

Sirotik Kardiyomyopati

Erkin ÖZTAŞ, Dilek OĞUZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

İlk kez 1953 yılında Kowalski ve Abelmann'ın yapmış olduğu kronik alkolizm öyküsü olan 22 hastayı kapsayan çalışmada (19 Laennec sirozu, 3 yağlı karaciğer hastalığı) sirotik hastalarda, istirahat halinde; artmış kardiyak debi, azalmış arteriyel basınç ve azalmış sistemik vasküler rezistans varlığı gösterilmiştir. Sirotik hastalarda kardiyovasküler sistemle ilgili yeni ufuklar açan bu buluş, sonraki yıllarda alkolik sirozun, hiperdinamik sirkülasyonun en iyi örneklerinden biri olmasına neden olmuştur. Bu durumda sirotik hastalarda bazal kardiyak debinin artmış olması, kardiyak kontraktıl fonksiyonların normal olduğu düşüncesini akla getirebilir. En sade ifadeyle kardiyak debi; bir dakikada kalpten çıkan kan miktarıdır, yani kalp atım hızı ve her kontraksiyonda atılan kan volümü komponentlerinden oluşur. (Kardiyak debi: kalp hızı x her bir kontraksiyonda atılan volüm—sağlıklı bireyde ortalama 5-6 litredir). Kan basıncı da, kardiyak debi ve total periferik arteriyel rezistansın çarpımı ile hesaplanır. Mevcut bulgularla sirotik hastalarda eğer kardiyak kontraktıl fonksiyonlar normal ise periferik vasküler direnci arttıracak her türlü girişim kan basıncını arttırmalıdır. Peki gerçekte böyle mi olmaktadır? Bu öngörüyle 1960'lı yılların sonlarında yapılan çalışmalarda yine alkolik sirozlu ve geçmişte herhangi bir kardiyak hastalık öyküsü bulunmayan hastalarla, sağlıklı kontroller, sistemik vazokonstriktör bir ajan olan anjiyotensin infüzyonu verilerek karşılaştırılmışlardır. Anjiyotensin, sistemik vasküler rezistansı ve dolayısıyla kalbin ard-yükünü (afterload) artırır.

Anjiyotensin infüzyonu sonrası sirotik hastalarda diastol sonu sol ventrikül basıncı kontrollere göre anlamlı olarak artmakla birlikte, buna karşılık beklenen atım volümü artışı ve kardiyak debide artış kontrollere göre anlamlı olarak düşük kalmıştır. Bu çalışmayı yine alkolik sirozlu hastalarda kalp debisinin egzersiz ve kalp glikozidlerine yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalar takip etmiş ve bu gibi stres durumlarında sirotik hastaların yeterli kardiyak yanıtı veremedikleri dökümanite edilmiştir. Peki bu bulgular araştırmacılar tarafından o yıllarda nasıl yorumlanmıştı? Maalesef çalışma gruplarındaki hastalar alkolik sirozlu hastalardı, ve bu bulgular kronik alkolik kullanımının miyokard üzerine direkt toksik etkilerine bağlanmıştı. Oysa bugün iyi bilinmektedir ki alkolik kardiyomyopati, dilate kardiyomyopatinin iyi bir örneği olup, özellikle belirli bir genetik zeminde geliştiği düşünülen kalbin dört odacığında da belirgin dilatasyonla karakterize bir patolojidir.

1986 yılında Caramelo ve arkadaşlarının karbontetrahidroklorürle indükleyerek siroz oluşturdukları ratlarda, tuz infüzyonu sonrası total periferik direncin %112 artmasına rağmen kardiyak debinin %50 düştüğünü göstermeleri konuyla ilgili çalışmalarda kilometre taşı olmuştur. Yani sirotik olgularda bozulmuş kardiyak kontraktıl yanıt alkolden ziyade sirozun kendisi ile ilişkilidir. Bu bulgular sonraki yıllarda çeşitli eksperimental ve insan çalışmalarında da teyit edilmiştir. İlk kez 1989 yılında da bu fenomen “sirotik kardiyomyopati” olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Özet olarak sirotik kardiyom-

yopati bu dönemden sonra, kardiyak debi ve kardiyak kontraktilitenin istirahat halinde normal veya artmış ancak fizyolojik, farmakolojik veya cerrahi streslerin varlığında patolojik olmasıyla karakterize bir sendrom olarak ifade edilmiştir. Bu tür streslere; yemek yeme, egzersiz, vücut pozisyon değişiklikleri, intravasküler volüm değişiklikleri, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPSS) uygulamaları ve karaciğer transplantasyonu sayılabilir.

