



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SON DÖNEM KRONİK KARACİĞER YETERSİZLİĞİ OLAN
HASTALARDA KORONER AKIM REZERVİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SAADET DEMİRTAŞ

Ankara, 2009



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SON DÖNEM KRONİK KARACİĞER YETERSİZLİĞİ OLAN
HASTALARDA KORONER AKIM REZERVİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SAADET DEMİRTAŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. L. ELİF SADE

Ankara, 2009

*Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, asistanlık hayatım boyunca yardımını ve desteğini gördüğüm, çok değerli hocam, kardiyoloji anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na*

*İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım kardiyoloji eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocam **Prof. Dr. Bülent Özın**'e*

*Tezimin her safhasında yanımda olan, kapısını rahatlıkla çalabildiğim, ekokardiyografi eğitimimde büyük emeği, bilgisini ve desteğini bizlerden hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım **Doç. Dr. L. Elif Sade**'ye*

*Tezimin istatistik aşamasında yardımını aldığım **Yrd. Doç. Dr. Ayşe Canan Yazıcı**'ya*

*Her zaman bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini esirgemeyen **Doç. Dr. Bahar Pirat**'a*

*Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım **Prof. Dr. Aylın Yıldırım, Doç. Dr. Melek Uluçam, Doç. Dr. İlyas Atar** ve **Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp**'e*

*Ekokardiyografi çalışmalarında desteğini esirgemeyen **Vahide Şimsek**'e*

*Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum **Uzm. Dr. Egemen Tayfun, Uzm. Dr. Serpil Eroğlu***

Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde görev olan tüm meslektaşlarıma

Koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personeline

*Emek ve sevgileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemi sağlayan **annem, babam** ve **kardeşlerime***

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr. Saadet Demirtaş
Ankara 2009

ÖZET

Son dönem kronik karaciğer yetersizliği olan hastalarda istirahat halinde iken kalp işlevleri normal görünmektedir ancak kalp üzerinde gerek farmakolojik gerekse fizyolojik stres olduğunda kalp işlevlerinde bozulma olmaktadır. Sirotik kardiyomiyopati olarak adlandırılan bu klinik sendromun oluş mekanizmasında beta adrenerjik sinyal iletiminde azalma, kardiyomiyosit plazma membran kusurları, kardiyoinhibitör sitokin seviyesinde ve etkisinde artma gibi nedenlerin yer aldığı belirtilmektedir. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun sirotik kardiyomiyopati oluşmasındaki rolü ise bilinmemektedir. Transtorasik Doppler ekokardiyografi (TTDE) ile koroner akım rezervinin (KAR) çalışılması mikrovasküler işlev bozukluğunun değerlendirilmesi için girişimsel olmayan güvenilir bir yöntemdir.

Bu çalışmada son dönem kronik karaciğer yetersizliği olan hastalarda olası mikrovasküler işlev bozukluğunu değerlendirmek amacıyla TTDE ile KAR çalışılması ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya koroner arter hastalığı ve diyabeti bulunmayan 38 sirozlu hasta ve 32 sağlıklı birey alındı. Sol ön inen arterin orta-distal kısmından koroner kan akımı bazal durumda ve dipiridamol infüzyonu sonrasında hiperemik durumda kesintili akım Doppler kullanılarak ölçüldü. Hiperemik durumda elde edilen en yüksek diyastolik akımın bazal durumdaki en yüksek diyastolik akıma oranı KAR olarak hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 44.0 ± 11.2 olup her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanım öyküsü ve ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin sıklığı her iki grupta benzer idi. Ortalama KAR değeri sirozlu hastalarda kontrollere oranla anlamlı şekilde daha düşük bulundu (2.01 ± 0.31 ve 2.84 ± 0.62 ; $p < 0.0001$). Yaş artışı, artmış miyokard kitlesi, yüksek AST ve ALT değerleri, hemogloblin düşüklüğü, artmış CRP, azalmış total kolesterol değeri, azalmış trombosit değeri KAR'ın azalmasında etkili olarak saptandı. Ancak düşük KAR değerleri ile ilişkili olarak bulunan tüm bu faktörlerden sadece hemogloblin düşüklüğü ve yaş artışının bağımsız öngördürücü olduğu bulunmuştur.

Karaciğer sirozunda KAR azalmıştır. Bu bulgu sirozlu hastalarda koroner mikrovasküler işlevin bozulmuş olduğunu düşündürmektedir. Koroner mikrovasküler işlevdeki bu bozulmada sirotik kardiyomiyopati ve aterosklerotik kalp hastalığı gelişmesinde rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler; siroz, sirotik kardiyomiyopati, koroner akım rezervi.

ABSTRACT

Assessment coronary flow reserve in patients with end stage liver disease

In patients with end stage liver disease cardiac function seems to be normal at rest, however under conditions of pharmacological or physiological stress, cardiac function is impaired. Cirrhotic cardiomyopathy is a clinical syndrome with a variety of underlying pathogenetic mechanisms including abnormalities in beta adrenergic signaling pathway, defects in cardiomyocyte plasma membrane, increased level of cytokines. The role of coronary microvascular dysfunction in the development of cirrhotic cardiomyopathy remains unknown. The assessment of coronary flow reserve (CFR) by transthoracic echocardiography is a noninvasive method to evaluate microvascular dysfunction.

In this study we aimed to evaluate coronary microvascular dysfunction by assessing CFR in patients with end stage liver disease.

Thirty eight cirrhotic patients with no coronary artery disease or diabetes mellitus and 32 healthy subjects were examined. Coronary flow was measured with pulsed Doppler from mid to distal part of the left anterior descending artery at baseline and after dipyridamol infusion in hyperemic condition. CFR was calculated as the ratio of hyperemic to baseline peak diastolic flow velocity.

The mean age of the patients was 44.0 ± 11.2 and there were no differences in age and sex between patients and controls. The incidence of coronary artery disease risk factors like hypertension, hyperlipidemia, smoking and history of familial coronary artery disease were also similar between the two groups. When compared with the control group mean CFR was lower in cirrhotic patients (2.01 ± 0.31 vs 2.84 ± 0.62 ; $p < 0.0001$). Increasing age, increased myocardial mass, high AST and ALT, low hemoglobin, high CFR, decreased cholesterol and platelet levels were found to be associated with the reduction in CFR. However among all these factors only the hemoglobin level and age were independent predictors for impaired CFR.

CFR is impaired in end stage liver disease. This finding points out coronary microvascular dysfunction in cirrhotic patients. The coronary microvascular dysfunction can potentially contribute to the development of cirrhotic cardiomyopathy and atherosclerotic heart disease in these patients.

