hepatik sinüzoidal dirençte artış ile karakterizedir. Bu tablonun hem doku yapısında fibrotik bozulmaya bağlı bir sabit bileşeni, hem de hepatik yıldız hücrelerin ve hepatik sinüzoidlerdeki miyofibroblastların kontraktılitesindeki

değişikliklere bağlı bir dinamik bileşeni vardır (45). Bu hücreler bir dizi vazoaktif mediyatöre karşı duyarlıdır; örneğin, endotelinler, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO). Sirozlu olgularda sinüzoidal NO üretimi, kaveolin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak bozulmuştur (46-47).

Tersine, özellikle splanknik yatakta olmak üzere, periferik arteriyel dolaşımında NO artışı söz konusudur ve vazodilatasyona neden olur. Sirozda görülen splanknik arteriyel vazodilatasyonda rol alan diğer mediyatörler arasında karbon monoksit (CO) ve endojen kannabinoidler bulunmaktadır (48-49).

Sirozlu hastalarda istirahat halinde iken gözlenen hiperdinamik durum, bu nedenle, splanknik arteriyel vazodilatasyona karşı başlangıçta verilen, uygun bir yanıtın göstergesidir (49-50).

**Volüm ekspansiyonu:** Sirozlu hastalarda kan hacminde genişleme, assit oluşumundan önce gerçekleşir. Hepatik dekompanasyon progrese olurken, genişlemiş olan bu kan hacmi yeni bir dağılım gösterir; merkezi dolaşımında göreceli bir azalma ve splanknik yatakta fazlalık ortaya çıkar ( 51 ). Dahası, kan hacmindeki mutlak artışa karşın, sodyum (Na<sup>+</sup>) ve su tutucu yolaklarda göze çarpan bir aktivasyon söz konusudur ve siroz kötüleştikçe daha da bariz hale gelir. Bu olayların temel nedeni, progresif arteriyel vazodilatasyon varlığı ve bir tarafta kan hacmi, diğer tarafta ise bu hacmin kaplamak zorunda olduğu yer arasındaki dengesizliktir.

**Arteriyel Kompliyans:** Periferik arteriyel vazodilatasyon ve arteriyel kompliyans yakın bir ilişki içindedir. Sirozun progrese olmasıyla birlikte, damar duvarlarında incelmeye oluşur ve total vasküler duvar alanı azalır ( 52). Aynı zamanda vasküler tonus da azalır; bunun muhtemel nedenleri, düz kas kütlelerinde aşırı NO üretimine ya da endotel fonksiyonunda bozulmaya bağlı azalma ve yanı sıra ekstraselüler matriks dönüşümündeki (turnover) bozukluklardır (53).

Sirozdaki vasküler yeniden şekillenmenin ve arteriyel kompliyansa bozulmanın bir nedeni olarak, aynı zamanda kondüksiyon kapasitesi büyük, kalsiyum-aktivasyonlu potasyum (K<sup>+</sup>) kanalı alt-birimlerinin ekspresyonundaki artış da gösterilmiştir (48).

**Tablo 3: Sirotik kardiyomyopati için önerilen ve tanı kriterleri ve destekleyici kriterler(49)**

<b>Çalışma grubunun önerdiği sirotik kardiyomyopati tanımı</b> Sirotik hastalarda kardiyak disfonksiyon; bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur.
<b>Tanı kriterleri</b>
<b>Sistolik disfonksiyon</b> Egzersiz volüm değişiklikleri veya farmakolojik uyarana karşı yetersiz kardiyak debi artışı İstirahat ejeksiyon fraksiyonunun <% 55 olması
<b>Diyastolik disfonksiyon</b> E/A < 1.0 ( yaşa göre düzeltilmiş) Uzamış deselerasyon zamanı (> 200ms) Uzamış izovolumetrik relaksasyon zamanı(>80ms)
<b>Destekleyici kriterler</b> Elektrofizyolojik anormallikler Anormal kronotropik yanıt Elektromekanik uncoupling/dissenkroni Uzamış QTc intervali Genişlemiş sol atriyum Artmış myokardiyal kitle Artmış BNP ve pro-BNP Artmış troponin I

### 2.3.2. Epidemiyoloji, Doğal Öykü ve Klinik Prezantasyon

İstirahat halinde iken kalp fonksiyonları normale yakın olduğundan tanı konulması zordur. Hastaların çoğunluğunda tanı, sirozun klinik dekompanseasyon fazları sırasında konulmaktadır ve hastalar bu dönemlerde diyastolik kalp yetmezliği ve/veya yüksek debili kalp yetmezliğiyle karşımıza çıkarlar (55). Tablo iyi tolere edilmektedir ve aylar ile yıllar boyu asemptomatik kalır. Semptomlar çok sayıda olguda, altta yatan hastalığa ait olan semptomlardan kolayca ayırt edilemez. Sirozdaki arteriyel kompliyans artışı, mutlak bir hacim yüklenmesine karşın, fonksiyonel bir hipovolemiye yol açar (art-yükte azalma).

Sirotik kardiyomyopatiadaki küntleşmiş kardiyak yanıt, efektif dolaşım hacminde arteriyel vazodilatasyon nedeniyle ortaya çıkan azalmaya karşı koymakta yetersiz kalır. Bunun aksine, splanknik arteriyel vazodilatasyon ventrikülün boşalmasına neden olur ve ventriküler yetersizlik varlığını maskeleyebilir. Kardiyak yanıtın küntleşmesine aynı zamanda, otonom disfonksiyon ve hacim ve baroreseptör reflekslerindeki bozulma da katkıda

bulunabilir. Fonksiyonel hipovoleminin fizyolojik serum infüzyonuyla hızla düzeltilmesi, kalp debisinde hızlı bir düşmeye yol açmıştır (56).

Transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) ya da karaciğer transplantasyonundan sonra venöz dönüşte görülen hızlı artışı izleyen kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişimidir (57). Splanknik arteriyel vazodilatasyon tarafından desteklenen ve daha sonrasında progresif hepatik dekompansemanın yol açtığı kalp yükünde azalma tablosu, kalp yetmezliğini maskeleyebilir. Ekokardiyografi sıklıkla, dekompanse sirozlu hastaların normal kalp fonksiyonlarına sahip olduklarını göstermektedir.

### **2.3.2.1. Elektrofizyolojik Değişiklikler**

Sirozda çok sayıda elektriksel anormallik belirlenmiştir (QT aralığı anormallikleri, elektriksel ve mekanik uyumsuzluk, kronotropik yetersizlik). Bunların gelişimi, otonom disfonksiyon (sempatik sinir sisteminde [SNS] defektler ve vagalbozukluk), şiddetli portal hipertansiyon ve karaciğer disfonksiyonu, sitokinler ve endotoksinler ile bağıntılı gibi görünmektedir (58-59). Bu elektriksel anormallikler sirozun nedeninden bağımsızdır.

#### **QT Aralığında Uzama**

QT aralığında uzamanın ventriküler taşiaritmi riskini arttırdığı iyi bilinmektedir. QT aralığında uzama ( $>0.44$  sn), sirozlu olgularda portal basınçta küçük artışlar olduğunda bile anlamlıdır. (60). Hem  $K^+$  kanalı anormalliklerine bağlı olarak kardiyomyositlerin repolarizasyonunda gecikme, hem de sempatoadrenerjik hiperaktivite QT aralığı uzamasına katkıda bulunabilir (58-61). QT aralığı, karaciğer transplantasyonundan sonra olguların yalnızca %50'sinde düzelir (42). Bazı yazarlara göre QT aralığı uzaması, sirotik kardiyomyopati riski taşıyan siroz hastalarının tanımlanmasında yardımcı, önemli bir bulgu olabilir (62).

#### **Elektriksel ve Mekanik Uyumsuzluk (senkron bozukluğu)**

Varis kanaması sırasında vazopressin ile tedavi edilen hastalarda ya da plazma değişimi yapılırken, ventriküler aritmilere bağlı bazı ani ölüm olguları bildirilmiştir (63).

Eksitasyon-kontraksiyon bağlaşımında bozukluklar aynı zamanda, QT aralığı uzaması olan sirotik hastalarda da gözlenmiştir ve ventriküler kardiyomiyositlerdeki defektif K<sup>+</sup> kanal fonksiyonlarına bağlanabilir (64). Özellikle varis kanaması ve kan transfüzyonundansonra, intraselüler kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ve ekstraselüler potasyumdaki (K<sup>+</sup>) değişikliklerin elektromekanik uyumsuzluktaki aracı rolleri henüz daha aydınlatılmayı beklemektedir.