TANIM

Sirozda artmış kardiyak debi ve kalbin iş yükünün artması kalp yetmezliğine neden olabilir ancak azalmış sistemik vasküler rezistans ve artmış arteriyel komplians yani azalmış ardyük nedeniyle sol ventrikül yetmezliği latent seyir gösterebilir. Bahsedildiği üzere kalp yetmezliği, artmış iş yükü ve vazokonstriktör tedavi altında görünür hale gelebilir ve bu tür kardiyak disfonksiyon sirotik kardiyomyopati olarak isimlendirilmektedir. 2005 yılında Montreal'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde konunun uzmanları tarafından sirotik kardiyomyopati için bir klasifikasyon sistemi geliştiril-

meye çalışılmıştır. Burada önerilen tanılamaya göre; sirotik hastalarda kronik kardiyak disfonksiyon; bilinen diğer kardiyak hastalıkların yokluğunda, strese karşı körelmiş kontraktıl yanıt, ve/veya elektrofizyolojik anormalliklerle birlikte bozulmuş diyastolik relaksasyonla karakterize bir tablodur. Konunun otörlerinden Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları 2007 yılında yayınlanan derlemede, konsensus çalışma grubunun kesin tanılamayı 2006 sonlarına doğru yayınlacağı ifade edilirken, bir diğer otör Moller ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede bu grubun kesin tanılamayı 2008 yılında yayınlacağı ifade edilmektedir. Buradan anlaşılacağı üzere konsensus grubunun kesin tanılaması henüz yayınlanmış değildir. Moller ve arkadaşlarının sirotik kardiyomyopati tanısında kullanılacak parametrelerle ilgili önerileri Tablo-1 de özetlenmiştir. Nihayi olarak farklı otörlerin kendi derlemlerinde genellikle tanılamaları şu şekildedir. **1)** İstirahatte normal veya artmış sol ventriküler sistolik kontraktilite **2)** Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında azalmış veya bozulmuş sistolik kontraksiyon veya diastolik relaksasyon **3)** Kardiyak elektiriksel anormallikler.

Tablo 1. Sirotik kardiyomyopati için önerilen tanı kriterleri ve destekleyici kriterler

Çalışma grubunun önerdiği sirotik kardiyomyopati tanımı

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.

Tanı kriterleri

Sistolik disfonksiyon

- Egzersiz, volüm değişiklikleri veya farmakolojik uyarana karşı yetersiz kardiyak debi artışı
- İstirahat ejeksiyon fraksiyonunun <55% olması

Diyastolik disfonksiyon

- E/A oranı <1.0 (yaşa göre düzeltilmiş)
- Uzamış deselerasyon zamanı (>200 ms)
- Uzamış izovolümetrik relaksasyon zamanı (>80 ms)

Destekleyici kriterler

- Elektrofizyolojik anormallikler
- Anormal kronotropik yanıt
- Elektromekanik uncoupling/dissenkroni
- Uzamış Q-Tc interval
- Genişlemiş sol atriyum
- Artmış myokardiyal kitle
- Artmış BNP ve pro-BNP
- Artmış troponin I

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

PATOGENEZDE ÖNE SÜRÜLEN MEKANİZMALAR

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_s ve G_{i2}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.

Sirotik modellerde kalp üzerine muskarinik sistemin etkilerini inceleyen in vitro çalışmalarda M2 reseptör yoğunluğunun ve fonksiyonunun da azaldığı ancak bu sistemin patogeneze üzerine etkilerinin olmadığı ve bu sistemdeki değişikliklerin beta adrenerjik sinyalizasyon yolağındaki değişikliklere sekonder geliştiği öne sürülmektedir.

Membran Akışkanlığı

Membran akışkanlığı hücrenin temel fonksiyonlarının idamesinde olmazsa olmazdır. Beta adrenerjik reseptör sistemini de içeren reseptör sistemlerinin tam fonksiyon gösterebilmeleri için kritik önem taşır. Pek çok çalışmada gösterilmiştir ki; sirozda kalp, eritrosit, böbrek ve karaciğer hücrelerinin membran akışkanlıkları bozulmuştur. Bunun nedeni olarak ta hücre membranı kolesterol içeriğindeki artış sorumlu tutulmaktadır. Sirotik ratlarda yapılan bir çalışmada membran akışkanlığının in vitro restorasyonu sonucu bozulmuş olan izoproterenole beta adrenerjik stimulus yanıtı kontrol grubu ile aynı düzeye gelmektedir. Bu bulgu membran akışkanlığının azalmasının; beta adrenerjik reseptör disfonksiyonunda ve dolayısıyla kardiyak kontraktilitenin patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

“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-arşidoniygliserol, 2-arşidoniygliseril eter, O-arşidoniygliserol (virhodamine) ve N-arşidoniygliserol (dopamin'dir). Bunlardan anandamide ve 2-arşidoniygliserol bugüne kadar üzerlerinde en fazla çalışılan ve çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rolleri gösterilmiş bileşiklerdir. Sirotik rat modelinde, anandamide ve CB1 reseptörünün arteriyel hipotansiyon patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Yine anandamide CB1 reseptörü aracılığıyla sirotik ratlarda selektif splanknik vazodilatör ajan gibi etki göstermektedir. Sirotik ratlarda yapılan bir başka çalışmada da anandamide sol ventrikül papiller kas üzerine (-) inotropik etki göstermiştir. Bu (-) inotropik etki ortama CB1 reseptör antagonisti AM251 ilavesiyle tamamen bloke olmaktadır. Tüm bu verilerle birlikte endojen kannabinoidlerin taşikardi veya volüm yükü gibi artmış stres durumlarında artabileceği de öne sürülmektedir.