Key words: cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, coronary flow reserve

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL BAŞLIKLARI.....	ix
TABLO BAŞLIKLARI.....	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Son dönem karaciğer yetersizliği.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Sınıflama.....	2
2.1.3 Etiyoloji.....	2
2.1.4 Patogenez.....	3
2.1.5 Klinik özellikler.....	3
2.1.6 Tanı.....	4
2.1.7 Prognoz.....	4
2.1.8 Komplikasyonlar.....	5
2.2 Sirotik kardiyomiyopati ve hiperdinamik dolaşım.....	6
2.2.1 Sol ventrikül kasılma işlevi.....	8
2.2.2 Sol ventrikül gevşeme işlevi.....	9
2.2.3 Kalpte elektrofizyolojik değişiklikler.....	9
2.2.4 Kardiyak serum belirteçleri.....	9
2.2.5 Sirotik kardiyomiyopatinin oluş mekanizması.....	10
2.2.6 Karaciğer naklinin kalp üzerine etkisi.....	13
2.3 Koroner mikrovasküler hastalık ve koroner akım rezervi.....	15
2.3.1 Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin koroner mikrovasküler işlev bozukluğu üzerine etkisi.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri.....	22

3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	22
3.3 Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler.....	23
3.4 Ekokardiyografi.....	24
3.5 Koroner akım rezervinin çalışılması.....	24
3.6 İstatistiksel analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40



KISALTMALAR

AEC	: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
cAMP	: Siklik adenzin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
CRP	: C reaktif protein
EKG	: Elektrokardiyogram
GGT	: Gama glutamil transferaz
KAH	: Koroner arter hastalığı
KAG	: Koroner anjiyografi
KAR	: Koroner akım rezervi
MPS	: Miyokard Perfüzyon sintigrafisi
NO	: Nitrik oksit
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
SÖİA	: Sol ön inen arter
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi

ŞEKİL BAŞLIKLARI

Şekil 3.1. Bazal ve hiperemik durumda koroner akım örneği.....	25
Şekil 4.1. Sirozlu hastalar ve kontrol grubunda KAR	28



TABLO BAŞLIKLARI

Tablo 2.1. Modifiye ‘‘Child-Pugh’’ sınıflaması.....	5
Tablo 2.2. Adenozin ve dipiridamolün özelliklerinin karşılaştırılması.....	17
Tablo 2.3. Normal koroner anjiyografiye sahip çeşitli hasta gruplarında mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı azalmış KAR değerleri.....	18
Tablo 2.4. Tedavi ile KAR’daki değişiklikler.....	19
Tablo 4.1. Siroz ve kontrol grubunda bazal özellikleri.....	27
Tablo 4.2. Siroz ve kontrol grubunda laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları.....	30
Tablo 4.4. Girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler ile koroner arterlerin değerlendirildiği hastaların dağılımı.....	31
Tablo 4.5. Girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerin sonuçlarının dağılımı.....	31
Tablo 4.6. Bozuk ve normal KAR’ı olan hastaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları.....	33
Tablo 4.7. Tekli lojistik regresyon analizine göre bozulmuş KAR için belirleyici olan faktörler.....	34
Tablo 4.8. Adımsal çoklu lojistik regresyon analizine göre bozuk KAR için bağımsız belirleyiciler.....	34

SON DÖNEM KRONİK KARACİĞER YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA KORONER AKIM REZERVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son dönem karaciğer yetersizliğinde hiperdinamik dolaşım olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Sistemik vasküler dirençte ve arteriyel basınçta azalma, kalp debisinde ise artış görülür. Bu durum istirahat halinde iken tolere edilebilmekte, bununla beraber kalp üzerinde gerek farmakolojik gerekse fizyolojik stres olduğunda kalp işlevlerinde bozulma ortaya çıkmaktadır. Karaciğer sirozlu hastaların kalbinde yapısal ve işlevsel değişiklikler olmaktadır. Sirotik kardiyomiyopati olarak adlandırılan bu sendromda istirahatte kalbin kasılma işlevleri normaldir ancak stres ile kasılma işlevlerinde bozulma olmaktadır.

Karaciğer sirozu olan vakaların çoğunda kalbin gevşeme işlev bozukluğu kasılma işlev bozukluğundan daha belirgindir. Gevşeme işlev bozukluğu için bir stres olması şart değildir. Genellikle bu hastalarda ciddi kalp yetersizliği nadirdir ve ancak kardiyovasküler sistem üzerinde stres olduğunda örneğin; karaciğer nakli, infeksiyonlar, intrahepatik portosistemik şant gibi, aşırı kalp yetersizliği gelişebilir.

Bu sendromun oluş mekanizmasında çok çeşitli faktörler rol oynar: örneğin beta adrenerjik sinyal iletiminde azalma, kardiyomiyosit plazma membran işlev bozukluğu, kardiyodepresan sitokin seviyesinin ve etkisinin artması gibi. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun sirotik kardiyomiyopati oluşmasındaki rolü ise bilinmemektedir.

Koroner akım rezervi, koroner arter darlıklarının yanı sıra epikardiyal koroner arterlerde darlık olmaksızın gelişen mikrovasküler işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi ile koroner akım rezervinin değerlendirilmesi ise girişimsel olmayan, güvenilir, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Bu çalışmada karaciğer sirozu olan hastalarda olası koroner mikrovasküler işlev bozukluğu için transtorasik ekokardiyografi ile koroner akım rezervlerinin ölçülmesi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Son dönem karaciğer yetersizliği

Son dönem karaciğer yetersizliği, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Siroz, vücutta pek çok sistem üzerinde ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonlardan önemli biri de kardiyovasküler sistem üzerinde olur. Daha çok stresle ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler, son dönem karaciğer yetersizliği olan hastalarda önemli bir klinik durum olarak kendini göstermektedir.

2.1.1. Tanım

Karaciğer sirozu, karaciğer yapısında diffüz olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon nodüller oluşum, bozulmuş intrahepatik dolaşım ve artmış fibrozis ile karakterize, yaygın ve ilerleyici karaciğer hastalığıdır (1).

2.1.2. Sınıflama

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etiyojisine göre sınıflandırılmaktadır. Günümüzde klinik uygulamalarda etiyojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (2).

Klinik evreye göre; kompanse ve dekompanse olarak sınıflandırılır.

2.1.3. Etiyoloji

1. Kronik viral hepatitler (B, C, D)
2. Alkol
3. Otoimmün hepatitler
4. Biliyer hastalıklar: Primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve sekonder biliyer siroz
5. Kalıtsal (Wilson, Hemokromatozis, Alfa-1 antitripsin eksikliği vb.) ve metabolik hastalıklar
6. İlaç ve toksinler: Metotreksat, amiodaron vb.
7. Venöz darlıklar: Budd-chiari sendromu gibi
8. Sağ kalp yetersizliği
9. Diğer sebepler: Viral hepatit G, diyabetes mellitus, mikotoksinler, malnutrisyon, obezite

10. Kriptojenik (İdiyopatik): Etiyolojisi bilinmeyen heterojen bir gruptur.

Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden alkol iken, ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir (3).

2.1.4. Patogenez

Siroz anatomik olarak fibrozis ve nodül formasyonu ile birlikte olan diffüz bir hastalıktır. Hepatosellüler nekroz olayı başlatır. Nekrozu fibrozis ve hepatik çatının bozulduğu nodül oluşumu takip eder. Normal parankimal yapı fibröz septalarla çevrili fibröz yapıya dönüşür ve hepatosit dizileri bu nodüller içinde adacık şeklinde kalır.

