

Karaciğer ve Kalp Arasındaki Karşılıklı İletişim: Kardiyohepatik Sendrom

Intercommunication Between Liver and Heart: Cardiohepatic Syndrome

✉ Nihat AKBAYIR

Etiler Central Hospital, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Özet • Akut sol kalp yetersizliğinde kardiyak debinin azalması konjestif kalp yetersizliğine ve bunun sonucunda çift yönlü kalp yetmezliğinin gelişmesine neden olmaktadır. Kardiyohepatik etkileşimlerin çift yönlü özelliği karaciğer ve kalp arasındaki iletişimin karmaşık özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu derlemede, karaciğer dolaşımına ilişkin anatomik ve fizyolojik özellikler özetlenmekte, kardiyohepatik etkileşimlerin fizyopatolojisi, kardiyohepatik sendrom olarak isimlendirilen bu tablonun klinik, biyokimyasal özellikleri, diagnostik ve terapötik yaklaşımlar ele alınmaktadır. Konu ile ilgili çalışmaların bu alanda yapılacak olan araştırmaların önünü açabileceği ve özellikle kalp ve karaciğer arasında nörohormonal ve sitotoksik etkileşime yönelik araştırmaların ilgi odağı olacağı öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kalp, karaciğer, kardiyohepatik sendrom

Abstract • Acute left heart failure leads to decreased cardiac output, resulting in congestive heart failure and subsequently the development of bidirectional heart failure. The bidirectional nature of cardiohepatic interactions reveals the complex communication between the liver and the heart. This review summarizes the anatomical and physiological features related to liver circulation and addresses the pathophysiology, clinical and biochemical characteristics of referred to as cardiohepatic syndrome as well as diagnostic and therapeutic approaches of cardiohepatic interactions. It is anticipated that the studies related this topic may pave the way for future research in this field, with particular attention expected to focus on neurohormonal and cytotoxic interactions between the heart and liver.

Key words: Heart, liver, cardiohepatic syndrome

GİRİŞ

En büyük visseral organ olarak karaciğer, tüm kalp debisinin %25'e varan oranını alırken, bunun %25-30'u hepatik arter yoluyla ve %70-75'i de portal venöz sistem yoluyla gelmektedir. Bu karaciğere özgü dual kan desteği, karaciğerin güçlü metabolik aktivitesini karşılamakta ve bunun sonucu olarak da tüm vücudun oksijen tüketiminin %20'si gibi yüksek bir oran karaciğerin payına düşmektedir (1-3). Kardiyak debide azalma olduğunda portal akım da göreceli olarak azalır ve bir

refleks mekanizma devreye girer. Portal venöz akımında azalma, hepatositler ve Kupffer hücreleri tarafından sentezlenen adenozin seviyelerinde artışa yol açar. Artan adenozin seviyeleri, otopregülatör bir mekanizma yoluyla "hepatik arteriyel tampon yanıt" olarak isimlendirilen koruyucu, kompanse edici bir hepatik arter dilatasyonuna neden olur. Hepatik arteriyel tampon yanıtı, hepatik arterin portal venöz akımdaki değişiklikleri kompanse etme yeteneğini temsil eder (4). He-

İletişim: Nihat AKBAYIR • Etiler Central Hospital, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul • E-mail: nihatakbayir@gmail.com • Akbayır N. • *Intercommunication between liver and heart: Cardiohepatic syndrome* • *The Turkish Journal of Current Gastroenterology* 2024;26:123-129.

Tablo 1. Karaciğer hastalığına neden olan kalp hastalıkları.