### **2.3.2.2.İnotropik ve Kronotropik Yetersizlik**

Assiti olmayan sirotik olgularda yapılan bir çalışmada Na<sup>+</sup> yüklemesi, istirahat halindeki hemodinamik parametrelerin göreceli olarak normal olmasına karşın, sistol sonu hacimde artışa yol açmıştır ( 65). Assit gelişmesinden sonra, hem ön-yük (arteriyel vazodilatasyon) hem de art-yükte (venöz dönüş) azalmaya karşın, kontraktıl disfonksiyon belirtileri daha belirginleşmiştir ( 65 ). Gerek hipertansif gerekse normotansif kompanse siroz olguları, kardiyak indekste azalma ve sistemik vasküler dirençte artış gösterirler (66). Sirotik olguların kalplerinde, egzersiz, ilaç infüzyonu ya dapostür değişikliği uygulamasıyla yapılan uygun bir stimülasyondan sonra, kalp hızı ya da sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırma yetisi küntleşir (67). Sirotik olgularda atriyal natriüretik faktör infüzyonunun, kalp hızındaki artışa rağmen, vuru hacmi ve kardiyak indekste azalma birçok çalışma ile gösterilmiştir (68)

Egzersize verilen kardiyak yanıtta azalmanın başka bir nedeni, maksimal kalp hızında düşme olmasıdır. Bu durum azalmış kalp debisi yanıtıyla yakın bir korelasyon içindedir. Kardiyovasküler refleks regülasyonunda bozulma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna karşı duyarlıkta azalmanın, gözlenen kronotropik yetersizliğe katkıda bulunabileceği hipotezi ileri sürülmüştür (69).

### **2.3.2.3.Diyastolik Disfonksiyon**

Sirozda diyastolik disfonksiyon ilk kez 1997’de bildirilmiştir (70). Safra kanalı bağlanmış sıçanlarda, hiperdinamik sendrom gelişimiyle birlikte sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkmaktadır; bu durum kolajen içeriğinde artış ve ventrikül katılığında (stiffness) artışla ilişkilidir (71) . Uzun, yavaş, ya da tam olmayan bir ventrikül gevşemesini indükler. Diyastolik disfonksiyon aynı zamanda, nonsirotik portal hipertansiyonda ve assiti olan ama kalp hipertrofisi bulunmayan hastalarda da bildirilmiştir (72).

Diyastolik disfonksiyon aynı zamanda, miyokard relaksasyonunda bozulma sonucunda da ortaya çıkabilir. Bu durum,  $Ca^{2+}$ 'un troponinden giriş-çıkış(on-off) hızına ve  $Ca^{2+}$ 'un  $Ca^{2+}$  adenozin trifosfataz pompası ya da  $Na^{+}/Ca^{2+}$  değiştiricisi yoluyla sarkoplazmik retikuluma geri dönüş hızına bağlıdır. Sirozlu hastalar parasentezden sonra, diyastolik disfonksiyonda bir düzelme gösterirler; bu düzelme erken/geç diyastolik dolum oranında (E/A oranı) artış ve yavaşlama (deselerasyon) süresinde azalma ile ortaya konulmuştur (70). Klinik olarak, daha kalın bir ventrikülü ve daha şiddetli bir diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde, karaciğer transplantasyonundan sonra kalp yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir (73). Diyastolik disfonksiyon, karaciğer transplantasyonundan 6 ile 12 ay sonra normale dönme eğilimindedir (74).

#### **2.3.2.4.Sistolik Disfonksiyon**

Siroz konusundaki çok sayıda hayvan ve insan çalışmasında, sistolik fonksiyonun istirahat halinde iken normal görünümde ya da hatta artmış bile olduğu, ancak stres, egzersiz, ya da diğer uyarı formlarından sonra bozulma gösterdiğine yönelik kanıtlar bulunmuştur ( 60 ).Sirotik hastalardaki çeşitli çalışmalarda, ön-yük ya da kalp hızında farmakolojik ya da egzersiz-indüksiyonlu artıştan sonra, inotropik ve kronotropik yetersizlik ile birlikte kardiyak yanıtta azalma olduğu gösterilmiştir (62-67).Gerçekte, artış beklentisinin aksine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değişmemiştir. Sistolik disfonksiyon, istirahatte ve egzersizden sonra sistolik zaman aralıkları ölçülerek (eř zamanlı elektrokardiyografi, karotis arter nabzı ve fonokardiyografi traselerinden alınan), ventriküler kontraktıl performansın incelenmesi yoluyla değerlendirilmiştir (63).Bu sirotik hastalarda, elektromekanik gecikme ve pre-ejeksiyon periyodu gibi elektromekanik bağlaşım parametrelerinin etkisi sonucunda sistolik zaman aralıklarında uzama nedeniyle, total elektromekanik sistol uzamıştı ve muhtemelen adrenerjik sisteme verilen yanıtta azalmaya bağlanmıştır (63).

Sistolik disfonksiyon, karaciğer yetmezliği ilerledikçe ağırlaşmaktadır. Assitvarlığı sistolik disfonksiyonu etkilemez ve disfonksiyon terapötik parasentez tarafından da etkilenmez (70). Sistolik disfonksiyonun art-yük, ön-yük ve diyastolik disfonksiyondan etkilenebileceği öne sürülmüştür, ancak miyokard rezervinde azalma ve oksijen ekstraksiyonunda bozulma (muhtemelen lokal dengesiz NO üretimi ve fonksiyonu nedeniyle), esas faktörler olarak ortaya çıkmıştır (62).

### 2.3.3. Prognoz

Sirozlu hasta, hastalığın ağır seyrettiği bir hastadır ve karaciğer transplantasyonu yapılmaz ise kötü bir prognoza sahiptir. Siroz bir taraftan kanser, kanama ya da enfeksiyon riskini arttırırken, ilave tablolar bu gibi hastalarda zaten kötü olan prognozu daha da kötüleştirebilir. Sirozda kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya sıklıkla tanı konulamaz, ancak bu bozulma, özellikle akut dekompanse siroz zemininde, ölüm riskinde artışa neden olur; bu tablolarda kalp debisini arttırma yetisinin eksikliği, olumsuz sonuçlanımların ortaya çıkmasına muhtemelen katkıda bulunmaktadır (63) . Kalp debisindeki yetersizlik, renal perfüzyonda da azalmaya neden olarak, hepatorenal sendrom gelişmesine katkıda bulunabilir (75).

Kardiyak kontraktiletiyi arttırmaya çalışan, ama aynı zamanda renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu yoluyla böbreklerde sodyum ve su retansiyonunu stimüle eden sempatik aktivasyon da bu tablonun lehine çalışır (76). Hızlı bir hemodinamik değişiklik olduğunda (örn. TIPS ya da karaciğer transplantasyonundan sonra), artan dolum basıncı konjestif kalp yetmezliği gelişmesini sağlayabilir. Bu hem zaten var olan ancak açığa çıkarılmamış durumdaki ve ventrikül basıncını yükselterek sol atriyum dilatasyonu lehine çalışan diyastolik relaksasyon bozukluğuna, hem de kalp hızının azalmasına ve miyokard kontraktilesindeki intrinsik bozulmalara bağlıdır. Ortaya çıkan kardiyak fonksiyon küntleşmesi efektif dolaşım hacminde azalmaya neden olur, bu ise sodyum retansiyonunun daha bir artmasına yol açar. Bu nedenle, diüretikler özellikle aldosteron-blokerleri ile sodyum atılımının arttırılması ile fonksiyonlarda düzelleme sağlar (77).

Sirozlu hastalarda portal hipertansiyonu düşürmek ve gastroözofajiyal varis kanamasını önlemek amacıyla beta-adrenerjik blokerler sıklıkla kullanılmaktadır. Beta blokerler aynı zamanda, hem QT aralığı uzama süresini kısaltarak hem de beta adrenoseptör yoğunluğunun azalmasına karşı koyarak, kardiyak kontraksiyon ve fonksiyonlarda da düzelleme sağlarlar (78).

Büyük bir kan hacminin hızla splanknik alandan kalbe kayması nedeniyle, refrakter assit ve gastroözofajiyal varis kanaması tedavisi için kullanılan

TİPS, sirozlu hastalarda, özellikle de kardiyak diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda (E/A oranı  $\leq 1$ ), kardiyak fonksiyonlarda sıklıkla ağırlaşmaya neden olmaktadır (79).

Karaciğer transplantasyonu da kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (hastaların yaklaşık %25'inde) ve cerrahi sırasında kalp fonksiyonları anormal olan hastalarda post-operatif pulmoner ödem riski daha yüksektir (60-80)

Karaciğer transplantasyonundan sonra düzelme beklenir ve bu durum kardiyomyopatinin gerçekten sirotik orijinli olduğu kavramını doğrulamaktadır (74). Karaciğer transplantasyonu yapılan sirozlu 40 hasta üzerindeki bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyonun kaybolduğu, yanı sıra stres esnasında sistolik yanıt ve egzersiz kapasitesinin normalize olduğu bildirilmiştir (74)

Ağır bir kardiyomyopatinin eşlik ettiği durumlarda, kalp transplantasyonu düşünülmektedir (81).