2.1.5. Klinik özellikler

Karaciğer sirozu tarama testleri sırasında veya sadece bir otopsi bulgusu olarak karşımıza çıkabileceği gibi hepatosellüler yetersizliğe ve/veya portal hipertansiyona bağlı komplikasyonların semptom ve belirtileri ile de karşımıza çıkabilir (4). Sirozlu hastalarda görülen başlıca semptomlar: bulantı ve kusma, ödem, spontan burun veya diş eti kanaması – ekimozlar, iştahsızlık, sebebi belli olmayan hafif ateş, halsizlik, yorgunluk, cinsel davranış değişiklikleri ve libidoda azalma, vücut kıllarında azalma ve dağılımında bozukluk, erkeklerde memelerde büyüme, kaşıntı, kas krampları, nefes darlığı, kilo kaybı veya kilo artışıdır.

Fizik muayenede en sık rastlanan bulgular; solukluk, dudak çevresinde çatlaklar, dilde atrofi, sarılık, parotis bezinde büyüklük, kas atrofisi, spider anjioma, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, ekstremitelerde kas atrofisi, beyaz tırnak, çomak parmak, dupuytren kontraktürü, testislerde küçülme, jinekomasti, siyanoz, pigmentasyon, ödem, asit, splenomegali, hipotansiyondur (2). Sirozlu hastaların %15-30'unda diyabetes mellitus olur. Özellikle hepatit C'ye bağlı sirozda sıktır. Beta hücrelerinden uygunsuz insülin salınımına bağlı insülin direnci olduğu belirtilmektedir (5).

2.1.6.Tanı

Karaciğer sirozunda tanının konulmasında hastanın hikayesi, fizik muayenesi çok önemli bilgiler sağlar, bunun yanında tanıda biyokimyasal parametreler de yol gösterici olabilir. Genelde normokrom normositer anemi ve kanamalar geliştikten sonra hipokrom

mikrositer anemi görülür. Hipersplenizm gelişmişse lökopeni ve trombositopeni görülür. FVIII dışında tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentez edilir. Hepatosellüler yetersizlik nedeni ile bu proteinlerin sentezleri azalır. Bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) enzimlerinin serum seviyeleri normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğerin sentez işlevlerini gösteren diğer bir parametre olan albümin azalır. Spesifik etiyojiye yönelik olarak çeşitli serolojik ve immünolojik araştırmalar ayrıca yapılabilir. EKG’de QT uzaması olabilir.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Karaciğer iğne biyopsisi tanıda altın standart yöntemdir.

2.1.7. Prognoz

Sirozlu hastaların prognozu altta yatan sebebe ve sebebin tedavi edilip edilmemesine göre değişir. Karaciğer hastalıklarının bütün tiplerinde bir kez dekompanasyon geliştikten sonra eğer nakil yapılmazsa 5 yıllık mortalitenin %85’in üzerinde olduğu düşünölmektedir. Hastalarda prognozu belirlemede en çok karaciğer yetersizliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflaması kullanılır (Tablo 2.1) (6). Child-Pugh sınıflamasına göre siroz hastaları grup A, B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılır. Her olgu için parametrelerden elde edilen toplam puan 5-6 ise Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak yorumlanır. Child A, B ve C siroz için 1 yıllık yaşam beklentisi sırasıyla % 100, % 80 ve % 45’tir (7).

Tablo 2.1. Modifiye "Child-Pugh" sınıflaması

Parametreler	Değerler	Puan
Ensefalopati	Yok	1
	Evre I-II	2
	Evre III-IV	3
Asit	Yok	1
	Hafif	2
	Fazla ve tedaviye dirençli	3
Bilirubin (mg/dL)*	<2	1
	2-3	2
	>3	3
Albumin(g/dL)	>3.5	1
	2.8-3.5	2
	< 2.8	3
Protrombin Aktivitesi (%)	>50	1
	40-50	2
	< 40	3

Grup A= 5-6 puan;
Grup B= 7-9 puan;

Grup C=10-15 puan.

(*) Primer bilier sirozda bilirubin düzeylerindeki düzeltme:

< 4 mg/dL (1 puan),

4-10 mg/dL (2 puan),

> 10 mg/dL (3 puan).

2.1.8. Komplikasyonlar

Karaciğer sirozunda hızla gelişen çoğunlukla hayatı tehdit edebilen önemli komplikasyonlar görülmektedir. Bu komplikasyonlar, başlıca portal hipertansiyon (ve sonucunda oluşan özefagus varis kanamaları), asit ve spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati, hepatoma, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, endokrin bozukluklar, hemodinamik ve kardiyovasküler komplikasyonlardan oluşmaktadır.

Siroz çeşitli hemodinamik değişiklikler ile ilişkilidir. Bunlar hiperdinamik dolaşım, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom, renal ve serebral damarlar gibi çeşitli vasküler alanlarda oluşan değişiklikler şeklinde kaşımıza çıkabilmektedir. Meydana gelen diğer hemodinamik değişikliklerin çoğu karaciğerden öne doğru akımın portosistemik kollateraller yoluyla ve hepatik parankimal akımın anastomozlar ile ayrılması sonucunda karaciğer mikrodolaşımının etkinliğinin azalması nedeniyledir.

Karaciğer parankimindeki hasara bağlı olarak hepatik dolaşımında bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Rejeneratif nodüllerin venöz basısı, hepatik sinüzoid çevresinde fibrozis, arteriyovenöz anastomozlar ve portal yoldaki nebdeleşme gibi etkenler karaciğer drenajını engeller. Karaciğere doğru akan venlerde yüksek basınç gelişir ve portal hipertansiyon olarak ifade edilen bu durum sirozun komplikasyonlarının çoğundan sorumludur.

Sirozda sistemik arteriyel dirençte düşüş olmaktadır. Dirençteki düşüşün asıl sebebinin, portal venöz hipertansiyon sonucunda oluşan splanknik alandaki vazodilatasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Portal hipertansiyonun splanknik dolaşımında vazodilatasyon ile birlikte bu alanda yeni kan damarlarının gelişmesine sebep olduğu (8) ve splanknik dolaşımın kapasitesinin arttığı saptanmıştır. Oluşan vasodilatasyon ile kanın, bu düşük dirençli dolaşıma geçtiği ve sistemik dolaşımında kullanılamaz olduğu bulunmuştur (9). Sistemik dolaşımında etkin kan hacminin azalmasının, arteriyel baroreseptörleri uyarak sempatik sinir sistemini ve arjinin vasopressin sistemini aktive ettiği düşünülmektedir. Bunun sonucunda böbrekten tuz ve su

tutulunun arttığı ve artan tuz ve su tutulunun ise hiperkinetik dolaşım gelişmesine öncülük ettiği düşünülmektedir (10).