Karaciğer Hastalığına Neden Olan Kalp Hastalıkları (Kalp Karaciğeri Nasıl Etkiler?)	
1.	Konjestif hepatopati (KH) (Baskın olarak sistemik konjesyon ve yükselmiş sağ kalp hemodinamiklerine ilişkin bulgularla birlikte olan kalp yetersizliğinin tetiklediği kronik kolestatik form)
2.	Kardiyojenik iskemik karaciğer hasarı (KİKH) (Baskın olarak hipoperfüzyonun klinik bulgularıyla birlikte olan kalp yetmezliğinin tetiklediği akut karaciğer sitolizi şeklindeki form)

patik arteriyel kan akımındaki artış, azalan portal akımın %25 ila %60'ını tamponlayabilir. Toplam hepatik kan akışı, 800 ila 1.200 ml/dak arasında değişir ve bu, 100 g karaciğer ıslak ağırlığı başına yaklaşık 100 ml/dakikaya eşdeğerdir (5). Ek olarak karaciğere tatminkar düzeyde oksijen alımını sürdürebilmek için kan oksijeninin %95'i gibi yüksek bir oranı kandan ekstrakte edebilmektedir (6). Bu mekanizmalar, tek başına perfüzyon bozukluğundan kaynaklanan hepatosit nekrozuna karşı karaciğeri nispeten dirençli hale getirmektedir. Bununla birlikte, visseral kan akımı kritik düzeyde azaldığında veya ağır hipoksemi geliştiğinde, karaciğeri hipoksik hasara karşı koruyan mekanizmalar yetersiz kalmaktadır. Sistemik konjesyon ve artmış sağ kalp dolmuş basıncından kaynaklanan senkron hemodinamik değişikliklerin, önemli karaciğer hasarı gelişiminde temel koşulların gibi oldukları görülmektedir (5,6). Hepatik hasarın ciddiyeti ve niteliği, sırasıyla pasif konjesyon ve azalmış perfüzyonunun göreceli katkılarına bağlıdır (7). Akut dekompanse kalp yetersizliğinde görülen kardiyohepatik etkileşime yönelik olarak ileri sürülen model Tablo 1'de gösterilmektedir (6).

1. KARACİĞER HASTALIĞINA NEDEN OLAN KALP HASTALIĞI

Karaciğerde bulunan X reseptörleri (LXRa ve LXRb dahil LXR'ler) lipid ve glikoz metabolizması ile kolesterol homeostazisi ve enflamasyonun temel düzenleyicileridir. LXR'ler, retinoid X reseptörleri (RXR) DNA'ya bağlanır. LXRa, karaciğerde eksprese edilen baskın alt tiptir ve ayrıca kolesterol metabolizmasında rol oynayan dokularda (bağırsak, adipoz, böbrek ve adrenaller) yüksek oranda eksprese edilir (8). LXR'lerin transkripsiyonel aktivitesi, yüksek hücrel kolesterol seviyelerine yanıt olarak indüklenir. LXR'lerin aktivasyonu, ters kolesterolü normalleştirir, diyabet kaynaklı inflamasyonu önler ve proinflamatuvar makrofajların sayısını azaltır. LXR sinyalinin doğrudan kardiyak etkileri arasında kardiyomiyo-

sit hipertrofinin azalması, hücre kaybı ve fibrotik yeniden şekillenme yer alır. LXR'ler ayrıca miyokard içindeki anjiyogenez uyarır ve glukoz alımı ve kullanımı (metabolik yeniden şekillenme) kapasitesini artırır. LXR'lerin yukarıda belirtilen yaygın etkileri, ateroskleroz ve ateroskleroz dahil olmak üzere birçok kalp yetmezliği komorbiditesinin patogenezinin sinyal gönderen değiştirilmiş LXR'lerin katkısına bir açıklama sağlar. Değiştirilmiş LXR sinyali, kalp yetersizliği (KY) komorbiditelerinin gelişimine katkıda bulunur (9).

1.1. Konjestif Hepatopati

Konjestif hepatopati (KH) en sık kalp kapak hastalıkları, kardiyomiopati, sol kalp yetmezliği ve konstrüktif perikardit görülür. Kalp debisinde akut bir düşüş kardiyojenik iskemik hepatit ile sonuçlanabilir. Karaciğer sirozunda, portal hipertansiyon, bozulmuş kardiyak beta-adrenerjik yanıt ve kardiyak ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinin kombinasyonu sirotik kardiyomiopati gelişiminde rol oynar. Stres kardiyomiopatisi, karaciğer transplantasyonu sonrası perioperatif dönemde ortaya çıkabilen akut bir kalp yetmezliği sendromudur (5).