Sirotik kardiyomyopatide kalp kontraktilesindeki bozulma, alkolik kalp kası hastalığında görülenden farklıdır. Belirgin fizyopatolojik mekanizmalar arasında, beta-adrenerjik reseptör sinyal transdüksiyonunda azalma ve kalpteki elektromekanik bağdaşımında defektlerin bulunması yer alır. Sirotik kalp, yüksek debili bir yetmezlikle aşırı yüklenebilir ve aynı zamanda diyastolik disfonksiyon ile hiperdinamik olabilir; bu durumda yüklenme, gizli bir konjestif kalp yetmezliğini açığa çıkarabilir. Bu tablo için spesifik bir tedavi önerilememektedir ve sirotik kardiyomyopati hastalarında tedavi konjestif kalp yetmezliğine yönelik olmalı ve diüretiklerle konvansiyonel pulmoner staz tedavisini içermelidir. ACE inhibitörleri gibi vazodilatörler, sistemik vazodilatasyon durumunun daha da ilerlemesi riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Aldosteron antagonistleri, sol ventrikül dilatasyonu ve duvar kalınlığında azalma ve diyastolik fonksiyonda düzelme şeklinde yararlı etkiler gösterebilirler. Kardiyak glikozitlerin, sirotik kardiyomyopatide kalp kontraktilesinde düzelme sağlamadığı görülmektedir. Portal basıncı düşürücü etkilerine ek olarak, beta blokerler hiperdinamik yükü azaltabilir ve uzamış QT aralığında düzelme sağlayabilir, ancak bunların aynı zamanda kontraktil disfonksiyon, elektromekanik anormallikler ve mortalite üzerinde de iyileşme sağlayıp sağlamadıkları gelecekteki araştırmalarda açığa çıkarılması gereken noktalar.

Bunlara ek olarak, sirotik kardiyomyopatinin HRS gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. Son olarak, karaciğer transplantasyonu kalpteki fonksiyon bozukluğunda büyük oranda düzelme sağlamaktadır (37).

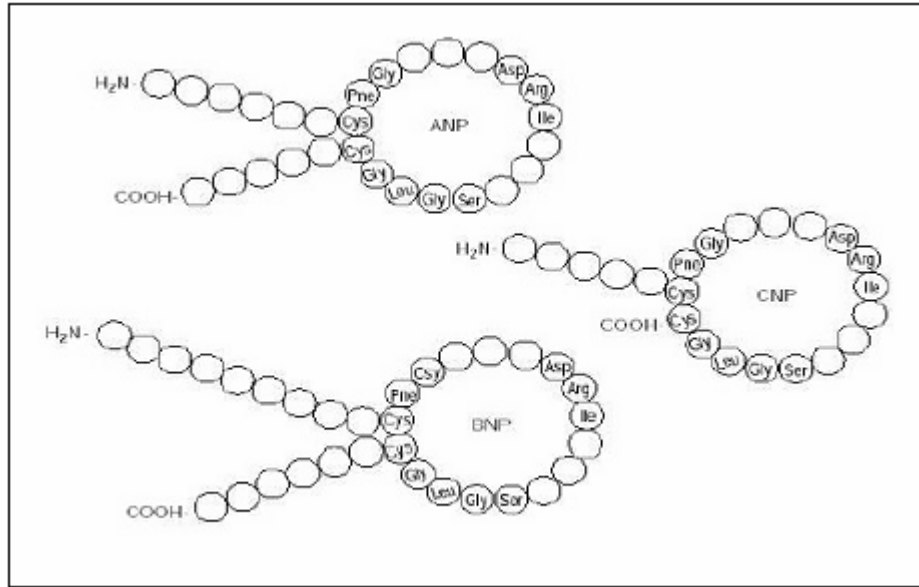


## 2.4 BNP

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesine ve sıvı volumünü regüle eden bir hormon sınıfıdır. BNP; diğer üyeleri ANP, CNP ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) olan natriüretik peptidler ailesine mensuptur (82). Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olabileceği fikri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriüretik olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (83).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde atriyal miyositlerde endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (84).

İlk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmesi sebebiyle brain (beyin) natriüretik peptid adı verilmiştir (85). Oysa takip eden araştırmalarda BNP'nin kardiyak kökenli olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda miyokard da bulunduğu ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (86). Natriüretik peptid ailesinin yapısı Şekil-1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1:** Kardiyak natriüretik peptitlerin yapısı. (ANP= Atriyal natriüretik peptit, BNP= Beyin Natriüretik Peptidi, CNP= C tipi natriüretik peptit)

BNP bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aminoasid halka yapısını içeren 32 aminoasidlik bir polipeptiddir (87). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır (87,88).

BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve NT pro-BNP'ye parçalanır (89). BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit geriliminin olmasıdır (90). Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T:timin, A:adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (91,92).

#### **2.4.1. BNP'nin Etkileri**

BNP diürez, natriürez, hipotansiyon ve düz kas gevşemesini sağlar. Guanilat siklaz yolu ile hücre içinde ikincil mesajcı olan cGMP (siklik guanil monofosfat) üretimini uyararak etkilerini gösterir. Natriüretik peptid reseptörleri BNP yıkımında da görev alır. Bunu glomerul apparatusunda proksimal renal tübülü etkileyerek yapar. Renin, aldosteron sekresyonunu inhibe eder. Böbrek kan akımı ve ritmini değiştirerek intraglomeruler hidrostatik basınç değişiklikleri yapmaksızın natriüretik ve böylece diüretik etki yapar (93). Diüretiklerden farklı olarak glomerüler filtrasyon oranını azaltmaz ve hiponatremiye neden olmaz (94). Böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkisi vardır. BNP regülasyonu otonomik sinir sistemindeki vertebral ganglionlarda bulunan BNP reseptörlerince sağlanır (95).

BNP miyokard orta tabakasında bulunan damar endotelial hücrelerinde, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımını engelleyerek myokardial proliferasyon ve fibrozisi inhibe edip trombozisi önler. Epikardial damarları dilate eder. Akut MI'nın ilk birkaç saati içinde hem BNP hem de NT pro-BNP konsantrasyonları, referans değerlerin 100 kat üzerine çıkmaktadır (96,97). KKY gibi vasküler tonusun arttığı durumlarda ise natriüretik peptidlerin sistemik damardirencini ve doluş basıncını azaltıcı etkilerinin ön plana çıktığı gösterilmiştir (95, 97).

BNP sadece KKY’de değil renal yetmezlik, asit ile birlikte karaciğer sirozu, primer aldosteronizm, BNP yapımına neden olan tümörler gibidurumlarda da artabilir (98).

## 2.5 Troponinler

Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Akut dekompanse kalp yetmezlikli olguların yaklaşık üçte birinde en önemli neden iskemidir. Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder. Miyosit hasarındaki başlıca faktörler aşırı sempatik aktivite, reninanjyotensin- aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu, anormal miyosit kalsiyum yükü, inflamatuvar sitokinler, nitrik oksit, oksidatif ve mekanik streştir. Şiddetli KY’nde akut koroner sendroma bağlı miyokard iskemisi kanıtı bulunmasada hastalardaki kalp yetmezliği dekompanse atakları sırasında kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. KY’nde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış da eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesi kabul edilir (40). Akut dekompanse KY’nin her atağında miyokard fonksiyonu daha da bozulduğu için özellikle troponinleri artış gösteren hastalarda prognoz daha kötüye gider. Troponin pozitif olgularda iskemik kalp yetmezliğine bağlı mortalite %8.4 iken, iskemik olmayanlarda % 7.4’tür. Troponin negatif olgularda ise mortalite oranları sırasıyla iskemik olanlarda %2.8 ve iskemik olmayanlarda %2.6’dır (99-100). Kardiyak troponinler (cTn) miyokard hasarının oldukça duyarlı ve özgül göstergeleridir. Akut koroner sendromda, artmış cTn düzeyleri hem prognoz hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle, acil serviste ve yoğun bakım ünitelerinde akut koroner sendromun ayırıcı tanısında sıklıkla cTn düzeyi ölçümlerinden yararlanılmaktadır. Ancak, cTn yüksekliğinin akut koroner sendrom dışında diğer bazı klinik durumlarla da ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyak troponinler (cTn) aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan ve cTn-T, cT-I ve c-Tn-C olmak üzere 3 alt formu bulunan düzenleyici proteinlerdir. Bu proteinlerin dokuya özgül birçok izoformu bulunmaktadır. cTn-C’ nin düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğü yoktur. Oysa cTn-T ve I farklı genlerce kodlandıkları için iskelet kasındaki troponinlerden tamamıyla farklıdır. Renal disfonksiyonlu hasta grubu dışında cTn-T ve I’ in özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir ve miyokard hasarı için oldukça yüksektir. Bu proteinler miyositte, sitozolik havuzda ve kontraktıl aparatusta bulunmaktadır (101).