2.2. Sirotik kardiyomiyopati ve hiperdinamik dolaşım

Karaciğer sirozu çeşitli kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkilidir. Bu değişiklikler ilk kez 1960 yılından sonra tanımlanmıştır. Sirozlu hastalarda bazalde kardiyak debi artışı ile birlikte istirahatte kalbin kasılma işlevlerinin normal veya normalin üstünde olduğu, ancak egzersiz ile sol ventrikül kasılma işlevinin yetersiz olduğu saptanmıştır. İlk zamanlarda bu değişikliklerin daha çok alkolik sirozlu hastalarda görülmesi nedeniyle bu klinik tablonun hafif ve gizli alkolik kardiyomiyopatiye bağlı olabileceği belirtilmiştir (11). Ancak 1980 yılının ortalarında alkolik olmayan sirozlu insanlar ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda, bazalde artmış kardiyak debiye rağmen kardiyak zorlanmaya karşı ventrikül cevabının azaldığı bulunmuştur (12). Bu klinik tablo daha sonra 'sirotik kardiyomiyopati' olarak tanımlanmıştır.

Sirotik kardiyomiyopati, genel olarak hastalarda 4 klinik özellikten biri veya birden fazlası olduğunda tanımlanmıştır (13). Bu özellikler:

1. İstirahatte normal veya artmış sol ventrikül kasılması fakat stres karşısında kalbin azalmış kasılma ve gevşeme cevabı,
2. Kalp odaçıklarında yapısal ve histolojik değişiklikler,
3. QT uzaması gibi elektrofizyolojik bozukluklar,
4. Kardiyak stresi destekleyen serum belirteçlerinde artıştır.

Hiperdinamik dolaşım, ortalama arteriyel basınçta ve sistemik vasküler dirençte azalma ile karakterize kardiyak debi artışı olarak tanımlanır. Sirozlu hastalarda hiperdinamik dolaşım 1953 yılında Kowalski ve Abelman tarafından tanımlanmıştır (14). Bazalde artmış kardiyak debiye rağmen strese karşı (örneğin; hemoraji, vazoaaktif ilaç kullanımı, transhepatik porto-sistemik şant ve karaciğer nakli vb. cerrahi girişimler) ventrikülün kasılma gücü ve kalp hızı cevabı körelmiştir.

Sistemik dirençte azalma sonucunda ortalama arteriyel kan basıncı düşer. Sirozda vasküler tonus çeşitli segmentlerde farklılık göstermektedir. Splanknik alanda vazodilatasyon hakimken deri, kas, akciğerlerin bir bölümü ve böbrekte vazokonstriksiyon hakimdir (15). 1988 yılında Schrier ve ark (16) yaptıkları çalışmada sirozda sıvı birikiminin asıl sebebinin arteriyel vazodilatasyon nedeni ile olduğunu belirtmişlerdir.

İntravasküler hacim artışına bağlı olarak transmural basıncın arttığı ve arteriyel uyumun (kompliyans) da buna bağlı olarak arttığı belirtilmektedir (17). Arteriyel kompliyans, arter duvar fonksiyonunun bir özelliğidir. Arteriyel nabız basıncının genliği ve yayılması için önemlidir. Arteriyel kompliyans artışının bu hastalarda belirgin kalp yetersizliğinin gelişmesine karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (18).

Total vücut sıvısının normalde 2/3'ü hücre içinde, 1/3'ü damar içinde ve hücreler arasında bulunmaktadır. Bir kalp döngüsünde, total vücut sıvı hacminin çoğunluğu sistemik venlerde ve yalnızca %10'u splanknik alanda bulunmaktadır. Karaciğer sirozunda total vücut sıvı hacminin dağılımı değişmektedir. Sodyum ve su böbrekler tarafından biriktirilmektedir. Hacim uyumunu sağlamak için hücre içi alana sıvı geçişi olmaktadır. Sirozda hücre içi alanda total vücut sıvısının 3/4'ünün veya daha fazlasının tutulur hale geldiği belirtilmektedir (19). Hastalığın ilerlemesi ile proteinden zengin sıvının vücut boşluklarına doğru hareket ettiği ve bunun sonucunda asit, plevral ve perikardiyal effüzyon oluştuğu düşünülmektedir (20). Ayrıca hastalığın ilerlemesi ile vücutta total sıvı hacminin arttığı fakat sistemik dolaşımda bulunan kan hacminin düştüğü ve portal hipertansiyon nedeni ile kanın splanknik dolaşım içine hareket ettiği düşünülmektedir. Bundan dolayı hastalık ilerledikçe doku oksijenizasyonunun istirahatte bile bozulabileceği belirtilmektedir (21).

Sirozlu hastalar istirahatte normal kalp işlevine sahip gibi görünseler de fizyolojik ve farmakolojik strese maruz kaldıklarında asidoz, renal yetersizlik gibi yetersiz kanlanmanın olduğu klinik durumlar gelişmektedir. Araştırmalar bu hastaları kalp yetersizliğine yatkın hale getiren miyokard işlevlerinde içsel (intrensek) kusurlar olduğunu göstermiştir (22,23). Bu kusurlar çoğu zaman normal doktor muayenesinde saptanmayabilir. Fizyolojik ve farmakolojik stres ile belli olan kasılma ve gevşeme işlevlerinin her ikisinde de sorun vardır. Klinik özellikler hastalarda değişkenlik gösterebilir. Ama genel olarak bütün hastalar 4 yaygın klinik özelliğe sahiptir. Bunlar:

1. Bazalde kardiyak debi artışı,
2. Stres ile sol ventrikül kasılma ve gevşeme işlevlerinde azalma,
3. Repolarizasyon değişikliklerini içeren elektrofizyolojik bozukluklar,
4. Kalbin doğrudan beta uyarıya azalmış cevabı (β -inkompetans) (24).

2.2.1. Sol ventrikül kasılma işlevi

İstirahatte hastaların çoğunda sol ventrikül kasılma işlevi normal görünmesine rağmen aslında sistolik kasılma mekaniği bozulmuştur. Sistolün uzunluğu sabit olduğu halde, sol

ventrikül atım (ejeksiyon) süresinin, kasılma zamanının daha büyük yüzdesini aldığı ve atım öncesi (preejeksiyon) sürenin kısaltıldığı görülmüştür (25). Kasılma bozukluğu yalnızca egzersiz sırasında olmaktadır. Atım oranı stres altında beklenildiği kadar artmamaktadır. Belirgin kalp yetersizliği görülmesi bile bu değişikliklerin bütün hastalarda olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, eğer bir uyarı yoksa istirahatte atım hacminin ve kasılma göstergelerinin (örneğin dp/dt gibi) normal sınırdaki olduğu, fakat normal kişilerde submaksimal egzersiz ile kardiyak debi rahatlıkla 3 kat artarken sirozlu hastalarda 2 katı geçmediği bulunmuştur (26). Grose ve ark (27) sirozlu hastalarda egzersiz ile kardiyak debinin yalnızca %97 oranında, kontrol grubunda ise ortalama %300 oranında arttığını saptamışlardır.

2.2.2. Sol ventrikül gevşeme işlevi

Gevşeme bozukluğu sirozda kasılma bozukluğuna göre daha yaygın görülmektedir. Gevşeme bozukluğunun her sirozlu hastada belli derecelerde olduğu düşünülmektedir ve gevşeme bozukluğunun görülmesi için belli bir uyarı olması şart değildir. Sol ventrikülün erken ve geç diyastolde aktif ve pasif doluşunun bozulduğu saptanmıştır (28).