Nitrik oksid

Geçen 10 yıllık süreçte nitrik oksidin (NO) normal fizyoloji ve hastalık durumlarında oynadığı rolle ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. NO, NO sentaz tarafından L-arjininden sentez edilir ve vazodilatör olarak bilinir. NO sentazın bilinen 3 izoformu mevcuttur (nöronal-nNOS veya NOS1, induklenebilir -iNOS veya NOS2 ve endotelial-eNOS veya NOS3). Sirozda inflamatuvar sitokinler artar. Bu sitokin artışı iNOS'u fazla miktarda NO üretme yönünde stimüle eder. Konuyla ilgili detaylı veriler çoğunlukla sirotik rat modellerinden elde edilmiştir. Sirotik ratlardan elde edilen kardiyak homojenatlarda TNF-alfa, iNOS ve cGMP konsantrasyonları artmış bulunmuştur. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin indüklemesiyle artmış NO'ın myositte cGMP (cAMP değil) konsantrasyonunu artırarak depresan etki gösterdiğini düşündürmektedir. Yine sirotik rat modelleriyle yapılan çalışmalarda ortama eklenen L-NMMA, L-NAME gibi nonspesifik NOS inhibitörleriyle NOS'ın inhibisyonu sonucu kimi çalışmada sol ventrikül miyosit kontraktıl yanıtı kimi çalışmada da papiller adele kontraktıl yanıtı anlamlı derecede artmaktadır. Ayrıca yine sirotik rat kardiomyositlerinde iNOS mRNA ve protein ekspresyonunun kontrole göre anlamlı derecede arttığı, ancak eNOS ekspresyonunda kontrole göre anlamlı bir değişiklik olmadığı

gösterilmiştir. Şaşırtıcıdır ki, NO donörü olarak bilinen bazı endojen bileşiklerin varlığında bile ratlarda kardiomyositler deprese olmaktadır.

Karbon Monoksit

Vücutta karbon monoksit üretimi temelde Heme oksijenazın (HO) enzimatik reaksiyonu sonucu ortaya çıkar. HO'nun; indüklenbilir (HO-I, ısı şok proteini 32 olarakta bilinir) ve yapısal (HO-2) olmak üzere 2 izoformu mevcuttur. HO; heme'yi demir, biliverdin ve CO'e okside eder. Sirotik rat modellerinde miyositte HO-I mRNA ve protein ekspresyonu artmış iken, HO-2 ekspresyonunda kontrole göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla birlikte bir HO inhibitörü olan Çinko protopofirin IX'un ortama ilavesiyle azalmış olan izoproterenole kontraktıl yanıt, kontrollerle aynı seviyeye gelmektedir. CO'nun myosit cGMP kontraksiyonunu artırarak myokard depresan etki gösterdiği düşünülmektedir.

Diğer faktörler

Patogeneizde 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.

SİSTOLİK DİSFONKSİYON

Ventriküler sistolik fonksiyon 3 temel komponenti içerir. Bunlar, ön-yük (preload), ard-yük (afterload) ve kontraktilitedir. Artmış ön yük, artmış diyastol sonu ventrikül basıncı ve dolayısıyla kardiyak kas fiberlerinin daha fazla gerilmesini beraberinde getirir. Bunun anlamı normal çalışan kalpte, tıpkı aşırı gerilen yayın oku daha hızlı ve daha ileri fırlatması gibi, kontraksiyonun daha güçlü olmasını ve sistolde fırlatılan kan hacminin de fazla olmasını beraberinde getirir. Ard-yük ise ventrikül önündeki aşılması gereken direnci temsil eder. Ard-yük ne kadar düşük ise kardiyak kas fiberleri o kadar hızlı kısalır bu durum da yine atılan kan hacminin fazla olmasıyla sonuçlanır. Kontraktilite ise kardiyak kas fiberlerinin kendisine ait intrinsik özelliktir. Ön-yük ve ard-yük sabitken kontraktilitede artış kardiak debideki artışı beraberinde getirir.