Sitozolik havuzda bulunan cTn miktarı kreatin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) izoenziminin miktarı ile aynıdır; ancak, kontraktil aparatusta da önemli miktarda cTn bulunması nedeniyle, miyokardın gramı başına cTn miktarı CK-MB miktarınının 13-15 katıdır. Bu durum, erken dönemde c-Tn duyarlılığının CK-MB' den daha fazla olmasını ve 1 gram altındaki miyokard doku hasarında (iskemi, infarkt, travma, toksik hasar veya inflamasyon nedeniyle), periferik kanda CK-MB düzeyleri normalden dahi cTn' nin neden yüksek bulunduğunu açıklar(102-103).

Bu nedenle, hem ACC (American Collage of Cardiology) hem de ESC (European Society of Cardiology) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında tercih edilecek biyokimyasal belirteç olarak önerilmektedir(104-105).

Sağlıklı bir kişide periferik kanda cTn düşük düzeylerde; ancak, miyosit hasarı durumunda, erken dönemde sitozolik havuzdan, geç dönemde ise kontraktil aparatustan periferik kana salınma nedeniyle ölçülebilen düzeylere erişmektedir. Akut miyokard hasarı sonrası 2-4 saat içinde kan düzeyleri yükselmekte, 24 saatte zirveye ulaşmakta, sonrasında yaklaşık 2-3 hafta kadar kan cTn düzeyleri yüksek seyretmektedir. CK-MB düzeyinden farklı olarak uzun süreli yüksekliğinin nedeni, cTn' nin geç dönemde kontraktil aparatustan salınımının devam etmesidir.

### **Troponin ölçümü**

Troponine özgü antikorlar kullanılarak kanda cTn düzeyleri belirlenebilmektedir. Kardiyak troponin-T için tek bir ölçüm kiti bulunurken, cTn-I için birden fazla ölçüm kiti vardır ve her bir antikor farklı epitop ve fragmanları içermektedir. Bu nedenle, ölçümler arasında standardizasyon sağlanamamıştır. Farklı ölçü m kitlerine ait cTn-I sınır (cut-off) değerleri değişmektedir. Ek olarak, cTn' lerin bazen kompleks halde salınmaları (cTn-T, I ve C kompleksi şeklinde) ölçümlerde farklı sonuçların elde edilmesine neden olmaktadır; çünkü, ölçümlerde kullanılan farklı antikorlardan bir kısmı kompleks içindeki cTn formunu tanıyamamaktadır. Bu durum, cTn-I ölçümünde standardizasyon oluşmamasına neden olmaktadır(106).Bu nedenle, cTn-T için ölçülebilme sınırı ve yüksek kabul edilen sınır belli iken (sırasıyla  $\geq 0.04 \mu g/l$  ve  $\geq 0.1 \mu g/l$ ), cTn-I için bilinmemektedir (107). Bundan dolayı, cTn-I için kabul edilen sınır değer, her kit için farklı olabilecek şekilde %99 percentilin üzerinde olmasıdır. Ancak, bu durum istenmeyen yalancı cTn-I pozitifliklerine neden olmaktadır (108).

Hem cTn-T hem de cTn-I için yatak başı yapılabilen ölçümler vardır. Ancak, bunlar hızlı sonuç verse de, pahalı olması ve analitik zorluklar nedeniyle yaygın şekilde kullanılmamaktadır. Normal şartlarda laboratuvarda cTn ölçümü yaklaşık 25-45 dakika sürmektedir; Ölçümün 60 dakikayı aşması durumunda yatak başı cTn ölçümü tercih edilebileceği bildirilmektedir (109).

### **Akut koroner sendrom dışında, troponin yüksekliği ile seyreden klinik durumlar**

- Kalp yetersizliği (akut ve kronik)
- Aort diseksiyonu, aort kapak hastalıkları veya hipertrofik kardiyomiyopati
- Kardiyak kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, pacing, endomiyokardiyal biyopsi
- Miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar hastalıklar
- Hipertansif kriz
- Taşiaritmi ve bradiaritmiler
- Pulmoner embolizm veya ciddi pulmoner hastalık
- Hipotroidizm
- Takatsubo sendromu
- Akut nörolojik olaylar (inme ve kanama, vb.)
- Kronik veya akut renal yetersizlik
- İnfiltratif hastalıklar (hemokromatozis, amiloidozis, vb.)
- İlaç toksisitesi (adriamisin, 5-florourasil, yılan zehiri, vb.)
- Rabdomiyoliz
- Vücudun %30'undan fazlasını kapsayan yanık
- Ciddi genel durum bozukluğu (sepsis, solunum yetersizliği, vb)

### **Kardiyak troponin yüksekliği ile seyreden akut koroner sendrom dışı klinik durumlar**

Her ne kadar cTn yüksekliği koroner iskeminin önemli bir göstergesi olsa da, başka klinik durumlarda da yükselebileceği göz önünde bulundurulmalı ve her zaman koroner iskemi lehine yorumlanmamalıdır. Yapılan bir çalışmada, toplumda cTn-T düzeyi yüksekliği ( $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$ ) %0.7 oranında bulunmuş ve bunun sol ventrikül disfonksiyonu, diyabetes

mellitus, sol ventrikül hipertrofisi ve orta düzeyde renal yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir(110).

Yalnızca sağlıklı bireylerde değil, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran veya hastaneye yatırılan hastalarda cTn düzeylerinin yüksek olabilebileceği bilinmektedir(111). Arch Intern Med 2007;167:276-81.yaptığı bir çalışmada, 10 aylık bir dönem içinde hastaneye çeşitli nedenlerle başvuran hastaların tümünde cTn-T düzeyi ölçülmüş ve cTn-T düzeyinin >0.1 µg/l olduğu 635 hastanın %53' e akut koroner sendrom tanısı konurken, %41'inde cTn-T yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı bulunmuş, %6'sında ise herhangi bir neden bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmında cTn yüksekliği olduğu halde, bunun nedeninin koroner arter hastalığı olmadığını göstermektedir. Anılan çalışmada troponin yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı hastalar incelenmiş, bunların %5'inde miyokardit veya aritmi gibi iskemik olmayan kardiyak olaylar, %8'inde sepsis, %5'inde cerrahi durumlar (travma, yoğun gastrointestinal kanama, bağırsak tıkanıklığı, vb.), %2' sinde renal yetersizlik gelişmiş, %2'sinde ise kardiyopulmoner resustasyon yapılmıştır.

Aynı çalışmada elde edilen önemli bir diğer bulgu da, akut koroner sendrom tanısı konan hastalarda cTn-I düzeyi ortalama 1.5-2.4 µ g/l iken, trombotik nedenli olmayan troponin yüksekliği olan hastalarda 0.6-0.9 µ g/l bulunmasıdır (p<0.01). cTn-I düzeyi <1.0 µ g/l olan hastalarda göreceli olarak akut koroner sendrom olasılığı düşüktür. Bu durumda antiagregan veya antitrombotik tedavi uygulanmasının herhangi bir yararı yoktur, hatta altta yatan hastalığın seyrini olumsuz etkileyebilmektedir (112).

### **3. MATERİYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar**

Çalışmaya Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'nun izniyle Haziran 2012-Aralık 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi'nin iç hastalıkları kliniği ve gastroenteroloji kliniğine başvuran, poliklinikte takipli ve yatarak tedavi gören 30 dekompanse karaciğer sirozu olan hasta grup 1 olarak;30 kompanse siroz hastası grup 2 olarak ve hastaneye herhangi bir sebeple başvuran 30 sağlıklı kontrol grubu grup 3 olarak alındı. . Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

##### **3.1.1. Hasta Dahil Etme Kriterleri**

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

##### **3.1.2. Hasta dışlama kriterleri:**

- 1-Akut koroner sendrom
- 2-İskemik kalp hastalığı,
- 3-Romatizmal kalp hastalığı
- 4-Solid maling tümörlere bağlı olarak kemoterapi yada radyoterapi almışolanlar
- 5-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan

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

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin fizik muayeneleri yapıldı.

Portal hipertansiyon bulgusu olarak;

- 1- Özofagogastrodedonoskopi ile özofogogastrik varisler
- 2- Fizik muayane veya ultrasonografi ile asit
- 3- Ultrasonografik olarak splenomegali dokumente edildi. Siroz hastalığının sınıflaması fonksiyonel, etyolojik ve klinik evreye göre yapıldı.