1.1.1. Prevalans ve Patogenez

Konjestif hepatopati (KH), uzun süredir devam eden sistemik venöz konjesyon ortamında gelişen kronik bir durumdur. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda KH prevalansının %15-65 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Sistemik venöz konjesyonun birincil nedeni tek başına sağ taraf kalp yetmezliği veya daha seyrek olarak sol taraf kalp yetmezliğidir. Sistemik venöz tıkanıklık, kor pulmonale, triküspid yetersizliği, konstrüktif perikardit, restriktif kardiyomiopati ve konjenital kalp hastalığında da dominant bulgu KH bulgularıdır (10).

1.1.2. Patofizyoloji

Alta yatan fizyopatolojik mekanizmalar arasında artmış hepatik ven basınçları, azalmış hepatik kan akışı, iskemi/reper-

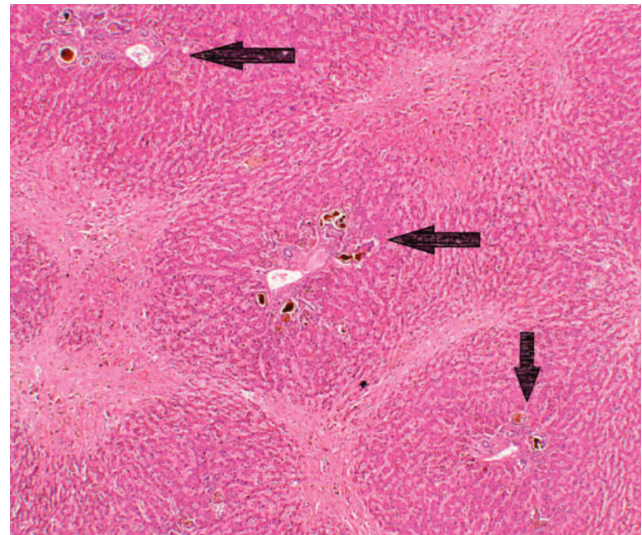
füzyon hasarı ve azalmış arteriyel oksijen saturasyonu yer almaktadır (11).

- İlk mekanizma hepatik konjesyon olup, hepatik venlerde kapakçık olmaması, yüksek basıncın doğrudan sağ atriyum ve inferior vena kavadan hepatik venlere geriye doğru geçişine izin vermesiyle karakterizedir. Böylece, sinüzoidal basıncın artması ve biliyer kanaliküllerdeki hücreler arası sıkı bağlantıların bozulmasıyla intra hepatik kolestaz ortaya çıkar. Biliyer sistemdeki hasar, hepatik fibroze yol açan reaktif enflamasyona neden olur (11,13).
- İkinci olarak, durgun kan akışı ve yüksek sinüzoidal basınç üçüncü boşluğa sıvı kaybını ve sinüzoidal mikrotrombusların oluşumunu artırır, bu da fibrojenizi kolaylaştırır. En büyük hasar, santral veni çevreleyen Rappaport asinusunun zon 3'ünde meydana gelir. Konjestif hepatopati ile ilişkili başlıca kardiyak hastalıklar arasında kapak hastalıkları (triküspit yetersizliği ve mitral stenozu), kardiyomyopati, sol kalp yetmezliği ve konstrüktif perikardit yer almaktadır (14).
- İskemi; reperfüzyon hasarı, hipoperfüzyona bağlı hipoksinin neden olduğu hücresel hasar ile karakterize olup, oksijen iletiminin yeniden sağlanmasından sonra paradoksal olarak şiddetlenir (15).
- Kalp yetersizliğindeki (KY) hepatik iskemi; reperfüzyon hasarı Kupffer hücrelerinin erken aktivasyonu, polimorfonükleer hücrelerin geç aktivasyonu (nötrofilik hepatit), hücre içi kalsiyum yüklenmesi, sitokinler ve kemokinler, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve karaciğer mikrosirkülasyonunun bozulması ile karakterizedir (16).
- Histopatolojik lezyon zon 3'te sentrilobüler koagülasyon nekrozudur, ağır olgularda zon 2'ye dek uzanabilir. Sentrilobüler karaciğer hücre nekrozu periferik bölgelere uzanabilir ve bunu bağ dokusunun birikmesi ve yayılması izler, bir santral veni diğerine köprüler ve sonuçta siroza yol açar (17).
- Son olarak, kalp yetmezliği olan hastalarda obezite, diyabet ve hiperlipidemiye bağlı olarak sıklıkla hepatik steatoz görülür veya anemi vardır; bunların hepsi karaciğeri daha fazla hücre nekrozuna yol açan hipoksik hasara yatkın hale getirir (15,18).