Sirotik olgularda sol ventrikül diyastol sonu basıncı egzersiz sonrası artarken, kardiyak atım indeksi (her sistolde ventrikülden çıkan kan hacminin vücut yüzey alanına oranı) ve sistolik fonksiyonun ölçümünde en yaygın olarak kullanılan pa-

rametre olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) beklendiği gibi artmamaktadır. Yalnız egzersizde değil; yemek yeme, Valsalva manevrası, buzla cilt stimülasyonu gibi diğer fizyolojik stres durumlarında da azalmış kardiyovasküler yanıtlar (düşük LVEF, azalmış kalp hızı) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer taraftan sirotik olgular farmakolojik stres durumlarında da bu körelmiş yanıtı sergilerler. Anjiyotensin, oubain, izoproterenol ve dobutamin gibi ilaçlara karşı da azalmış kardiyak yanıt söz konusudur. Moller ve arkadaşlarının yakın dönemde terlipressin ile yaptıkları çalışmada infüzyon sonrası myokard fonksiyonları deprese olurken, myokard perfüzyonu değişmemektedir. Mevcut bulguya göre otör bu yanıtın sirotik kardiyomyopati tanısında kullanılabilceğini ifade etmektedir. Sistolik fonksiyonlarda bozukluk yalnızca inotropik yanıtta bozuklukla sınırlı değildir. Yapılan klinik çalışmalarda ve hayvan modellerinde, beta adrenerjik uyarıya kronotropik yanıtta da bozukluk söz konusudur. Sirotik ratlarda patogeneizde de bahsedildiği üzere beta adrenerjik reseptör fonksiyon ve yoğunluğunda azalma söz konusudur.

DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Diyastolde ventrikül doluşunun 2 fazı vardır. Hızlı, erken diyastolik (aktif) relaksasyon, geç diyastolik (pasif) doluş. Erken faz doğrudan, ventrikül relaksasyon oranına, elastik ventriküler "recoil" (geri çekilme), atriyoventriküler basınç gradienti ve atriyum ve ventrikülün pasif elastik karakteristiklerine bağlıdır. Geç faz ise sol atriyumun kontraktibilitesine ve sol ventrikülün sertliğine "stiffness" bağlıdır. Diyastolik disfonksiyon; miyokardın pasif elastik özelliklerinin, miyokardiyal kitlede artış ve ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonucu azalmasıyla gelişir. Bu durum sol ventrikülün hipertrofisi ve sertliği ile karakterize olup, her diyastolik volümde azalmış ventriküler kompliyansı ve artmış diyastolik basıncı beraberinde getirir. Yani; intravasküler volümde küçük artışlar, diyastolik basınçta ciddi artışa neden olabilir, tabii bu basıncın geriye doğru yansımalarıyla, sol atriyumda genişleme, basınç artışı, pulmoner sistemde basınç artışı ve pulmoner ödem gelişebilir.

Siroz, kalpte miyokardiyal hipertrofi ve sertliğe neden olabilir. Yani diyastolik disfonksiyonla sonuçlanabilecek değişikliklere neden olabilir. Bu duruma ilgili temel veriler geçmiş dönemde yapılan otopsi çalışmalarından gelmektedir. Daha önceden bilinen kalp hastalığı öyküsü olmayan olguların kalple-

rinin postmortem histolojik olarak incelenmesinde kardiyomyosit ödemi, eksüdasyon, fibrozis, bozulmuş pigmentasyon ve nükleer vakualizasyon gösterilmiştir.

Diyastolik disfonksiyon Doppler Ekokardiyografi kullanılarak saptanabilir. Bu yöntemle sol atriyumdan sol ventriküle geçen kan akım hızı erken diyastol boyunca (E dalgası) ve geç diyastol boyunca (A dalgası) ölçülebilir ve E/A oranı hesaplanabilir. Düşük E/A oranı diyastolik disfonksiyonun göstergesidir. Yapılan 2 farklı çalışmada sirotik hastaların sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük E/A oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmaların verilerine göre E/A oranındaki düşüklük asit ne kadar fazlaysa o kadar fazladır ve parasentez sonrasında diyastolik fonksiyonlarda iyileşme (sistolik fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik olmaksızın) gözlenmektedir. Altta yatan karaciğer yetmezliğinin derecesi ile sistolik ve diyastolik disfonksiyonun şiddetinin korele olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Altta yatan karaciğer yetmezliği kötüleştikçe sirotik kardiyomyopati bulguları da belirginleşir ve semptomatik hale gelebilir. Pek çok çalışmada sirotik hastaların çoğunda değişik derecelerde diyastolik disfonksiyon saptanmaktadır yine çoğu hastada diyastolik disfonksiyon bazalde vardır, hatta sistolik disfonksiyonun gelişiminden önce saptanabilir. Diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyona ilerleyebileceği öne sürülse de, bu durum direkt olarak sirotik hastalarda gösterilememiştir. E/A oranına ilave olarak, diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılacak önerilen diğer parametreler; uzamış deselerasyon zamanı ve uzamış izovölümetrik relaksasyon zamanıdır.