Karaciğer hastalığının şiddeti Child-Pugh skorumla yöntemi ile değerlendirildi;

**Tablo 4:** Child-Turcotte-Pugh Skorumla Sistemi

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade1-2	Grade3-4
Bilirubin	1-2 mg	2-3mg	>3mg
Albumin	>3,5 g	2,8-3,5 g	<2,8 g
PT uzaması	1-4 sn	4-6 sn	>6sn

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

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

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

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

### 3.2 .Kan örneklerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 5 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra troponin ve Pro-BNP düzeylerinin ölçüleceği serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -80°C’de saklandı.



### 3.3. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübit pozisyonunda Vivid marka (Vivid S6, General Electric, Horton, Norway) ekokardiyografi 3 MHz MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun aks, kısa aks ve apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerden yapıldı.

Çalışmalar Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine göre gerçekleştirildi. Parasternal uzun akstan sol ventrikül, atrium ve aorta çapları, septal ve posterior duvar kalınlıkları alınarak kaydedildi. Apikal dört boşluktan sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimleri, alındı ve ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı(2). Diastolik fonksiyonları değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntüleme mitral yaprakçıkların ventrikül içinde açık pozisyonda uçlarına yerleştirilen örnek hacim ile pulse dalga Doppler yöntemi kullanılarak mitral doluş hızları (E, A dalgaları ve lüzüm halinde TDI kayıtlarından sistolik (Sm), erken (Em) ve geç (Am) diyastolik velositeler ölçüldü. Normal patern ile psödonormal patern ayrımı lateral ve septal duvar doku doppler yöntemi ile ayrıldı. E/A oranına göre diastolik disfonksiyon derecelendirmesi aşağıdaki gibi yapıldı. Tüm ölçümler 3 kardiyak siklus izlenip ortalaması alınarak hesaplandı. Hastaların aritmisi olduğu dönemde ölçüm alınmadı.

**Normal Patern:** E/A >1

**Evre 1 Diastolik Disfonksiyon:** E/A <1

**Evre 2 Diastolik Disfonksiyon=Psödonormal Patern:** E/A >1, septal Em <8 cm/s veya lateral Em < 10 cm/s

**Evre 3 Diastolik Disfonksiyon:** E/A >2 (113-114).

### 3.4. Elektrokardiografi

**QT analizi:** Elektrokardiyografik EKG'nin zamanını, grupları ve uzun dönem sonuçlarını bilmeyen araştırmacılar tarafından okundu. EKG'lerde en az 7 derivasyon ölçülebilmesi koşuluvarandı. Her EKG'de QT ve RRmesafeleri standart ölçümlere uygun olarak, her derivasyondan en az 3 siklus ölçülüp ortalaması alınarak hesaplandı. QT aralıkları Bazett formülü ( $QT_c = QT/RR^{1/2}$ ) kullanılarak kalp hızı için düzeltildi ve düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı (1,2). QTcdise( $QT_{cd} = QT_{cmax}, QT_{cmin}$ ) maksimum QTc'den minimum QTc'nin çıkarılmasıyla saptandı (115-116).

### **3.5. Laboratuvar testleri ve ölçümler**

#### **3.5.1 Hormon Analizlerinin Ölçümü**

Hasta ve kontrol gruplarının serum Pro-BNP, Troponin düzeyleri Siemens Adviva Centaur XP cihazı ile Siemens ticari kitleri kullanılarak kemilüminessans ölçüm yöntemi ile çalışılmıştır. Serum Pro-BNP düzeyleri pg/ml, Troponin düzeyleri ng/ml olarak ifade edilmiştir.

#### **3.6. İstatistik:**

İstatistiksel analizler S.P.S.S. 16,0 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) istatistiksel paket programında yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı istatistiksel sonuçları, parametrik veriler için aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, nonparametrik veriler için minimum, maksimum ve medyan olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov test ile incelendi. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare test kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren veriler için One-Way ANOVA ve Post Hoc analizi için Bonferoni test kullanıldı. Nonparametrik veriler için ise Kruskal-Wallis ve fark oluşturan grupların saptanması için Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi etik kurulu tarafından çalışma onaylandı. Hastalar bilgilendirilerek yazılı onam alındı.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya 60 karaciğer sızozlu (30 kompanze ve 30 dekompanze karaciğer sızozlu) hasta ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 90 kişi dâhil edildi. Çalışmaya katılan olguların demografik ve laboratuvar özellikleri tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Grupların demografik dağılımı

	Grup 1 (n = 30)	Grup 2 (n = 30)	Grup 3 (n = 30)	p
Yaş, yıl	46,36±16,00	57,03±13,54	49,13±0,95	0,588
Cinsiyet, E/K	12/18	13/17	13/17	0,512
Hb g/dl	13,98±2,63	12,53±1,82	14,55±1,38	0,010
Htc, %	42,86±6,74	38,71±4,34	44,00±3,69	<0,001
WBC, K/uL	6,45±3,32	7,78±5,21	7,79±2,18	0,315
PLT, K/uL	126,39±59,53	127,14±98,10	275,06±67,34	<0,001
AKŞ, mg/dL	117,36±46,99	119,66±51,47	99,96±18,61	0,221
Üre, mg/dL	34,60±31,84	42,67±28,80	31,23±7,65	0,198
Creatin, mg/dL	0,85±0,27	0,79±0,21	0,72±0,10	0,080
Albumin, mg/dL	3,48±0,49	3,01±0,67	4,18±1,69	0,079
AST, U/mL	56,30±43,92	48,56±36,38	27,76±19,86	<0,001
ALT, ,U/mL	49,55±44,16	33,90±22,88	29,13±16,98	<0,001
T.Bil. mg/dL	1,42±1,04	2,06±1,41	0,63±0,23	<0,001
İ.Bil. mg/dL	0,58±0,41	0,96±0,75	0,63±0,23	0,070
INR	1,089±0,20	1,22±0,32	0,85±0,08	0,809
PTZ, sn	16,13±2,84	17,26±4,08	12,53±0,89	<0,001
QTc, sn	20,75±8,76	32,51±16,58	50,33±28,33	<0,001
LVDD, cm	2,70-145-30	4-323-49	18,80-166-71,50	<0,001
E/A	0,97±0,35	1,03±0,49	1,00±0,35	0,037
Troponin ng/l	0,00±0,02	0,01±0,03	0,00±0,00	0,081
Pro-BNP pg/ml	7,10±8,45	29,85±46,35	1,61±2,07	0,884

Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma; kategorik veriler sayı (n), yüzde (%); nonparametrik veriler minimum-maksimum-medyan değerler olarak sunuldu.

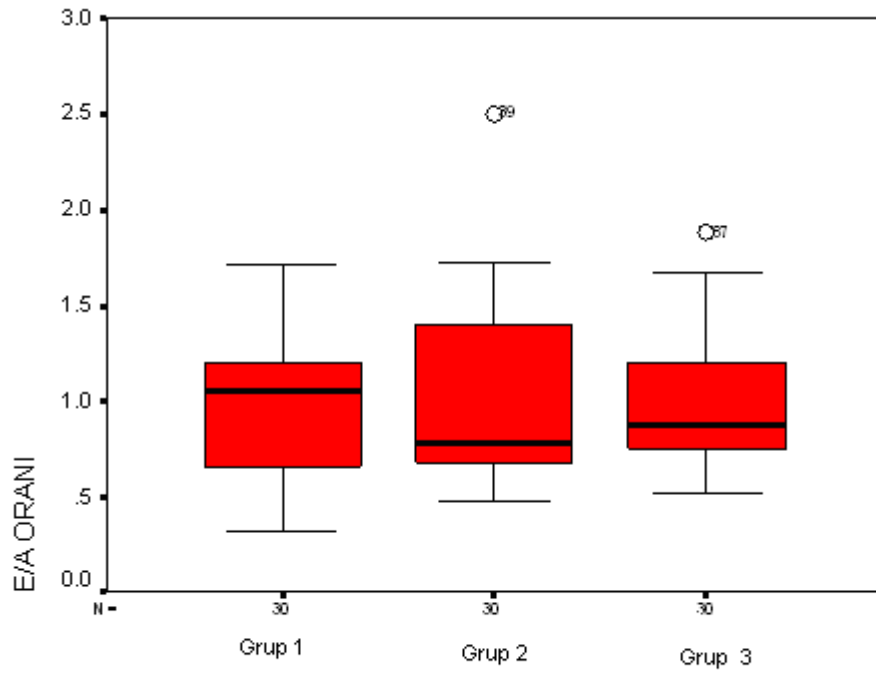
Hb:Hemoglobin, Htc:Hemotokrit ,WBC:White blood cell, PLT:Platelet, ,AKŞ:Açlık kan şekeri, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, T.Bil:Total bilirubin, İ.Bil:İndirekt bilirubin, INR: Internasyonel normalized ratio, QTc:QT mesafesi, PTZ:Protrombin zamanı, LVDD:Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, E/A: E ve A dalga oranı, Pro-BNP: pro b-tipi natriüretik peptit

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturuyordu ( $p<0,05$ ). Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi'ne göre KC-S grubunun %53,3 'ü Child-A, %38,3'ü Child-B, %8,3'ü Child-C olarak evrelendirildi. Hastaların %86,7'sinin MELD skoru  $<15$ , %13,3'ünün ise MELD skoru  $>15$  bulundu. Dekompanze KC-S grubunda Child-B ve C evresinde bulunan hasta sayısı daha fazlaydı. Sigara içiciliği kontrol grubuna göre sirotik grupta daha yüksek bulundu. Alkol kullanan kişi sayısı gruplar arasında benzerdi.