1.1.3. Histopatoloji

Morfolojik olarak konjestif hepatopati, karaciğer parankiminde karakteristik değişikliklere neden olur.

Yüksek hepatik venöz basınç lobüler hepatik damarlara lobüler hepatik parankim içinde (zon 3) iletilerek sinüzoidal fenestraların genişlemesine neden olur (19). Hepatik sinüzoidlerin dilatasyonu venöz basıncın derecesi ile ilişkilidir ve kırmızı kan hücrelerinin ve proteinden zengin sıvının Disse'nin perisinüzoidal boşluğuna eksüdasyonu ile sonuçlanır (20). Uzun süreli perivenüler konjesyon, sentrilobüler hepatik parankim (bölge 3) içinde lokal steatotik değişiklikler, atrofi ve/veya nekroz ile karakterize kardiyak karaciğer sirozuna neden olur. Bu durum zamanla sinüzoidal kollajen birikimine yol açarak komşu santral damarlar arasında uzanan geniş fibröz septalar oluşturabilir. Bu köprüleşme fibrozisi modeli "ters lobülasyon" olarak adlandırılan tipik bir histolojik görünüm oluşturur (21). Fibrozis derecesi karaciğerlerin uzamsal bölgeleri içinde heterojen değişiklikler gösterir. Bu heterojenite muhtemelen kronik vasküler konjesyona bağlı olarak hepatik venüller ve sinüzoidler içindeki fokal trombotik olayların fibrojenik etkileriyle ilişkilidir. Kronik venöz tıkanıklıktan etkilenen bir karaciğerin kaba patolojik görünümü "hindistan cevizi karaciğeri" olarak tanımlanmıştır (Resim 1). Bu benekli görünüm, kırmızı kan hücrelerinin sentrilobüler sinüzoidlerden ekstravazasyonundan kaynaklanır ve bu da hepatik parankim içinde kızarıklık alanlara yol açar (22).



Resim 1. Konjestif karaciğerde hindistan cevizi-görünümü/ters lobülasyon (23).

1.1.4. Görüntüleme Testleri

Konjestif hepatopati (KH) için hiçbir görüntüleme çalışması patognomonik değildir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği olan hastalarda KH'yi değerlendirmek için farklı görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Abdominal ultrasonografide karaciğer büyüklüğü, hepatik venler ve vena kava inferior da genişleme saptanması karaciğer konjesyonunu gösteren önemli bulgulardır.

Spektral Doppler çalışmaları sağ kalp yetersizliği olan hastalarda portal ven pulsatilitesinin ve hepatik arteriyel direncin arttığını göstermiştir. Kronik veya ağır vakalarda yaygın fibrozis görülebilir. Hepatobiliyer kontrast ajanları tutan hiperyanıtıcı rejeneratif nodüller sıklıkla mevcuttur (24). Elastografi, kesme dalgası yayılımının gözlemlenmesi yoluyla karaciğerin mekanik özelliklerinin invaziv olmayan bir şekilde ölçülmesini sağlar. Artan fibrozis aşaması, ultrasonografik ve magnetik rezonans elastografik yöntemlerle yararlanılabilen artmış karaciğer sertliği ile ilişkilidir (25).

1.1.5. Klinik Seyir ve Laboratuvar Bulguları

Konjestif hepatopati (KH) genellikle subklinik seyirlidir. Semptomatik olduğunda, hastalarda erken doyunluk, halsizlik, hafif sarılık veya karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı aralıklı sağ üst kadran ağrısı ve periferik ödem gibi kardiyak yetmezlik bulguları hakimdir. Fizik muayenede elastik yapıda büyümüş karaciğer, hepatojugular reflü, spider nevüs, splenomegali ve karında kollateraller görülebilir. Özofagus varislerinin varlığı, karaciğer fibrozuna doğru ilerlemeye bağlı olarak transhepatik basınç gradiyentinin yükseldiğini gösterir (9,17). Buna ek olarak, triküspit kapak yetersizliğinde pulsatil karaciğer varlığı fark edilebilir. Bu pulsatilitenin zaman içinde kaybolması konjestif hepatopatiden kardiyak siroz olarak bilinen sekonder karaciğer sirozuna ilerlemeyi göstermektedir.