Sirozda erken dönemde miyokarda hücreler arası ve hücre sel sıvı birikimi, nükleusta ve sitoplazmada vakuolizasyon ve miyokardiyal fibrozis gibi histolojik değişiklikler olduğu saptanmıştır (29). Yapılan çalışmalarda sol ventrikülün duvar kalınlığının (özellikle septumda) arttığı bulunmuştur (30). Bu değişikliğin asitli hastalarda daha belirgin olduğu görülmüştür. Duvar kalınlığının artmasının, sol ventrikülün gevşeme işlevinde bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir. Sol ventrikül diyastolik doluşunun normalden daha yüksek basınçla olduğu ve dik bir kompliyans eğrisi görüldüğü belirtilmiştir. Bu hastalarda dolaşımdaki akut değişikliklerin dolum basıncında hızlı bir artışa neden olacağı ve konjestif kalp yetersizliği oluşma riskini arttıracığı belirtilmektedir.

2.2.3. Kalpte elektrofizyolojik değişiklikler

Karaciğer hastalığında 3 şekilde elektrofizyolojik bozulma görülmektedir. Bunlar: 1) Elektromekanik disosiasyon, 2) Ventriküler repolarizasyonda (QT intervalinde) uzama, 3) Kronotropik inkompetanstır (29).

2.2.4. Kardiyak serum belirteçleri

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda sirozlu hastalarda troponin I, atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), kreatin kinaz MB ve miyogloblin seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (31,32). Yapılan bazı çalışmalarda bu belirteçlerin yüksekliklerinin sirozun ciddiyeti ve kalpteki fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu ancak hiperdinamik dolaşım ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (33). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da olması nedeni ile bu kardiyak belirteçlerle sirotik kardiyomiyopati veya hiperdinamik dolaşım arasında ilişki olup olmadığının tam olarak belli olmadığı ifade edilmektedir (34).

2.2.5. Sirotik kardiyomiyopatinin oluş mekanizması

Sirotik kardiyomiyopati gelişmesinde bozulmuş bio-fizyolojik membran işlevi, β adrenerjik reseptör sinyal bozukluğu ve kardiyak işlevlerin azalmasına neden olan mekanizmaların mediatörü olan cGMP aktivitesindeki artış sorumlu tutulmaktadır.

Genel olarak oluşan patofizyolojik değişiklikler şu şekilde açıklanmıştır:

- Membran lipid içeriğinde değişiklik; özellikle kolesterol-fosfolipit oranında artış ve membran akışkanlığında azalmanın olması (35)
- β adrenerjik reseptör-bağlayıcı kompleks ve G protein arasındaki bağlanma işlemi sırasında akışkanlığın azalması (36)
- β adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalma
- β adrenerjik sinyal yolunda kusurlar: örneğin Gs ve Gi protein içeriğinde azalma (37)
- Sarılık veya kolestazın, adenilat siklaz işlevini azaltarak sol ventrikül kasılmasını etkilemesi (38)
- Nitrik oksit sentetaz işlevini ve karbon monoksit üretimini artıran hem oksijenaz -1 işlevinde artış, bunun sonucunda cGMP seviyesinde yükselme ve artmış cGMP'nin, sol ventrikül kasılmasında azalmaya neden olması (39,40)
- TNF α gibi sitokinlerin kasılma işlevini cGMP'ye bağımlı mekanizma aracılığıyla azaltması (41), cGMP ve diğer faktörlerin membranda L tipi Ca⁺⁺ kanallarının işlevini azaltması
- β adrenerjik sistemi dengeleyici olarak muskarinik M2 reseptör sisteminde azalma

Sonuç olarak sirotik kardiyomiyopatinin patofizyolojisinde kardiomyosit plazma membranında kusurlar, otonom reseptör işlevlerinde bozulma (bozulmuş beta adrenerjik sinyal yolu), nitrik oksit, karbon monoksit, safra asitleri ve endotoksinler gibi birden fazla etkenin rol oynadığı düşünülmektedir.

Otonom reseptör işlevi

Ventrikül kasılmasının asıl uyarıcı β adrenerjik reseptör sistemidir. Bu reseptör sistemi, heterotrimerik guanin nukleotid-bağlayıcı protein (G protein) ve adenilat siklazdan oluşur. β adrenerjik reseptörün uyarıcı sinyali ile, G protein etkinleşerek, adenilat siklazı uyarır ve cAMP üretilmesine neden olur. cAMP oluşması ile cAMP'ye bağlı proteinlerin ve çeşitli diğer proteinlerin fosforilasyonu hücre içine Ca⁺⁺ girişine ve sonuçta ventrikül kasılmasına neden olur (42,43).

Sirozlu insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda β adrenerjik reseptör yoğunluğunun azaldığı bulunmuştur (44). Sirozlu kalplerde β adrenerjik reseptör yolunda çok çeşitli bozukluklar olduğu saptanmıştır. Uyarıcı Gs protein işlevinde ve membran ile ilişkisinde, membrana bağlanmasında ve adenilat siklaz enziminin etkisinde bozulma olduğu bulunmuştur.

Muskarinik reseptörlerin uyarılması kalp üzerinde kasılmayı azaltıcı etki yapar ve β adrenerjik sistem uyarısını dengeler. Sirotik sıçanlarda yapılan çalışmada kalpte muskarinik reseptör etkisinde artış olmadığı, aksine muskarinik yanıtın azaldığı saptanmıştır. Muskarinik yanıtındaki azalmanın reseptörün azalmasından ziyade, reseptör sonrası sinyalden kaynaklandığı ve asıl olarak da β adrenerjik sistem aktivitesindeki azalmayı dengelemek için azalmış olabileceği düşünülmektedir (45).

Sirozlu hastalarda sıklıkla otonomik işlev bozukluğu görülür ve karaciğer yetersizliğinde kötü sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (46)

Kalp hücresi membran değişiklikleri

Membrana bağlı proteinlerin hareketi hücre membranının biyokimyasal ve biofizyolojik özelliklerini belirler. Bu proteinlerin hareketi membran akışkanlığı olarak tanımlanmaktadır (47). Sirozlu hastalarda miyositlerde ve vücuttaki diğer hücrelerde plazma membran akışkanlığının azaldığı saptanmıştır. Hücre membranında bulunan reseptörlerin,

sayı ve işlevlerinin membran akışkanlığı için önemli olduğu belirtilmiştir (48). Membran akışkanlığı düzeldiğinde, β adrenerjik reseptörlerin cevabının da düzeldiği bulunmuştur.

Kardiyomiyosit plazma membranının fizyolojik özelliklerinde değişiklikler, membrana bağlı iyon kanallarının işlevini de etkiler. Ward ve ark (49) sirozlu sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, ventrikül miyosit membranındaki potasyum kanallarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Sirozlu sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada kalp hücresi membranında bulunan L tipi kalsiyum kanalından kalsiyum girişinin ve kalp kalsiyum kanallarının reseptör sayısının azalmış olduğu saptanmıştır. Kalsiyum kanallarındaki bozulmanın plazma membran seviyesinde olduğu, hücre içi sistemlerin sağlam olduğu saptanmıştır (50).