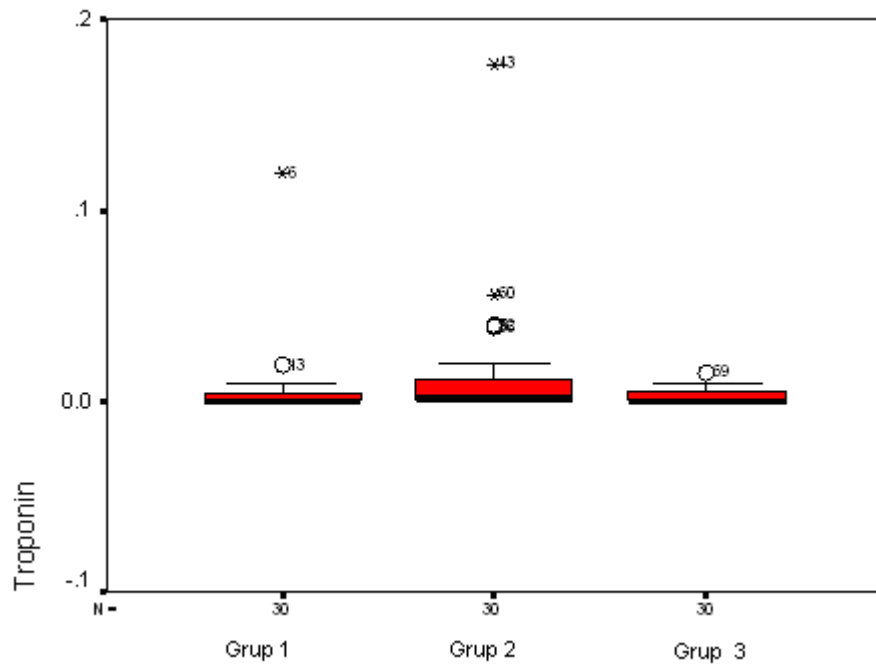
Albumin, Pro-BNP ve T-Bil tüm gruplar arasında anlamlı fark oluşturuyordu ( $p<0,05$ ). Gruplar arasında E/A oranı anlamlı fark göstermedi ( $p=0,884$ ). LVDD hem Grup 1 ve 2 hem de grup 1 ve 3 arasında farklıydı ( $p<0,05$ ) ancak Grup 2 ve 3 arasında fark oluşturmuyordu ( $p=0,797$ ) (Tablo 6).

**Tablo-6:** Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması

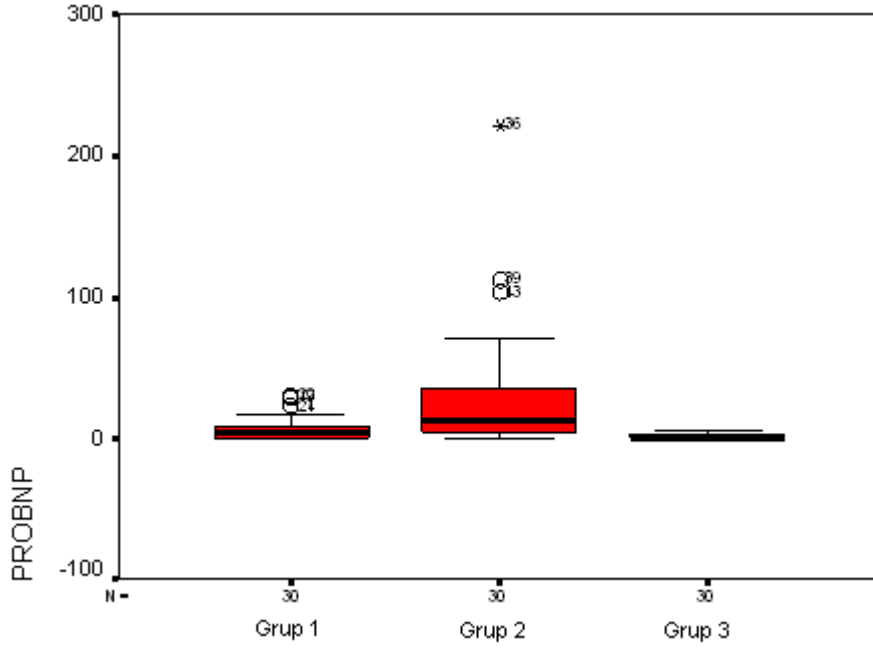
	Grup 1 vs Grup 2 (p)	Grup 1 vs Grup 3 (p)	Grup 2 vs Grup 3 (p)
Troponin ,ng/l	=0,179	=0,638	=0,054
LVDD, cm	$<0,05$	=0,069	=0,797
QTc, sn	0,430	$<0,05$	=0,069
Pro-BNP, pg/ml	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$
AST, U/mL	=0,705	$<0,001$	$<0,001$
ALT, U/mL	=0,193	$<0,05$	=0,460
T.Bil. mg/dL	=0,052	$<0,001$	$<0,001$
İ.Bil. mg/dL	=0,113	$<0,05$	$<0,001$
Albumin mgdl	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$



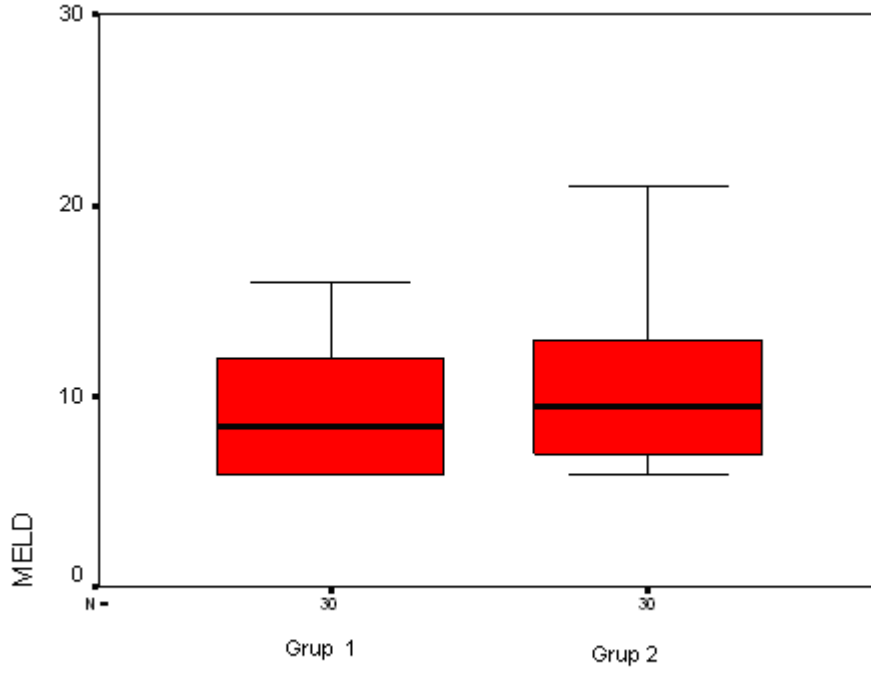
**Şekil-2:**Gruplar arası E/A oranlarının karşılaştırılması



**Şekil-3:**Gruplar arası Troponin düzeylerinin karşılaştırması



**Şekil-4:**Gruplar arası pro-BNP düzeylerinin karşılaştırması



**Şekil-5:**Gruplar arası MELD skoru açısından karşılaştırma

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma karaciğer sirozlu hastalarda sirotik kardiyomyopatiyi troponin, Pro-BNP, QT uzaması, EKO 'da LVDD ve E/A oranını araştıran bir çalışma olup ana sonuçları şu şekildedir. (i) Pro-BNP düzeyleri dekompanse karaciğer sirozlu grupta yüksek anlamlı bulunmuştur. (ii) Troponin düzeyleri her üç grupta benzer bulunmuştur, (iii) LVDD her üç grupta benzer bulunmuştur. (iv) E/A oranı her üç grupta benzer bulunmuştur.(v) QTc uzaması kompanse siroz grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık gösterdi..