ELEKTRİKSEL İLETİ ANORMALLİKLERİ

Sirotik hastalarda, atriyel fibrilasyon, atriyel flutter, atriyel ve ventriküler ektoptik atımlar ve ventriküler aritmilerin varlığı geçmiş yıllarda pek çok çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte çalışmalarda kullanılan hastaların hemen tamamında etyolojinin alkole bağlı olması mevcut bulguların alkolün aritmogenik etkilerine yorulmuştur. Son dönemde yapılan çalışmalarda herhangi bir nedenle gelişmiş sirozda 3 tip elektrofizyolojik anormallik gözlenir bunlar; 1- QT intervalinde uzama 2- Kronotropik uyarıya yanıtta yetersizlik 3- Elektromekanik dissenkronizm

Uzamış QT mesafesi, anormal myokardiyal repolizasyonunun bir göstergesi olup genellikle yaşamı tehdit edici bir taşiaritmi türü olan torsade de pointes gelişim riski ile ilişkilendirilir.

Bugüne değin pek çok çalışmada etyoloji ne olursa olsun sirotiklerde uzamış QT mesafesi varlığı gösterilmiştir. Ancak uzamış QT mesafesinin sirotik hastalarda fatal aritmilere ne oranda ve ne şartlarda dönüştüğüne dair şu an için eldeki klinik verilerle bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Diğer taraftan QT mesafesindeki uzama, Child-Pugh skoru ile ifade edilen karaciğer hastalığının ciddiyeti, portal hipertansiyon şiddeti, portosistemik şantların yaygınlığı, artmış “brain tip natriuretic peptide” (BNP) ve proBNP, artmış plazma noradrenalin düzeyi ve azalmış sağkalım arasında anlamlı korelasyon söz konusudur. Uzamış QT aralığı karaciğer transplantasyonu ve beta blokör tedavi sonrası kısmen geri döndürülebilir.

Önceki konu başlıklarında da bahsedildiği üzere sirozlu hastalarda çeşitli fizyolojik ve farmakolojik streslere maruz kalan kalp, bunlara karşı körelmiş yanıt sergiler. Kalbin bu streslere kaşı taşikardik yanıt sergileyememesi “kronotropik inkompetans” olarak isimlendirilir.

Sirotik hastalarda saptanabilen diğer bir elektriksel iletim anomalisi, elektriksel ve mekanik sistolün senkronizasyonunun bozulmasıdır. Bu en basit ifadeyle EKG ile saptanan sistol süresi ile hemodinamik/fiziksel olarak gösterilen sistol süresi arasındaki farklılıktır. Elektriksel uyarı süresi, EKG ile dokümanite QT intervali, mekanik sistol süresi de Swan-Ganz kateterinin de yardımıyla ölçülen ventriküler sistolik basınç artışının başlangıcından, aortik kapakların kapanmasına kadar geçen süredir. Sirotik hastalarda özellikle artmış QT intervali olanlarda, QT intervali normal olanlara göre elektriksel-mekanik sistol arasında geçen süre daha uzundur. Sağlıklı kontrollerde QT süresinin uzunluğu ve mekanik sistol süresi uzunluğu arasındaki fark sıkı bir şekilde kontrol edilirken (6-14 ms), sirotiklerde bu süre farkı belirgin patoloji göstermektedir (-120-158 ms) ve geniş bir aralıkta dalgalanmaktadır. Bu veri sirotik kalpte eksitasyon-kontraksiyon çifleşmesinin bozulduğunun aşikar göstergesidir.

ŞİROTİK KARDİOMYOPATİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Sirotik hastalarda kalp üzerine stres yükleyen durumlara; egzersiz, volüm replasmaları, yüksek volümlü parasentez, enfeksiyonlar, TIPSS, şant operasyonları, karaciğer transplantasyonu hatta yemek yeme ve vücut pozisyon değişiklikleri bile örnek verilebilir

Bu hastalarda bilindiği üzere ciddi kalp yetmezliği ana klinik bulgulardan biri değildir. Bu nedenle özellikle diyastolik disfonksiyonun klinik önemi (-ki sirotiklerde erken kalp hastalığında sistolik disfonksiyondan daha önce gelişebilir) halen daha soru işaretleri içermektedir. 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 ağırlaşmakta ve pulmoner ödem gelişmektedir.

TIPSS işleminde, portal kan volümünün sistemik venöz sirkülasyona yönlendirilmesiyle portal basıncın dekompresyonu sağlanır. Bu işlem sıklıkla durdurulamayan varis kanaması ve tedaviye dirençli asit nedeniyle uygulanır. Huonker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada işlem sonrası sol atriyum çapında, pulmoner kapiller kenar basıncında ve total pulmoner rezistansta artış gösterilmiştir ve bu artmış basınçlar zamanla normale dönmektedir. Otöre göre TIPSS'la diyastolik disfonksiyon bulguları görünür hale gelmektedir. Yine yapılmış 2 farklı çalışmada sirotik hastaların %12-%13'ünde TIPSS sonrası konjestif kalp yetmezliği bulguları gelişirken, albumin destekli tekrarlayıcı parasentez yapılan kontrol grubunda kalp yetmezliği düşündürür hiçbir semptom gelişmemiştir. Diğer taraftan 2 ayrı geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmada TIPSS sonrası hiçbir hastada kalp yetmezliği gelişmemiştir.