Nitrik oksit ve diğer vazodilatatörlerin etkisi

Vasküler hemeostazisin temel düzenleyicilerinden birisi nitrik oksittir (NO). NO sistemik ve koroner vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynar. NO, vasküler düz kas göçünde ve büyümesinde, platelet agregasyonu ve tromboziste, monosit ve makrafaj işlevinde ve inflamasyonda önemli düzenlemeler yapmaktadır (51,52). Vasküler NO seviyesinin endotel işlev bozukluğunun bir göstergesi olduğu kabul edilir (53).

Sirozlu hastalarda ve hayvan modellerinde NO'nun aşırı üretim nedeni ile seviyesinin arttığı bulunmuştur (54,55). Bu üretim artışının çeşitli mekanizmalarla olabileceği düşünülmektedir:

1. Hiperdinamik dolaşımın vasküler duvar stresini arttırarak endotele bağlı nitrik oksit sentetaz (NOS) seviyesinde artışa neden olduğu

2. Dolaşımda artan diğer sitokinlerin, NOS etkisini arttırdığı düşünülmektedir (56).

Portal hipertansiyonda hafif artışın bile intestinal sistemde NOS seviyesinin yükselmesine neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (57).

Sirozda intestinal bakterilerde ve bakterilerin sistemik dolaşıma geçişinde artış olmaktadır (58). Sonuçta inflamatuvar bir yanıt olduğu ve NO üretimini arttıran inflamatuvar sitokinlerin arttığı düşünülmektedir (59).

NOS, normalde Golgi alanında ve plazma membranında bulunur. Portal hipertansiyonlu sıçanlarda mezenterik arter endotel hücrelerinde NOS'un lokalizasyonunun değiştiği bulunmuştur. Bu damarlarda Golgi lokalizasyonu kaybolmuş ve NOS damar içine geçiş göstermiştir. Bu şekilde NOS lokalizasyonunun değişmesinin de splanknik dolaşımda NO üretiminin artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (60).

Sirozda hepatik mikrodolaşımındaki endotel hücrelerinin NO'ya daha az yanıt verdiği bulunmuştur (61). Karaciğer mikrodolaşımında endotele bağlı vazodilatasyonun bozulduğu ve bu bozulmuş endotel işlevinin portal hipertansiyona öncülük ettiği saptanmıştır. Portal hipertansiyon ise sistemik dolaşımında vazodilatatör moleküllerin seviyesini arttırır. Bu splanknik dolaşımında bulunan endotel hücrelerinin bu vazodilatatör moleküllere özellikle NO'ya aşırı yanıt vermesi hiperdinamik dolaşım gelişmesine sebep olmaktadır (62,63).

Sirozlu hastalarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda sistemik dolaşımındaki NOS'un inhibe edilmesi ile, azalmış arteriyel kan basıncının, plazma hacim artışının düzelebileceği bildirilmiştir (64).

NO gibi karbon monoksit (CO) da arteriyel vazodilatasyona katkıda bulunmaktadır. Portal hipertansiyonda sistemik ve splanknik dolaşımında CO üretiminden sorumlu olan hem oksijenaz-1 düzeyi artmaktadır (65). Bununla birlikte sirozda prostasiklin, anandamide, hidrojen sülfür gibi vazodilatatör moleküllerin de dolaşımında artarak hiperdinamik dolaşıma katkıda bulunduğu düşünülmektedir (66,67).

2.2.6. Karaciğer naklinin kalp üzerine etkisi

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Karaciğer nakli son dönem karaciğer hastalığının iyileştirici (küratif) tedavisidir. Nakil sonrası ölümlerin ilk yıllarda daha çok cerrahi komplikasyonlara ve kötü greft işlevine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda lipid profilinin iyi olması, kan pıhtılaşmasının azalması ve düşük kan basıncı nedeni kalp hastalığının nadir olduğu düşünülmüştür. Zamanla daha iyi cerrahi teknik ve daha başarılı nakil yönetimleri ile hasta sonuçlarının büyük ölçüde düzeldiği görülmüştür. Ancak ölüm ve hasta olma oranında kalp kökenli nedenlerin daha yaygın olarak ortaya çıktığı saptanmıştır.

Sirozlu hastalar genel toplumdan daha fazla kardiyovasküler komplikasyona sahip olsalar bile halen karaciğer nakli hazırlık döneminde tanı konulması zordur. İlerlemiş karaciğer yetersizlikli hastalar genellikle azalmış egzersiz kapasitesine sahiptir. Egzersiz kapasitesinin kısıtlı olması nedeni ile göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi semptomlar görülmeyebilir. Ayrıca bu semptomlar görülse bile bunun karaciğer yetersizliği nedeniyle mi yoksa kalp kökenli mi olduğunu ayırt etmek zordur. Bu nedenle kardiyak dekompanzasyon gözden kaçabilir.

Yapılan çalışmalarda karaciğer nakli sonrası gelişen kalp yetersizliğinin ölümlerin %7-15'inden sorumlu olduğu bulunmuştur (68). Bütün nakil alıcılarında cerrahi sırasında

konjestif kalp yetersizliği ve pulmoner ödemin radyolojik bulguları %5.6-%56 oranında saptanmıştır. Cerrahi sonrasında önemli kardiyak ritim bozukluğu ise %27 oranında görülmüştür (69).

Karaciğer nakli sırasında ve sonrasında kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi stres oluşmaktadır. Kardiyak debi, cerrahi sırasında azalmış önyük ve bozulmuş miyokardiyal kasılmaya bağlı olarak önemli ölçüde azalabilmektedir. Cerrahi sonrasında ise üçüncü boşluğa sıvı kaybı, hemoraji ve asit üretiminin devam etmesi gibi nedenler belirgin kan hacmi düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Asidoz, vücut ısısı düşüklüğü ve elektrolit dengesizliği gibi metabolik bozukluklar kalp kasılmasını bozabilmektedir. Cerrahi sonrası yine aşırı sıvı verilmesi de kalp üzerinde bir yük oluşturmaktadır ve bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kan basıncını arttırıcı yan etkileri ortaya çıkabilmektedir. Bütün bu etkenler karaciğer nakli sonrası gizlenmiş olan sirotik kardiyomiyopatiyi açığa çıkarabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda başarılı karaciğer naklinden sonra sistemik vazodilatasyonun ve hiperdinamik dolaşımın düzeldiği bulunmuştur (70,71).

Koroner arter hastalığı (KAH)'ın klasik semptomları ve KAH hikayesi bulunan hastaların doğrudan daha ileri kardiyak testler ile değerlendirilmesi gerektiği çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (72).

2.3. Koroner mikrovasküler hastalık ve koroner akım rezervi

Uzun yıllar kardiyovasküler hastalıkların çoğunda öncelikli olarak kalbin büyük damarlarının etkisi üzerinde durulmuştur (özellikle konduit arterler). Bununla birlikte yakın zamandaki çalışmalar kardiyovasküler hastalıkların çoğunda mikrovasküler dolaşımın önemli payının olduğunu göstermiştir.