İstirahat halindeki pro-BNP düzeylerinin artışı ve elektrokardiyoğrafide düzeltilmiş QT aralığının uzaması ile desteklenmiştir. Siroz hastalarında yapılan çalışmalarda QTc nin uzadığı gösterilmiştir (117-118). Bu bulgunun kardiyomyositlerdeki iyon kanal aktivitelerinin değişimine bağlı olabileceği gösterilmiştir (119). Çalışmamızda QTc mesafesi normal sınırlarda olsa da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde uzamış olduğu görülmektedir. Hastalarımızda QTc'nin patolojik sınırları aşmamış olması hastalarımızın fonksiyonel kapasitelerinin iyi olmasına ve henüz aşikar kardiyomyopati gelişmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

B-tipi natriuretik peptid (BNP) ve pro-hormon (pro-BNP) miyokardial hasarının bir göstergesi olup kompanse ve dekompanse sirozda her ikisinde de düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Bu peptidlerin artışının KC sirozunun evresi ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (120). Moller ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre Child-Pugh skoru ile ifade edilen karaciğer hastalığının ciddiyeti arttıkça B-tipi natriuretik peptid (BNP) ve pro-hormon (proBNP) düzeylerinin arttığı, kardiyak hipertrofinin azaldığı ve lokal ventriküler fibrozisin meydana geldiği gösterilmiştir (121).

Henriksen ve ark. yaptığı çalışmada ilerlemiş sirozlu hastalarda dolaşan pro-BNP ve BNP konsantrasyonları daha yüksek olarak bulmuştur, ancak sirozlu hastalarda pro-BNP veya BNP'nin azalmış hepatik eliminasyonu gösterilememiştir. Yine aynı çalışmada NT pro-BNP seviyesinin Child skorlaması ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur ve plazma pro-BNP seviyeleri siroz ciddiyeti ile yakından ilişkilidir (122). De Lemos ve ark. beta blokerlerin, diüretiklerin, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerin sıklıkla BNP konsantrasyonunu azalttığını savunmuşlardır (123).

Hasta grubundaki hastalar dekompanse sirozlu hastalar olduğu için bunların çoğu diüretik kullanmakta olan hastalardır. Buna rağmen pro-BNP seviyeleri anlamlı olarak yüksek çıkması bu hastalarda seviyelerin aslında daha yüksek olabileceğini göstermektedir.

Hastalardaki ilaç kullanımını ekarte edildikten sonra ölçümlerin yapılması sonuçların daha da çarpıcı olabileceğini gösterebilir. Çalışmanın kısıtlayıcı yanı küçük çalışma grubunun seçilmiş olup, kısa süreli takip edilmiş olmasıdır. Daha geniş popülasyonda ve uzun dönem takipler daha sağlıklı sonuçların elde edilmesine imkan verebilir. Kendi çalışmamızda da literatürü destekler tarzda kontrol grubu ve sirotik hasta grubu karşılaştırıldığında pro-BNP değerlerinin dekompanse karaciğer sirozlu grupta yüksek olduğu gösterildi.

Literatürde karaciğer hastalarında diyastolik disfonksiyonun değişik derecelerde her hastada olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (124). E/A, Mitral E dalga deselerasyon zamanı (EDZ) , izovolumetrik kontraksiyon zamanı (ICT) ve sol atrial çapın karaciğer sirozlu hastalarda bozulduğu gösterilmiştir (70). E'/A' oranı E' velosite azalması da yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu hastalarda gösterilmiştir (125). Bizim çalışmamızda E/A oranının hasta ve kontrol grubunun arasında anlamlı farklılık bulunmaması hasta grubumuzun sayısının kısıtlılığından olabilir.

Kompanse siroz grubumuzda LVDD mevcut bulundu; çalışmanın kısıtlayıcı yanı küçük çalışma grubunun seçilmiş olup, kısa süreli takip edilmiş olmasıdır. Daha geniş popülasyonda ve uzun dönem takipler daha sağlıklı sonuçların elde edilmesine imkan verebileceğini düşündük.

Her ne kadar cTn yüksekliği koroner iskeminin önemli bir göstergesi olsa da, başka klinik durumlarda da yükselebileceği göz önünde bulundurulmalı ve her zaman koroner iskemi lehine yorumlanmamalıdır. Yapılan bir çalışmada, toplumda cTn-T düzeyi yüksekliği ( $\geq 0.1 \mu\text{g/l}$ ) %0.7 oranında bulunmuş ve bunun sol ventrikül disfonksiyonu, diyabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi ve orta düzeyde renal yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Yalnızca sağlıklı bireylerde değil, herhangi bir nedenle hastaneye başvuran veya hastaneye yatırılan hastalarda cTn düzeylerinin yüksek olabilebileceği bilinmektedir. Alcalai ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 10 aylık bir dönem içinde hastaneye çeşitli nedenlerle başvuran hastaların tümünde cTn-T düzeyi ölçülmüş ve cTn-T düzeyinin  $>0.1 \mu\text{g/l}$  olduğu 635 hastanın %53'üne akut koroner sendrom tanısı konurken, %41'inde cTn-T yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı bulunmuş, %6'sında ise herhangi bir neden bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmında cTn yüksekliği olduğu halde, bunun nedeninin koroner arter hastalığı olmadığını göstermektedir.



Anılan çalışmada troponin yüksekliğinin trombotik nedenli olmadığı hastalar incelenmiş, bunların %5'inde miyokardit veya aritmi gibi iskemik olmayan kardiyak olaylar, %8' inde sepsis, %5' inde cerrahi durumlar (travma, yoğun gastrointestinal kanama, bağırsak tıkanıklığı, vb.), %2' sinde renal yetersizlik gelişmiş, %2'sinde ise kardiyopulmoner resustasyon yapılmıştır (110). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında troponin açısından sirotik kardiyomiyopatiyi destekleyen anlamlı bir yükseklik bulunmamıştır. Daha geniş popülasyonda ve uzun dönem takipler daha sağlıklı sonuçların elde edilmesine imkan verebileceğini düşündük

Sonuç olarak sirotik hastalarda normallere göre QTc uzaması mevcuttu. ProBNP değeri de sirotik hastalarda normallere göre yüksek bulundu. Tüm bu bulguların sirotik kardiyomiyopati ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. pro-BNP erken kalp yetmezliğinin tanısı, prognoz tayininde ve uygulanan tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir marker olarak kullanılmaktadır. Sirotik kardiyomiyopati, sirozun diğer komplikasyonlarından farklı olarak muhtemelen düşük damar direnci veya kardiyak afterloada azalmaya bağlı olarak belirti göstermeden ve ekokardiyografik ölçümlerde aşikar bulgu vermeden sinsi seyirlidir.

Karaciğer sirozunda pro-BNP ekokardiyografik ölçümlerden bağımsız olarak sirotik hastalarda kardiyak disfonksiyonun derecesini ve dolayısıyla buna paralel olarak karaciğer hastalığının şiddeti, kompensasyon durumunu belirlemede prognostik önemi vardır.

Daha ileri prospektif çalışmalarda sirozlu olgularda değişiklik saptanan doku doppleri ve biyokimyasal parametreleri “gold standart” bir sirotik kardiyomiyopati belirteci/tanısı ile sınılanması ve ileride belirgin sirotik kardiyomiyopati gelişimini tespit etme açısından “cut off” değerlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bunun için de daha geniş hasta grubunda daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1.Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 23, Hvidovre Hospital, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Denmark. *European Journal of Hepatology* 2010; vol. 53: 179-90.
- 2.Feldman: Slesenger and Fordtran's gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed, Copyright © 2010 Saunders, An Imprint of Elsevier..
- 3.Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: *Disease of the liverdisease and biliary system*. 2th ed, London, Blackwell scientific pub. 2002; 365-77.
- 4.Ö Şentürk, C Aygün. Asit ve Komplikasyonları.N Tözün,H Şimşek, H Özkan, İ Şimşek, A Gören (Eds): *Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji*, 1. Baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara 2007; 501-18.
- 5.Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation *J Hepatol* 2005;42:68–74.
- 6.Hsu RB, Chang CI, Lin FY, et al. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:307–12.
- 7.Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S ve arkadalar. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Tr J Gastroenteroloji* 1997; 8 (suppl): 9.
- 8.Dolar E. Karaciğer sirozu ve komplikasyonlan. *Klinik Karaciğer Hastalıkları* 2002:343-60.
- 9.Göral V. Karaciğer fibrozisinde tedavi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 44 8.
10. Sherlock S. Dooley J, eds. *Hepatic cirrhosis. Disease of the Liver and Biliary System*. 11 ed: Blackwell Science, 2002: 365-80.
- 11.Caldwell SH, Oelsner DH, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29(3): 664-9.
- 12.Wanless IR. Pathogenesis of cirrhosis. *J Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 369-71.
- 13.Örmeci N. Etiopathogenesis of liver cirrhosis, *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007, 3 (16): 6-18
- 14.Ismair MG, Stieger B, Cattori V, et al. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology* 2001 Nov;121:1185-90.