Sirotik hastalarda, özellikle ciddi asiti bulunan olgularda E/A oranı düşüktür. Ventriküler diyastolik dolulukla ilgili yapılan pek çok çalışmada tense asitli hastalarda diyastolik disfonksiyon varlığı ile karakterize subklinik myokardiyal hastalık varlığı gösterilmiş olup bu bulgular (intrakardiyak ve pulmoner basınçlarda artış) parasentez sonrası düzeldikçe TIPSS sonrası kötüleşmektedir. Parasentez uygulamaları dekompanze hastalarda diyastolik fonksiyonları düzeltmekte ancak sistolik fonksiyonları etkilememektedir. Son dönemde yapılan bir başka çalışma konuyla ilgili çarpıcı sonuçlar ortaya koymuştur. Buna göre TIPSS'li hastalarda E/A oranı <1 olanlar, diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre daha düşük sağkalım oranlarına sahiptir.

Plazma genişleticilerle de sirotik hastalarda kardiyak debide bir miktar artış olur ancak bu artışa sıklıkla artmış sağ atriyel basınç, artmış pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller

kenar basıncı da eşlik eder. Benzer basınç değişiklikleri eritrosit süspansiyonu infüzyonunda ise gösterilememiştir.

Sirotik hastalarda en korkulan komplikasyonlardan bir tanesi de hepatorenal sendrom (HRS)'dur. Sirotik kardiyomyopatinin HRS gelişimindeki rolü ile ilgili en iyi veriler Ruiz-del-Arbol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan elde edilmiştir. Bilindiği üzere spontan bakteriyel peritonit (SBP); HRS gelişimine zemin hazırlar. Ruiz-del-Arbol ve ark., 23 SBP'li hastanın SBP tedavisi öncesi ve SBP rezolüsyonu sonrası laboratuvar ve hemodinamik verilerini incelemişlerdir. Hastaların 8'inde infeksiyon rezolüsyonuna rağmen böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu 8 hasta, böbrek yetmezliği gelişmeyen 15 hastayla karşılaştırıldığında tedavi öncesi kardiyak debilerinin düşük, sistemik vasküler dirençlerinin artmış olduğu bulunmuştur. Dahada önemlisi renal yetmezlik gelişmiş bu 8 hastanın SBP tedavisi esnasında kardiyak debisi daha da fazla düşmeye devam etmiş, ancak diğer grupta herhangi bir değişiklik olmamıştır. Her iki grupta da sistemik vasküler direnç değişmemiştir, ancak anlaşılacağı üzere renal yetmezlik grubunda ortalama arteriyel basınç anlamlı derecede düşmüştür ve bu düşüş kardiyak debideki düşüşle ilintilidir. Sonuçta kardiyak debideki bu düşüş bu grupta altta yatan sirotik kardiyomyopatinin bir sonucudur ve renal hipoperfüzyon, renal arteriyel vazokonstriksiyon ve takibinde HRS gelişimine yol açmaktadır. Yine aynı grubun yapmış olduğu konuyla ilgili bir başka çalışmada 27 tens asitli ve başlangıçta normal kreatininli sirotik hasta, HRS gelişimi öncesi ve sonrası hemodinamik ve nörohormonal parametreler açısından değerlendirilmişlerdir. Araştırmacılara göre gerçekten HRS gelişen hastalarda bazal kardiyak debi düşüktür ve renal disfonksiyon geliştikten sonra da kardiyak debi ve ortalama arteriyel basınçta anlamlı derecede düşüş gözlenmektedir. Ayrıca renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sisteminde de anlamlı aktivasyon izlenmiştir. Otöre göre ileri sirozlu ve ciddi vazodilatasyonlu olgularda; RAAS aktivasyonu, bozulmuş renal fonksiyon ve azalmış kardiyak debi (azalmış sistolik fonksiyon) HRS gelişiminde majör belirleyiciler gibi görünmektedir. Tüm bu veriler, HRS patogenezinde sirotik kardiyomyopatinin de var olduğunu göstermesi açısından anlamlıdır.

