

Hiperdinamik Dolaşım Sendromu ve Sirotik Kardiyomiyopati

Havva BAKAL¹, Zeki KARASU²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Karaciğer sirozu histolojik olarak; yoğun fibrotik septa ile çevrelenmiş, parankimal harabiyet ve hepatik vasküler mimaride belirgin distorsiyona neden olan yaygın nodüler rejenerasyon ve nekroinflamasyon ile karakterizedir (1,2).

Karaciğer sirozunun en önemli komplikasyonu portal hipertansiyondur (PH). Portal hipertansiyona sekonder oluşan portosistemik şantlar, karaciğerin bypass edilmesine, bu durum da vazodilatörlerin [nitrik oksit (NO), karbon monoksit (CO), endokanabinoidler] sistemik dolaşımda kalmasına neden olmaktadır (3). Vazodilatörlere bağlı artan splanknik vazodilatasyon, ortalama arteryel basıncı azaltarak sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve vazopressinin nonosmotik salınımı gibi endojen nörohumoral sistemleri aktive ederek sodyum tutulumu ve plazma hacim genişlemesine neden olmaktadır.

Hiperdinamik dolaşım sendromu (HDS) portal hipertansiyonun ilerleyen safhalarında görülmekte ve çoklu organ yetmezliğinin gelişimi için bir ön aşama olarak kabul edilmektedir.

HİPERDİNAMİK DOLAŞIM SENDROMU

HDS patofizyolojisinde splanknik göllenme ve portal vendedilatasyon sonucu artmış kardiyak output, azalmış ortalama arteryel basınç ve azalmış sistemik vasküler rezistans rol al-

maktadır (4,5). Hipotansiyona cevap olarak artan vazokonstriktör mediatörlere azalmış yanıt da HDS'ye katkıda bulunmaktadır (4).

Bir başka etken olarak intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve bakteri translokasyonunun, patojen ilişkili moleküller (PAMP'ler) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a), interlökin-1B (IL-1B) salınımı yoluyla hiperdinamik dolaşıma katkıda bulunduğu düşünülmektedir (6). Bundan yola çıkarak yapılan bir çalışmada, norfloksasin ile seçici bağırsak dekontaminasyonu sağlanan 14 sirozlu hastada, splanknik veya renal hemodinamiye zarar vermeden hiperdinamik dolaşımın kısmen tersine çevrildiği görülmüştür (7).

Hiperdinamik dolaşım sendromu, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, sirotik kardiyomiyopati, adrenal yetmezlik, şok ve doku hipoksemisi gibi siroza bağlı çeşitli komplikasyonların gelişmesinde patojenik bir temel oluşturmaktadır (3,8). HDS ayrıca splanknik göllenme ve portal basıncı daha da arttırarak asit ve dolaşım bozukluğunun gelişimine katkıda bulunmaktadır (9).

SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ

Hiperdinamik dolaşım sendromu ilişkili kardiyak disfonksiyon alkolik kardiyomiyopatiden farklı bir antite olarak "sirotik kardiyomiyopati" olarak adlandırılmıştır (8). Bu terim

fiziksel ve farmakolojik stresle indüklenen kontraktilite bozukluğuna işaret etmekle ve kalp anormalliklerinin arkasındaki mekanizma tam olarak anlaşılammakla birlikte (10) NO, CO, TNF-a, safra asidi ve bakteriyel endotoksinlerin kardiyak kontraktilite kusuruna yol açtığı gösterilmiştir (11). Öyle ki Desai ve ark. yüksek safra asit düzeyinin ejeksiyon fraksiyonu artışı ve düşük kalp hızı ile ilişkili olduğunu bulmuş ve safra asitlerinin kardiyodepresan etkilerini tanımlamak için “kolekardi” terimini önermişlerdir (12).