Koroner kan akımı istirahatte 250 ml/dak.' dır. Kalp kasının her gramı 0.7-0.8 ml kan alır, bu değer toplam kalp debisinin %4-5'idir. Kalp kası koroner dolaşımındaki arteriyel kanın 100 ml'sinden 7-9 ml O₂ alır. Bu miktar arteriyel kandaki O₂' nin yaklaşık %30'udur ve gerektiğinde %70' e kadar çıkabilir. Ağır egzersiz durumunda genç bir erişkinde kalp debisi 4-7 kat artabilir. Yine koroner kan akımı kalbin gereksinim duyduğu durumlarda 3-4 kat artabilir.

Koroner dolaşım, diğer vasküler yapılarda olduğu gibi miyokardiyal perfüzyon basıncında değişiklik ile kan akımını sürdürebilir. Bu fizyolojik adaptasyon mekanizması otoregülasyon olarak tanımlanır.

Koroner perfüzyon basıncı = Koroner arter basıncı belirleyicisi (aort basıncıdır) - koroner ven basıncı belirleyicisi (sağ atriyum basıncıdır) olarak tanımlanır.

Koroner mikrodolaşım arteriyoller, kapiller ve ven veya venüllerden oluşur ve miyokardiyumun beslenmesinde temel rol oynar. Koroner mikrodolaşım çeşitli sistemik ve kalp hastalıklardan etkilenir. Koroner mikrodolaşımdaki işlevsel bozuklukların, metabolik ve otonöregülasyon sistemlerindeki değişiklikler ile ve endotel işlev bozukluğu sonucunda olduğu, yapısal bozuklukların ise koroner mikrovasküler damarların çapı ve sayısındaki değişiklikler ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (73).

Çeşitli çalışmalarda koroner vasküler endotel işlev bozukluğu ile uzun dönem kardiyovasküler prognoz arasında ters yönde güçlü bir ilişki gözlenmiştir (74,75). Koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun, göğüs ağrısı olan ve koroner anjiyografisi (KAG) normal veya normale yakın olan hastaların en az %20'sinde miyokard iskemisine sebep olacak şiddette olduğu belirtilmektedir (76).

İnsanlarda in vivo olarak koroner mikrodolaşımı doğrudan görüntüleyebilecek teknik yoktur. Bu damarlar KAG'da genellikle görülmez ve selektif kateterizasyon için çok küçüktür. Bu yüzden insanlarda koroner mikrodolaşımın değerlendirilmesi işlevsel durumu yansıtan miyokardiyal kan akımı ve koroner akım rezervi (KAR) gibi dolaylı parametrelere dayanır. Bu parametreler koroner mikrodolaşım tarafından düzenlenir ve bu parametrelerin ölçümü koroner mikrovasküler işlevin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (77).

KAR, diyastolik maksimal koroner akım hızının bazal diyastolik koroner akım hızına oranı olarak tanımlanır. KAR, miyokardiyal metabolik ihtiyaçtaki artışı takiben dilate olan koroner dolaşımın kapasitesini yansıtır (78). KAR epikardiyal koroner arter daralmasında veya koroner aterosklerotik hastalığın anjiyografik olarak yokluğunda, koroner mikrodolaşımın işlev bozukluğunu yansıtacak şekilde azalmış olabilmektedir (79).

Britten ve ark (80) KAR'ın, normal veya minimal KAH'ı olan hastalarda ortalama 6.5 yıllık prognozun bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir. Düşük KAR'ı daha yüksek KAR ile karşılaştırdıklarında, düşük KAR'ı olan hastalarda 3 kat daha fazla kardiyovasküler olay (%5 karşı %18 p=0.019) oranı saptamışlardır. Yine benzer şekilde Marks ve ark da (81) yaptıkları bir çalışmada normal KAG'ı ve göğüs ağrısı olan hastaların ortalama 8.5 yıllık takibinde düşük KAR'ı olanlarda 3 kat daha fazla (%20 karşı %7; p=0.016) ölüm olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle hemodinamik olarak önemli epikardiyal hastalık olmasa bile, miyokardiyal mikrodolaşımdaki işlev bozukluğunun klinik sonuçların güçlü bir öngördürücüsü olduğu düşünülmektedir.

İki farmakolojik vasodilatör, adenozin ve dipiridamol KAR'ı saptamak için kullanılmaktadır. Tablo 2.2'de dipiridamol ve adenozinin özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu ajanların egzersiz ve dobutamine göre kullanım kolaylığına sahip olduğu belirtilmiştir (82).

Tablo 2.2. Adenozin ve dipiridamolün özelliklerinin karşılaştırılması

	Adenozin	Dipiridamol
Etki başlangıcı	30 sn	30 dk
En uzun etkin süre	30-55 sn	6-1dk
Avantajları	kısa etki yan etkiler de kısa sürelidir	daha uzun etki KAR ve duvar hareket bozukluğu aynı zamanda değerlendirilebilir
Yan etkiler	sık hiperventilasyon nadir bradikardi, AV blok, hipotansiyon, yüz kızarıklığı, başağrısı	hipotansiyon, yüz kızarıklığı, başağrısı, hiperventilasyon

KAR, transtorasik ekokardiyografi (TTE), transözefagial ekokardiyografi (TEE), intra-koroner Doppler ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemlerden PET pahalı, kontrast ve radyasyon maruziyeti ve kolay ulaşılamaması, intrakoroner Doppler yöntemi de pahalı, kontrast ve radyasyon maruziyeti olması, ayrıca girişimsel bir yöntem olması ve TEE ise yarı girişimsel olması, kolay ulaşılamaması gibi çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Bu yüzden klinik kullanımları sınırlıdır.

TTE'e ile KAR'ın ölçümü basit, girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, ucuz, kontrast ve radyasyon maruziyeti olmayan, kolay ulaşılabilen bir yöntemdir. Bu yöntem renkli Doppler ekokardiyografi yardımı ile kesintili dalga Doppler yöntemi kullanılarak uygulanır ve sol ön inen arterin (SÖİA) distal ve orta segmentinin KAR'ı için güvenilir bir metottur. TTE ile KAR ölçümü bazı çalışmalarda %100 başarılı olmuştur (83,84). Transtorasik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile SÖİA'e göre daha zor olmakla birlikte sağ koroner arter ve sirkümfleks koroner arterden kan akım görüntüleri alınabilir hale gelmiştir (85).

TTE'e ile ölçülen KAR ile altın standart olarak kabul edilen PET ile ölçülen KAR arasında çok güçlü bir ilişki saptanmıştır (86).

KAR koroner dolaşımın patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli işlevsel bir parametredir ve mikrovasküler dolaşımın bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır. TTE ile KAR'ın ≥ 2.0 olması normal kabul edilmiştir (87,88). En yüksek değerlerin ise atletlerde (KAR > 5.0) olduğu saptanmıştır (89). KAR en çok şu iki klinik durumu göstermekte kullanılır:

1. Epikardiyal SÖİA darlığı,
2. Koroner mikrovasküler işlev bozukluğu.

Sol ventrikül hipertrofisi (aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati veya hipertansiyonun neden olduğu), diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hiperlipidemi, sendrom X, idiopatik dilate kardiyomiyopati, menapoz gibi çeşitli hastalıklar koroner mikrovasküler dolaşımda işlevsel ve/veya yapısal bozukluklara neden olur. Yapılan çalışmalarda göğüs ağrısı olan ve normal veya normale yakın koroner arterleri olan hastaların %50'den fazlasında KAR'ın azaldığı bulunmuştur (90,91). Çeşitli koroner mikrovasküler hastalıklarda yapılan çalışmalarda KAR'daki değişiklikler tablo 2.3'te yer almaktadır. KAG normal olan 73 kişinin alındığı bir çalışmada, KAR'ın hipertansif hastalarda azaldığı ve KAR'daki azalma derecesiyle sol ventrikül hipertrofi boyutu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (92). Başka bir çalışmada, koroner arterleri normal olan hiperlipidemik hastalarda (özellikle ailesel hiperlipidemi grubunda) KAR düşük bulunmuştur (93).