Karaciğer transplantasyonu da dolaşım sistemini doğrudan etkileyen prosedürlerin başında gelir. Erken postoperatif dönemde görülen kalp ilişkili komplikasyonlar; reperfüzyon

sendromu, aritmiler, ani kardiyak ölüm, myokard infarktüsü ve kalp yetmezliği olarak sayılabilir. Transplantasyon esnasında volüm statusunu etkileyebilecek faktörlerin yanı sıra metabolik değişiklikler, farmakolojik ajanlar ve daha pek çok faktör kardiyak komplikasyonlardan sorumlu olabilir. Yani mortalite ve morbiditeyi tek bir faktöre bağlamak mümkün görünmemektedir. Transplantasyonla birlikte portal basıncın ve karaciğer fonksiyonlarının normale dönmesi, kullanılan immunsupresif ilaçların periferik rezistansı artırıcı etkisi gibi nedenler latent veya o döneme kadar klinik semptoma neden olmamış sirotik kardiyomyopatinin maskesini düşürebilir ve akut sol ventrikül yetmezliği ve takiben pulmoner ödem gelişebilir. Konuyla ilgili çalışmalara bakıldığında olguların %12-56'sında perioperatif pulmoner ödem gelişmektedir. Bir başka çalışmada transplant sonrası hastaların %5,6'sında global sol ventrikül disfonksiyonu gözlenmiştir (olguların ortalama ejeksiyon fraksiyonu %20 bulunmuştur). Kalp yetmezliği de dahil kardiyak nedenli ölümler transplant ilişkili ölümlerin %7-21'ini oluşturur. Bununla birlikte kardiyovasküler yetmezlik, posttransplant mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Bahsedildiği üzere bugün için pek çok hastanın pretransplant dönemde hemen tamamen asemptomatik olduğu ve semptomların stresle agra ve olduğu düşünülürse mortalitenin ne kadarından sirotik kardiyomyopatinin sorumlu olduğunu ortaya koymak mümkün görünmemektedir.

Son olarak; sirotik kardiyomyopatide görülen elektriksel anormalliklerden biri olan uzamış QT intervali; karaciğer hastalığının ciddiyeti, portal hipertansiyonun şiddeti, portosistemik şantların yaygınlığı, artmış BNP ve proBNP, artmış plazma noradrenalin ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Uzamış QT aralığı geleneksel skorlama sistemleri ile birlikte risk gruplarının saptanmasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

SONUÇ

Sirotik kardiyomyopati kesin tanımı, konsensus çalışma grubunca net olarak ortaya konmadığı için, tanı ve hasta idaresinde kullanılan parametreler ve yöntemler konuyla ilgili otörlerin bireysel önerilerine dayanır. Örneğin Moller'in sistolik ve diyastolik disfonksiyonun ölçümünde kullanılacak tanınan araçlarla ilgili önerileri Tablo-2'de özetlenmiştir. Bununla birlikte çalışmalarda tanıda en sık kullanılan enstrümanlar EKG ve EKO'dur.

Tablo 2. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon ölçümünde kullanılan diagnostik araçlar

Sistolik fonksiyonlar

- Ekokardiyografi/MRI
 - Voltümler
 - Fraksiyonel kısalma (FS)
 - FS'nin hızı
 - Ejeksiyon fraksiyonu (planimetrik)
 - Strese yanıt (dobutamin)
 - Duvar hareketi
- Egzersiz EKG
 - Egzersiz kapasitesi
 - Oksijen tüketimi
 - Basıncı x kalp hızı üretimi
- Radyonüklid anjiyografi (MUGA)
 - Ejeksiyon fraksiyonu
 - Kardiyak volümler
 - Kontraktilite paterni
- Myocardial perfusion imaging with gating
 - Rejyonel miyokardiyal perfüzyon
 - Kardiyak volümler
 - Ejeksiyon fraksiyonu
 - Duvar hareketi ve duvar kalınlığı

Diyastolik fonksiyonlar

- Ekokardiyografi/MRI/MUGA
 - E/A oranı
 - Deselerasyon zamanı
 - A ve E dalgaları
 - Relaksasyon zamanı

MUGA, multigated acquisition.

Önceki konu başlıklarında bahsedildiği üzere sirotik kardiyomyopati herhangi bir stres faktörünün yokluğunda sessiz ve asemptomatiktir. Hatta sistemik vazodilatasyon nedeniyle ardyük oldukça düşüktür ve sol ventrikül fonksiyonları tamamen normal hatta mükemmel görünebilir. Ancak stresle karşılaşıldığında (TIPSS, infeksiyon- özellikle SBP, volüm değişiklikleri vs) klinik hızla bozulabilir. İşte bu aşamada klinisyen hastanın hızlı dekompanzasyonuna neden olan ana faktörlerden birinin sirotik kardiyomyopati olabileceğini akla getirmelidir. Bu durumda kardiyak monitorizasyon ve EKO yapılması gerekebilir.