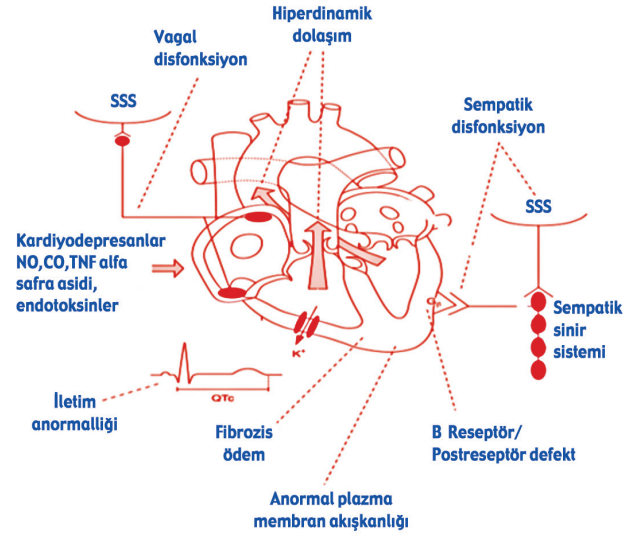
Sirotik kardiyomiyopati patogeneğinde arteryel kan hacminin azalmasıyla baroreseptörlerin deaktive olması, sempatik sinir aktivitesinin artması ve dolayısıyla kalp atım hızı ve kardiyak output (KO)'un artması suçlanmaktadır (13). Esasen burada fonksiyonel bir hipovolemi vardır. Deneysel siroz modelinde fonksiyonel hipovoleminin salin infüzyonu ile hızla düzeltilmesinin kardiyak outputta hızlı bir düşüşe neden olduğu görülmüştür (14). Bu deneyin insan modelindeki sonucu transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) veya karaciğer naklinden sonra venöz dönüşün hızla artmasıyla kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun gelişmesidir (15).

Sirotik kardiyomiyopati patofizyolojisinde otonomik disfonksiyon, bozulmuş hacim yanıt refleksleri ve miyokard disfonksiyonu da rol almaktadır (16). Otonomik disfonksiyonun yeri bilinmemekle birlikte merkezi sinir sistemi veya periferik sinirlerde olabileceği gösterilmiştir (17).

Miyokard disfonksiyonundan, kardiyomiyosit membrandaki değişiklikler, β -adrenoseptör sayısının azalması ve disfonksiyonu, K^+ kanalı, L-tipi Ca^{+2} kanalları, Na^+/Ca^{+2} değiştirici reseptörlerin değişimi sorumludur (18). Kardiyomiyosit membranında fibrozis ve ödemin (11) yanı sıra artan kolesterol membran akışkanlığının azalmasına, azalmış akışkanlık G proteini ile β -reseptör bağlanmasını bozarak β -reseptör disfonksiyonuna neden olmaktadır (19).

Kardiyak muskarinik reseptörlerin, β -adrenerjik stimülasyonun pozitif inotropik ve kronotropik etkilerini dengelemesi beklenirken, postreseptör defekte bağlı reseptörler körelmiş muskarinik yanıt vermektedir (20).

Hem K^+ kanal anormallikleri hem de sempatoadrenerjik hiperaktiviteye bağlı olarak kardiyomiyositlerin gecikmiş repolarizasyonu QT aralığının uzamasına katkıda bulunmaktadır (21). Şekil 1'de sirotik kardiyomiyopatının patofizyolojik komponentleri görülmektedir (11).



Şekil 1. Sirotik kardiyomiyopatının patofizyolojik komponentleri.

S Møller, and J H Henriksen Heart 2002;87:9-15.

SSS: santral sinir sistemi, NO: nitrik oksit, CO: karbon monoksit, TNF-a: tümör nekrozis faktör alfa.

QT süresinin karaciğer hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (22). Bazı yazarlara göre QT uzaması sirotik kardiyomiyopati riski altındaki sirozlu hastaları saptamada önemli bir işaretir (23). QT uzaması sirotik hastalarda ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (24).