KH'li hastaların çoğu asemptomatiktir, bu nedenle KH genellikle kardiyak hastalıkları olan hastalarda anormal karaciğer fonksiyon testleri ile keşfedilir. Normalin üç katına kadar ılımlı düzeyde transaminaz yüksekliği, azalmış albümin seviyeleri ve yüksek bilirübin, kolestaz belirteçleri olan alkalın fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) yükseklikleri de konjestif hepatopatinin karakteristik bulgusudur ve sağ atriyal ve santral venöz basınç artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda karaciğer kapsülünün gerilmesi nedeniyle künt nitelikte karın sağ üst kadran ağrısı vardır.

- Yaklaşık her dört hastadan biri, genellikle splenomegali olmaksızın asit ile başvurur (17).
- Asitli hastalarda, serum-asit albümin gradyanı ≥ 1.1 g/dL ve toplam asit proteini > 2.5 g/dl olması, asitin kardiyak nedeni için %63 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahiptir (26).
- Serum veya asit B tipi natriüretik peptid (BNP) seviyesi eklendiğinde tanısal doğruluk artmaktadır (26).

Kolestaz belirteçleri olan ALP ve GGT yükseklikleri de konjestif hepatopatinin karakteristik bulgusudur ve sağ atriyal ve santral venöz basınçlarla korele olduğu gösterilmiştir. Hepatik konjesyona bağlı olarak artmış olan intrahepatik basıncın komprese edilebilir kanallükülleri komprese etmesiyle bir tür intrahepatik kolestaz gelişmekte ve ilgili enzimler olan GGT ve ALP düzeyleri 3-5 kat yükselmektedir (6).

Konjestif hepatopatide bilirübin profili ağırlıklı olarak konjuge olmayan fraksiyona ait hafif hiperbilirübinemi ile temsil edilir. Konjestif hepatopatili hastalarda hafif hipoalbüminemi ve asit bulunabilir (6,7).

Bu hastalarda kalp yetmezliğine bağlı yetersiz beslenme ve hemodilüsyon durumu, hipoalbümineminin şiddetlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

1.1.6. Konjestif Hepatopatili Hastaya Yaklaşım

Konjestif hepatopatinin tedavisi esas olarak altta yatan kardiyak hastalığın tedavisi ve kardiyak debinin iyileştirilmesinden oluşur. Diüretikler farmakolojik tedavinin temelini oluşturur. Kontrendike olmadıkça, semptomatik konjestif kalp yetmezliğinde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve beta blokerler endikedir.

Konstrüktif perikardit, ciddi kalp kapak hastalığı ve iskemik kardiyomyopati durumunda cerrahi yaklaşım endike olabilir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalar için geçici sol ventrikül yardımcı cihaz desteği (LVAD) veya kalp nakli konjestif hepatopatinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir (27).

1.2. Kardiyojenik İskemik Karaciğer Hasarı

1.2.1. Prevalans ve Patogenez

Kardiyojenik iskemik hepatit (KİH) [kardiyojenik iskemik karaciğer hasarı (KİKH) şok karaciğeri, iskemik veya hipoksik hepatit]; akut kalp, dolaşım veya akciğer yetmezliği durumunda venöz staz ve ani hepatik hipoperfüzyonun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkan akut bir durumdur (28).