Eğer ciddi kalp yetmezliği bulguları gelişirse yaklaşım genellikle non-sirotik olgularda uygulanan yaklaşımla benzer olmakla birlikte bazı önemli farklılıklar söz konusudur. Birinci-

si sirotiklerde ortalama arteriyel basınç zaten oldukça düşüktür (düşük ard-yük nedeniyle, yaklaşık 60 mm Hg civarındadır) Bu nedenle ard-yükü veya ön-yükü azaltıcı tedavileri to-lere etmeleri zordur. Özellikle ACE inhibitörleri gibi vazodila-törler bazı hastalarda ağır hipotansiyona yol açabilir. İkincisi, pek çok kardiyovasküler ilaç desensitizasyon nedeniyle röla-tif olarak düşük etki gösterir. Örneğin (+) inotropik etki gösteren dobutamine körelmiş kardiyak yanıt söz konusudur. Sodyum nitroprusid gibi NO donörü olarak etki göste-ren nitrovazodilatörler sıklıkla etkisizdir, çünkü bu hastalar-da patogeneze de bahsedildiği üzere yüksek endojen NO aktivitesi vardır, dolayısıyla hastalarda bu ajanlara desensiti-zasyon mevcuttur. Üçüncüsü de oubain gibi kalp glikozidleri-ne körelmiş yanıt söz konusudur.

Sirotik olgularda, non-sirotik kalp yetmezliği olanlara benzer şekilde yatak istirahati ve O2 desteği uygun non-farmakolojik yaklaşımlar olabilir. Tedavide bahsi geçen pek çok ilaç ya kon-trendike ya da inefektif olmakla birlikte, yine non-sirotik kalp yetmezlikli olgularda, kalpte ve dolaşımda yüksek konsantras-yonlarda bulunan katekolaminlerin, kardiyotoksik etkilerinin blokajı amaçlı son dönemde yaygın olarak kullanılan ve etkin-liği gösterilmiş olan beta blokör tedavi sirotik kalp yetmezliğinde de uygun olabilir. Ayrıca son dönemde yapılan bir çalışmada tek doz propranololün uzamış QT intervalini kısalttığı gös-terilmiştir. Bununla birlikte kronik beta blokör kullanımının kardiyak etkilerine dair geniş kapsamlı verilere ihtiyaç vardır.

Görünür kalp yetmezliği olmayan diyastolik disfonksiyon saptanmış sirotik olgularda bir aldosteron antagonisti olan “potasyum-Canrenoate” ile yapılan bir çalışmada bu ilaç has-talara 6 ay verilmiş ve sonuçta sol ventrikül duvar kalınlığın-da ve hipertrofisinde azalma görülmüştür. Ancak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Yine aldosteron antagonistleri ile ilgili uzun süreli kullanımın kardiyak etkilerini inceleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmakta-dır. Ayrıca bu ajanlar; non sirotik kalp yetmezlikli hastalarda katekolaminlerce indüklenen kardiyak fibrozisi önleyici etki-leri nedeniyle rutin olarak kullanılmaktadır.

Sonuç olarak her ne kadar karaciğer transplantasyonu kalp üzerindeki stresi, posttransplant erken dönemde arttırıcı ve kalp yetmezliğini tetikleyici riskleri beraberinde getirirse de, kardiyak fonksiyonlar transplantasyon sonrasında zaman içerisinde normale dönmektedir. Bu süre bir çalışmaya göre ortalama 9 aydır. E/A oranı, ventriküler hipertrofinin regres-yonu, QT intervalinde normalizasyon söz konusudur. Öyle görünmektedir ki karaciğer transplantasyonu; tıpkı sirozun diğer ekstrahepatik komplikasyonlarında olduğu gibi sirotik kardiyomyopatinin de tedavisinde tam şifa sağlar. Ancak gü-nümüzde hastaların çok küçük bir kısmı transplantasyon şansına sahiptir. Bu gerçekten yola çıkarak gelecekte sirotik kardiyomyopati konseptinin daha iyi anlaşılması gereklidir ve tedavisinde kullanılabilecek yeni farmakolojik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32: 1025-33.
2. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989; 151: 530-5.
3. Lee FR, Glenn KT, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:125-40.
4. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantati-on. *Liver Int* 2003; 23: 243-8.
5. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 765-74.
6. Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G et al. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabi-noid and vanilloid receptors. *Gut* 2005; 54: 522-7.
7. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 439-47.
8. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a mani-festation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology* 2003; 38: 1089-91.
9. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepa-tic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003; 38: 1210-8.
10. Henriksen JH, Bendtsen F, Hansen EF et al. Acute non-selective b-adre-nergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 239-46.
11. Pozzi M, Grassi G, Ratti L et al. Cardiac, neuroadrenergic, and portal he-modynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral Child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1110-6.
12. Torregrosa M, Aguade S, Dos L et al. Cardiac alterations in cirrhosis: re-versibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42: 68-74
13. Milani A., Zaccaria R, Bombardieri G. Cirrhotic cardiomyopathy. *Digest and Liver Disease* 2007; 39: 507-15
14. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is asso-ciated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahe-patic portosystemic shunt. *Gut* 2007; 56: 869-75.
15. Moller S, Henriksen S. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-78 .