Kompansatuvar fazda ventrikülde hipertrofi, kollajen birikimi, Ca^{+2} 'nin sarkoplazmik retikulumla dönmesiyle miyokardiyal relaksasyonun azalması diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Hiperdinamik dolaşım ile kalp bu durumu kompanse etmeye çalışsa da ilerleyen safhalarda sistolik disfonksiyon gelişmekte ve kalp yetmezliği bulguları görülmektedir. Azalmış kardiyak fonksiyon fazında elektrokardiyografide (EKG) QT uzaması görülürken ekokardiyografide (EKO) izovolumetrik gevşeme zamanında uzama saptanmaktadır. Kompansatuvar evrede hiperdinamik dolaşım ile kalp atım hızı yükseltilerek kardiyak output artırılmaya çalışılmakta EKO'da diyastolik disfonksiyon saptanmaktadır (16). Şekil 2'de sirotik kardiyomiyopatide EKG ve EKO bulguları görülmektedir (16). Tedavide karaciğer nakli kesin çözüm gibi görünmektedir. Diyastolik disfonksiyon karaciğer transplantasyonundan 6 ile 12 ay sonra normale dönme eğilimindedir (25).



	Azalmış Kardiyak Fonksiyon Fazı	Kompansatuvar Faz	Kalp Yetmezliği Fazı
Klinik bulgular	Hiperdinamik evre	Hiperdinamik evre III	Hipotansiyon Kalp yetmezliği bulgu ve semptomları Akciğer ödemi
Elektrokardiyogram anormallikleri	QT uzaması	Multipl ekstrasistoller QT uzaması III	Dal bloğu ST depresyonu Elektriksel-mekanik dissinerji
Ekokardiyografik bulgular	Uzamış izovolümetrik gevşeme zamanı	Uzamış izovolümetrik gevşeme zamanı (>80 ms) Diyastolik disfonksiyon	Genişleme sol atriyum Azalmış duvar hareketi Artmış duvar kalınlığı Sistolik disfonksiyon

Şekil 2. Sirotik kardiyomiopatide klinik EKG ve EKO bulguları. (Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;56:539-49.) KO: Kardiyak output.

Sonuç olarak; portal hipertansiyona sekonder gelişen splanknik vazodilatasyon ve birtakım mediyatörlerle tetiklenen hiperdinamik dolaşım sendromu ve sirotik kardiyomiopati için daha

fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni tedavi stratejileri geliştirmek için aydınlatılmamış mekanizmaların yeni çalışmalarla ortaya konulması gerekliliği açıkça ortada durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet 2014;383:1749-61.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371:838-51.
3. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. World J Gastroenterol 2014;20:2555-63.
4. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: An overview. Pharmacol Ther 2001;89:221-31.
5. Garcia-Tsao G. Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 2003;19:250-8.
6. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. Clin Mol Hepatol 2012;18:337-46.
7. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. Ann Intern Med 2003;139:186-93.
8. Yang YY, Lin HC. The heart: Pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy. J Chinese Med Assoc 2012;75:619-23.
9. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. Hepatology 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
10. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. Hepatology 1996;24:451-9.
11. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002;87:9-15.
12. Desai M, Mathur B, Eblimit Z, et al. Bile acid excess induces cardiomyopathy and metabolic dysfunctions in the heart. Hepatology 2017;65:189-201.
13. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. Semin Nephrol 1997;17:505-19.
14. Fernández-Muñoz D, Caramelo C, Santos JC, et al. Systemic and splanchnic hemodynamic disturbances in conscious rats with experimental liver cirrhosis without ascites. Am J Physiol 1985;249:G316-20.
15. Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, et al. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. Hepatology 1996;23:982-7.
16. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2010;56:539-49.
17. MacGilchrist AJ, Sumner D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: Evidence for a peripheral vascular defect. Hepatology 1991;13:689-94.
18. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. Annu Rev Physiol 2008;70:23-49.
19. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. Am J Physiol 1994;267:G87-93.
20. Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. Hepatology 1997;25:1361-5.
21. 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.

22. Hansen S, Møller S, Bendtsen F, et al. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: Relation to haemodynamic changes. J Hepatol 2007;47:373-80.
23. Henriksen JH, Møller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. Scand Cardiovasc J 2009;43:218-25.
24. Day CP, James OF, Butler TJ, Campbell RW. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. Lancet 1993;341:1423-8.
25. Torregrosa M, Agudé S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: Reversibility after liver transplantation. J Hepatol 2005;42:68-74.



JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Yüz çeşit şeyi yarım bilmektense bir şeyi tam bilip uygulamak insanı daha iyi yetiştirir.