Bununla birlikte gerçek prevalans daha az olabilir, çünkü KİH'den şüphelenilmezse tanı atlanabilir. Bir meta-analizde, akut bir kardiyak darbenin hastaların %78'inde iskemik hepatit ve %24'ünde septik şoktan önce geldiği ve genel hastane içi sağkalım oranının %51 olduğu bulunmuştur (29). Daha da önemlisi, hafif bir hemodinamik bozuklukta bile, sinüzoidal endotel hücrelerinin ve hepatositlerin kandan oksijen ekstraksiyonunu arttırmaya yönelik kompensatuvar mekanizmalarının tükenmiş olması nedeniyle, önceden venöz stazı olan hastalarda karaciğer hasarı gelişebilir. Bu nedenle kronik venöz stazı olan hastalar ölüm riski altındadır (29).

1.2.2. Patofizyoloji

Akut kardiyojenik hepatit hasar genellikle asemptomatiktir. Bununla birlikte, klinik belirtiler 2-24 saatlik bir gecikme döneminden sonra ortaya çıkabilir. Hastalar en yaygın olarak halsizlik, ilgisizlik ve konfüzyon, flapping tremor, oligüri, sarılık ve hepatik koma gibi akut viral hepatite benzeyen semptomlar sergileyebilirler.

Akut karaciğer hasarında rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar temel olarak hepatik kan akışındaki değişikliklerle ilgilidir. Bununla birlikte, hipotansiyon kalıcı olduğunda, visseral kan akımı kritik derecede azalır ve kompensatuvar mekanizmalar alt edildikten sonra hepatosellüler hipoksi ve nekroza yol açan ciddi hipoksemi gelişir (30,31).

Akut kardiyojenik karaciğer hasarı, genellikle akut koroner olay, kardiyak aritmi veya geçici şiddetli hipotansiyon ile eş zamanlı veya ardından gelişir.

Akut hipoksik karaciğer hasarı olan hastalarda sistemik vasküler direncin ve ortalama pulmoner kapiller kan (pulmonere capillary wedge pressure) basıncının yükseldiği gösterilmiştir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, akut kardiyojenik karaciğer hasarı gelişimi için akut kardiyak olay ile birlikte hepatik venöz konjesyon kombinasyonunun gerekli olduğu düşünülmektedir.

1.2.3. Histopatoloji

Akut kardiyojenik iskemik hepatitin ana histolojik özelliği, sentrilobüler nekroz olarak bilinen santral hepatik venlerin etrafındaki zonun nekrozu (zon 3) ile karakterizedir. Zon 3 bölgesi en zayıf oksijen iletimine sahiptir ve düşük hepatik

kan akışı sırasında en çok etkilenecek bölgedir. Uzun süreli dolaşım kollapsı vakalarında, nekrotik değişiklikler midzonal periportal segmentlere kadar uzanabilir (zon 2, zon 1) (32).

1.2.4. Görüntüleme Testleri

Kardiyojenik iskemik karaciğer hasarının tanısal yaklaşımı genellikle klinik tablo ve laboratuvar bulgularına dayanmaktadır.

Ancak, abdominal ultrason gibi non-invaziv görüntüleme, suprahepatik venlerin ve inferior vena kavanın genişlemesi gibi karaciğer konjesyonu belirtilerini göstererek destekleyici olabilir. Ekokardiyografide, pulmoner hipertansiyon ve bozulmuş sistolik sol ventrikül fonksiyonu sıklıkla gözlenir. Manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi gibi diğer görüntüleme teknikleri, karaciğer hasarının diğer nedenlerini dışlamak için kullanılabilir (33).

1.2.5. Klinik Seyir ve Laboratuvar Bulguları

- Kardiyojenik iskemik hepatit (KİH), laktat dehidrogenaz (LDH) ve transaminaz değerlerinin 20 kattan fazla ani artışları ve indeks olaydan sonraki ilk 3 gün içinde protrombin zamanının uzaması ile karakterizedir (34,35).
- LDH ve transaminaz düzeylerinde ALT/LDH oranı < 1.5 olan bir artış ve alta yatan neden düzeltildikten sonra normal değerlere hızlı bir düşüş hipoksik hasarı düşündürmektedir (34,35).
- Alta yatan sürecin düzeltilmesinden sonra karaciğer enzimleri kadamel olarak düşer ve 7-10 gün içinde normal değerlere iner.
- Diğer non-spesifik anormal laboratuvar değerleri arasında total serum bilirübin seviyelerinde yükselme gözlenir.
- Ayrıca karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) uzayabilir (36).
- Akut kalp yetersizliğinde (KY), çalışmalar kolestatik karaciğer enzim paterninin sistemik venöz staz belirtileri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu, hepatosellüler paternin ise sistemik hipoperfüzyon ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir (34,36).