- 15.Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001 Aug;21:351-72.
- 16.Gressner, AM. The cell biology of liver fibrogenesis - an imbalance of proliferation, growth arrest and apoptosis of myofibroblasts. *Cell Tissue Res* 1998; 292:447-52.
- 17.F. Memik, Dolar E. *Klinik Gastroenteroloji Nobel&Güne Tıp Kitapevi* 2005; Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49: 626-53
- 18.Dolar E.Karaciğer Sirozu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları Bursa: Nobel ve Güneş Tıp Kitapevi*; 2002.343-61.
- 19.Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23(2): 264-73.
- 20.Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: Rationale and modalities for nutritional support the European Societi of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-9.
- 21.Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1-4.
- 22.Polio J, Groszmann RJ. Hemodriamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. *Semin Liver Dis* 1986,8 (4):318-31.
- 23.Siringo S, Burroughs AK, Balondi L, et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J HepatoI* 1995;22(6):633-41.
- 24.Jefferson JA, Johnson RJ. Treatment of hepatitis C-associated glomerular disease. *Semin Nephrol* 2000;20(3):286-922-9.
- 25.Christensen E, Schlichting P, Anderson P.K. Updating prosnosis and therapeuticevaluation in cirrhosis with Coxs multiple regression model for time dependent variables. *Scand J Gastroenteroloji* 1986; 21: 163-8.
- 26.Değertekin H, Uzunalimoğlu Ö, Paykoç Z, Aktan H, Çobanoğlu N. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Karaciğer Siroz Etiyolojisinde HBsAg'nin Rolü. *Ankara Tıp Fak Mecm* 1979;32:165-6
- 27.Nolte W, Ramadori G. Cirrhosis. In: Bianchi Porro G,Cremer M, Krejs G, Ramadori G, Rask-Madsen J, Isselbacher KJ (eds). *Gastroenterology and Hepatology*. London: The Mc Graw-Hill Com; 1999: 549-58.
- 28.Kondo F, Ebara M, Sugiura N et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990;12:592-8.

29. Fattovich G, Giustina G; Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow up study of 348 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-72.
30. Davern TJ, Scharschmidt BF. Biochemical liver tests. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2002.p.
31. Eun SH, Kirn YS, et al. Clinical usefulness of delta MELD to predict the survival of patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatology* 2006; 12: 530-8.
32. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. The United Network For Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91.
33. Schepke M, Roth F, Fimmers R et al. Comparison of MELD, Child Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 1167-8
34. Gianini E, Botta F, Testa R. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: One more positive answer. *Gastroenterology* 2003; 125: 993-4
35. Yoo HY, Edwin D, Thuluvath PJ. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1395-6
36. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 724-31.
37. Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: An Indian experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 8: 1440-76.
38. Parmley WW Surviving heart failure: Robert L. Frye lecture *Mayo Clinic Proceedings*, 2002; 75: 111.
39. Artz G, Wynne J: Restrictive cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000; 2: 431-2.
40. Richardson P, McKenna W, Britow M, et al: Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.
41. Erzenin F, Özsaruhan Ö, Büyüköztürk K, *Kardiyomiyopatiler, iç Hastalıkları* 2008; cilt-2, 2127-8.

42. Sato Y, Yamada T, Toniguchi R. et al, (2001). Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*, 2001;103:369-75.
43. Topol J Eric (2007). *Textbook of Cardiovascular Medicine* (3rd edition). Califf RM, Prystowsky EN, Thomas JD, Thompson PD (eds). Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 1820-3.
44. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF et al. Acute non-selective B-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatology* 2004; 40: 239-46.
45. De Petrocellis L, Cascio MG Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 765-74.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal hypertension and its complications *Gastroenterology* 2008;134:1715-28.
50. 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.
51. Bolognesi M, Sacerdoti D, Piva A, et al. Carbon monoxide-mediated activation of large conductance calcium-activated potassium channels contributes to mesenteric vasodilatation in cirrhotic rats *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:187-94.
52. 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.
53. Bernardi M, Fornalè L, Di Marco C, et al. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamics *J Hepatol* 1995;22:309-18.

54. 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.
55. 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.
56. Öztaş E, Oğuz D. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara güncel gastroenteroloji 12/2
57. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites *Hepatology* 1997;26:1131–7.
58. Fernández-Muñoz D, Caramelo C, Santos JC, Blanchart A, Hernando L, López-Novoa JM. Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites *Am J Physiol* 1985;249:316–20.
59. 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.
60. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27:28-34.
61. Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis *Am J Gastroenterol* 1994;89:750–7.
62. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors *Transplantation* 2008;85:1766–72.
63. 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.
64. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis *Postgrad Med J* 2009;85:44–54.
65. Zambruni A, Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M. Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis *J Hepatol* 2006;44:994–1002.
66. 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.

67. 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.
68. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture *J Hepatol* 1999;30:632–8.
69. Kelbaek H, Rabøl A, Brynjolf I, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis *Clin Physiol* 1987;7:35–41.
70. La Villa G, Lazzeri C, Pascale A, et al. Cardiovascular and renal effects of low-dose atrial natriuretic peptide in compensated cirrhosis *Am J Gastroenterol* 1997;92:852–7.
71. Gerbes AL, Remien J, Jünger D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down regulation of beta-2 adrenoreceptors in cirrhotic patients with severe ascites *Lancet* 1986;1:1409–11
72. Inse J, Perelló A, Agulló L, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis *Hepatology* 2003;38:589–98.
73. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3200–5.
74. Wong F. cirrhotic cardiomyopathy *Hepatol Int* 2009;3:294–304.
75. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis *Hepatology* 2005;42:439–47.
76. Pozzi M, Ratti L, Guidi C, et al. Potential therapeutic targets in cirrhotic cardiomyopathy *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targets* 2007;7:21–26.
77. 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.
78. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56:869-75.
79. Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation *Am J Cardiol* 2006;98:178–81.
80. Ham J, Gish RG, Mullen K. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy *Liver Transpl* 2006;12:102-4.

81. Han B, Hasin Y. Cardiovascular Effect of Natriuretic Peptides and Their Interrelation with Endothelin 1. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:41-52.
82. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85-90.
83. Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
84. Sudoh T, Kangawa K, Minamino M, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
85. Suga S, Nakao K, Hosoda K et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
86. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.
87. Chen HH, Burnett JC. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:22-8.
88. Steirn BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *J Am Heart* 1998;135:914-23.
89. Cheung BMY, Kumara CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983.
90. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:161-7.
91. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
92. Dorothea K, Tsekoura L, Apostolos I et al. Brain Natriuretic Peptide Hellenic. *J Cardiol* 2003; 44: 266-70 .
93. Scriven TA, Burnett JC. Effects of synthetic atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in acute experimental heart failure. *Circulation* 1985;72:892-97.
94. Lainchbury JG, Burnett JC Jr, Meyer DM et al. Effects of natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. *Am J Physiol Heart Circul Physiol* 2000;278:33-40.
95. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction *Circulation* 1993;88:82-91.



96. Mukoyama M, Nakao K, Obata K et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-6.
97. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-86.
98. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks Deborah, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *The N Eng J of Med*. 2008. 358: 2117-26.)
99. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-63.
100. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
101. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:118-25.
102. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
103. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
104. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004;50:327-32.
105. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:175-9.

106. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
107. Fleming SM, O'Byrne L, Finn J, Grimes H, Daly KM. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. *Am J Cardiol* 2002;89:1212-5.
108. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh SH, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45:199-205.
109. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958-65.
110. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:276-81.
111. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786-91.
112. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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.
113. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64:744-53.
114. Molnar J, Weiss J, Zhang F, et al. Evaluation of fine QT correction formulas using a software, assisted method for continuous QT measurements from 24-hour holter recordings. *Am J Cardiol* 1996;78:920-6.
115. Franz MR. Time for yet another Q T correction algorithm? Bazett and beyond. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1554-7.

116. Baik SK, Fouad TR, Lee SS, Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 27: 2-15.
117. Poulsen SH, Nielsen JC, Anderson R. The influence of heart rate on Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiog* 2000; 13: 379-84.
118. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 2001; 121: 1209-18.
119. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM, Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341-66.
120. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide; is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci ( Lond )* 2001; 101: 621-8.
121. Sviridov GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000;3:118-22.
122. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:31-2.
123. Wong F, Girgih N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49: 268-75.
124. Tarek A, Abdou M, Fathy A and Wafaie M. *Internal Medicine* Apr 2010; 49: 2547-52.