1.2.6. Kardiyojenik İskemik Hepatitte Yaklaşım

Kardiyojenik iskemik hepatit (KİH) yaklaşımının temel taşı, altta yatan durumun düzeltilmesidir. Tedavi kalp, dolaşım veya akciğer yetmezliğinin tipine bağlı olarak değişir. Örneğin, dominant tablo hipervolemi sergileyen akut kalp yetmezliği ise, yeterli sistemik perfüzyon korunmalı ve geriye dönük venöz basıncı azaltmak için diüretiklerle agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Solunum yetmezliği gelişen hasta grubunda ise, organ perfüzyonu yeterince desteklenirken, mevcut hipoksinin de agresif bir şekilde düzeltilmesi gereklidir. Kalp ve beyin gibi hayati organların perfüzyonunu korumak için konpansatuvar vazokonstriksiyon nedeniyle doku hipoperfüzyonunun en zayıf halkasının splanknik dolaşım olduğu unutulmamalıdır. Devam ederse, bağırsağın endotel bariyerinde iskemik hasar gelişecek ve bakteriyel translokasyona ve sistematik inflamatuvar yanıtın aktivasyonuna ve çoklu organ yetmezliğine neden olacaktır (37). Bu nedenle, ani hepatik hipoperfüzyon nedeniyle KİH'li hastalar vazodilatör ve/veya inotropik ajanlarla agresif bir şekilde tedavi edilmelidir (38).

Endokannabinoid sistemi, karaciğer hastalıklarında (örneğin, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, hepatik ensefalopati ve otoimmün hepatit) ve ilişkili patofizyolojik durumlarda (örneğin, bozulmuş hepatik hemodinami, sirotik kardiyomyopati, metabolik sendrom ve iskemik/reperfüzyon hastalığı) önemli bir rol oynar. Endokannabinoid sisteminin farmakolojik hedeflenmesi, karaciğer hastalığı olan hastaların tedavisinde başarılı olmuştur, ancak yan etkiler nedeniyle pazarlama onayı geri çekilmiştir. Bununla birlikte, prelinik aşamada geliştirilmekte olan endokannabinoid sistemini hedefleyen yeni tedavi yöntemleri konusunda iyimserlik devam etmektedir (19).

KAYNAKLAR

1. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. Clin Liver Dis. 2002;6(4):947-67, viii-ix.
2. Koehne de Gonzalez AK, Lefkowitz JH. Heart Disease and the Liver: Pathologic Evaluation. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(2):421-35.
3. Téllez L, Rodríguez-Santiago E, Albillos A. Fontan-Associated Liver Disease: A Review. Ann Hepatol. 2018;17(2):192-204.
4. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine; McGraw-Hill Medical: New York, USA, 2008;Vol. 2.
5. Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. Clin Liver Dis. 2011;15(1):1-20.

SONUÇ

Kalp ve karaciğer birbiriyle yakın ilişki içindedir. Kardiyak fonksiyon bozukluğu hepatik disfonksiyona yol açabilir ve bunun tersi de geçerlidir. Karaciğer hipoperfüzyonu ve hepatik konjesyon, hem akut kardiyojenik karaciğer hasarında hem de hepatik konjesyonda rol oynayan iki temel merkezi mekanizmadır. Bu mekanizmalar şu şekilde irdelenebilir. Karaciğerde yer alan X reseptörleri, lipid ve glikoz metabolizmasını, kolesterol dengesini ve enflamasyonu düzenleyen temel faktörler olarak kabul edilmektedir. LXR'ler ayrıca miyokarda anjiyogenezi teşvik eder ve glukoz alımının ve kullanımının (metabolik yeniden düzenlenme) kapasitesini artırır. Bozulmuş LXR sinyalleme, kalp yetmezliği ile ilişkili komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunur.

Kolestaz belirteçleri olan alkalın fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) yükseklikleri konjestif hepatopatinin karakteristik bulgusudur ve sağ atriyal ve santral venöz basınçlarla korele olduğu gösterilmiştir. Hepatik konjesyona bağlı olarak artmış olan intrahepatik basıncın komprese edilebilir kanallıkları komprese etmesiyle kolestaz gelişmekte ve ilgili enzimler olan GGT ve ALP düzeyleri 3-5 kat yükselmektedir.

Vurgulanması gereken başka bir nokta ise siroz hastalığında, karaciğer sinüzoidleri içinde intrahepatik küçük damarlarda mikrotrombuslar gelişmekte olduğudur. Söz konusu bu mikrotrombuslar fibrojenik etkileri ile fibrozis gelişimine neden olup, siroza giden yolda önemli bir basamak oluşturmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinin antifibrotik etkisi ile hastada hipersplenizme bağlı trombositopeni gelişmiş olsa bile, böyle bir tedavinin önü güvenle açılabilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

6. Poelzl G, Eberl C, Achraimer H, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2009;2(4):294-302.
7. Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. The liver in congestive heart failure: a review. Am J Med Sci. 1973;265(3):174-89.
8. Shi HB, Zhang CH, Xu ZA, et al. Nuclear receptor subfamily 1 group H member 2 (LXRB) is the predominant liver X receptor subtype regulating transcription of 2 major lipogenic genes in goat primary mammary epithelial cells. J Dairy Sci. 2017;100(8):6743-52.
9. Kawase A, Hata S, Takagi M, Iwaki M. Pravastatin Modulate Niemann-Pick C1-Like 1 and ATP-Binding Cassette G5 and G8 to Influence Intestinal Cholesterol Absorption. J Pharm Pharm Sci. 2015;18(5):765-72.

10. Maleki M, Vakilian F, Amin A. Liver diseases in heart failure. *Heart Asia*. 2011;3(1):143-9.
11. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6046-57.
12. Henrion J, Descamps O, Luwaert R, et al. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. *J Hepatol*. 1994;21(5):696-703.
13. Birrer R, Takada Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*. 2007;46(14):1063-70.
14. Denis C, De Kerguenec C, Bernuau J, Beauvais F, Cohen Solal A. Acute hypoxic hepatitis ('liver shock'): still a frequently overlooked cardiologic diagnosis. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(5):561-5.
15. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammation-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*. 2019;8(10):1131.
16. Kaltenmeier C, Wang R, Popp B, Geller D, Tohme S, Yazdani HO. Role of Immuno-Inflammatory Signals in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*. 2022;11(14):2222.
17. Sherlock S. The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J*. 1951;13(3):273-93.
18. Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;78:43-8.
19. Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, Brown RS Jr. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):790-801.
20. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation*. 1974;49(4):754-60.
21. Fortea JI, Puente Á, Cuadrado A, et al. Congestive Hepatopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9420.
22. Li YL, Lee KH, Cheng AK, Yu ML. Nutmeg liver. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(5):1275-6.
23. Quaglia A. Histopathology of Budd-Chiari Syndrome. *Diagnostics*. 2023; 13(15):2487.
24. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume-pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(4):G584-94.
25. Sakamoto T, Ito S, Endo A, Yoshitomi H, Tanabe K. Combinational Elastography. *Int Heart J*. 2022;63(2):271-7.
26. Runyon BA; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841-56.
27. Miranda WR, Oh JK. Constrictive Pericarditis: A Practical Clinical Approach. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):369-79.
28. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2006;2(4):282-291.
29. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(12):1314-21.
30. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53(1):179-90.
31. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):24-29.
32. Lightsey JM, Rockey DC. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):158-163.
33. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
34. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int*. 2012;32(7):1039-52.
35. Koehne de Gonzalez AK, Lefkowitz JH. Heart Disease and the Liver: Pathologic Evaluation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):421-35.
36. Ciobanu AO, Gherasim L. Ischemic Hepatitis - Intercorrelated Pathology. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(1):5-11.
37. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(3):263-8.
38. Kisloff B, Schaffer G. Fulminant hepatic failure secondary to congestive heart failure. *Am J Dig Dis*. 1976;21(10):895-900.