Tablo 2.3. Normal koroner anjiyografiye sahip çeşitli hasta gruplarında mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı azalmış KAR değerleri

Klinik durum	KAR	Kontrol KAR
Aort Yetersizliği (94)	1.6±0.4	4.0±0.52
Dilate Kardiyomiyopati (95)	2.2±0.8	3.3±0.8
Diyabetes Mellitus (96)	1.6±0.2	3.3±0.4
Sendrom X (87)	2.2±0.3	3.3±0.3
Hipertrofik Kardiyomiyopati (87)	2.2±0.2	3.3±0.3

Bazı vakalarda KAR'daki azalmanın geri dönüşümlü olduğu saptanmıştır. Örneğin aort darlığı nedeni ile aort kapağı değiştirilen hastalarda KAR'da artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek kan basıncı ve yüksek kolesterol tedavisi sonrası KAR'da artış olduğu saptanmıştır. Tablo 2.4'te bu konuda yapılan çalışmalar görülmektedir.

Tablo 2.4. Tedavi ile KAR'daki değişiklikler

Hastalık	Tedavi öncesi KAR	Tedavi sonrası KAR	p	Tedavi
Aort darlığı (97)	1.8±0.5	2.6±0.7	<0.05	kapak replasmanı
Hiperlipidemi (98)	2.4 ±0.7	3.2±1.2	<0.05	simvastatin
Hipertansiyon (99)	1.9±0.3	2.1±0.3	<0.05	nebivolol

Neglia ve ark (100) yaptıkları bir çalışmada istirahatte ve dipiridamol sonrası PET ile değerlendirilen düşük KAR'lı dilate kardiyomyopati hastalarda, kötü prognoz olduğunu bildirmişlerdir. Miyokardiyal kan akımındaki azalmanın, kalp yetersizliğinin ilerlemesi ve ölüm için 3.5 kat risk artışı ile birlikte olduğunu ve bu sonuçların sol ventrikül bozulma derecesinden bağımsız olduğunu saptamışlardır.

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda koroner mikrovasküler işlev bozukluğu olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Bu hastalarda PET ile değerlendirilen KAR'ın ölüm ve klinik kötüleşmenin bağımsız göstergesi olduğu saptanmıştır (101).

2.3.1. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu üzerine etkisi

Sigara

Sigara içmek kardiyovasküler hastalıkların önlenemez ölüm sebeplerindedir. Sigara dumanı; nikotin, karbon monoksit ve daha birçok toksik bileşeni içermektedir. Bu toksinlerin asıl hedefi endotel hücreleri ve özellikle de koroner endoteldir (102). Sigara dumanında bulunan nikotinin az miktarlarda bile akut endotel işlev bozukluğuna sebep olduğu bilinmektedir. Bu yüzden az veya çok sigara içilmesi endotel üzerinde benzer yan etkiler

göstermektedir (103). Sigaranın zararlı prooksidan etkilerinin koroner mikrodolaşımda kan akımı üzerindeki etkisi PET çalışmaları ile saptanmıştır. Sigara içenlerde KAR'da azalma saptanmıştır (104).

Hipertansiyon

Normal koroner arterlere rağmen esansiyel hipertansiyonlu bireylerde azalmış KAR çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. KAR'ın azalması sıklıkla hipertansiyona ikincil sol ventrikül hipertrofinin etkisine bağlanmıştır (105). Ancak bu konuda yapılan bazı çalışmalarda KAR'ın azalmasının, hipertrofinin varlığı ve derecesi ile ilişkili olmayabileceği, koroner mikrovasküler damarların vasodilatör kapasitesindeki azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bunun da vasküler yeniden şekillenmeye neden olan media kalınlığı, damar çevresinde olan fibrozis veya endotel işlev bozukluğu gibi faktörlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (106).

Hiperlipidemi

Semptomu olmadan kolesterol yüksekliği bulunan ve anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip olan kişilerde KAR'da azalma gösterilmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile, KAR'da düzelme olduğu yapılan PET çalışmaları ile saptanmıştır (107). Yapılan bir başka çalışmada KAR ile total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arasında ilişki bulunmamıştır ancak LDL alt grubu ile KAR arasında ters bir ilişki bulunmuştur (108).

Diyabetes mellitus

Diyabetli hastaların kalp hastalıkları, mikro ve makroanjyopati gelişmesi için yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir (109). KAH risk faktörlerinden obezite, kolesterol yüksekliği, kan basınç artışı gibi hastalıkların diyabet ile birlikteliği KAH riskini daha çok

arttırmaktadır. Ayrıca diyabetli hastalar anjiyografik olarak normal koronerlere sahip olsalar bile anjina ve sessiz iskemi sık görülür. PET ile yapılan bir çalışmada genç diyabetli hastalarda koroner mikrovasküler işlevlerde adenezine cevapta (endotelden bağımsız vazodilatasyonu yansıtan) ve soğuk pressör testinde (endotele bağılı vazodilatasyonu yansıtan) bozulma saptanmıştır. Bu çalışmada tip1 ve tip 2 diyabeti bulunan hastalarda benzer bulgular ortaya konmuştur (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Gastroenteroloji ve Transplantasyon birimlerinde takip edilen son dönem kronik karaciğer yetersizliği olan hastalarla, benzer yaş grubundan oluşan sağlıklı bireyler aşağıda açıklanmış kriterlere göre kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya alınmıştır. Otuz sekiz son dönem kronik karaciğer hastası ve 32 kontrol olmak üzere toplam 70 birey yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KA08/145 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Klinik veya anjiyografik olarak tanı konmuş KAH olmayan, son dönem kronik karaciğer yetersizliği olan hastalar
2. Çeşitli nedenlerle (organ vericisi, sportif aktivite öncesi tarama vb.) transtorasik ekokardiyografi planlanan, benzer yaş ve cinsiyetten oluşan sağlıklı bireylerin katıldığı kontrol grubu

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. KAH
2. Orta –ciddi kapak darlığı ve yetersizliği
3. Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu
4. Hipertrofik kardiyomiyopati
5. Diyabetes mellitus
6. Karaciğer dışı malignensiler ve sepsis gibi ciddi hastalığı olanlar

7. Kronik tıkalıcı akciğer hastalığı
8. Kontrolsüz hipertansiyon (işlem öncesi kan basıncı >140/90mmHg)
9. Ekokardiyografik görüntüsü yetersiz olan, SÖİA akımı bazal durumda net olarak izlenemeyen hastalar

3.3. Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler

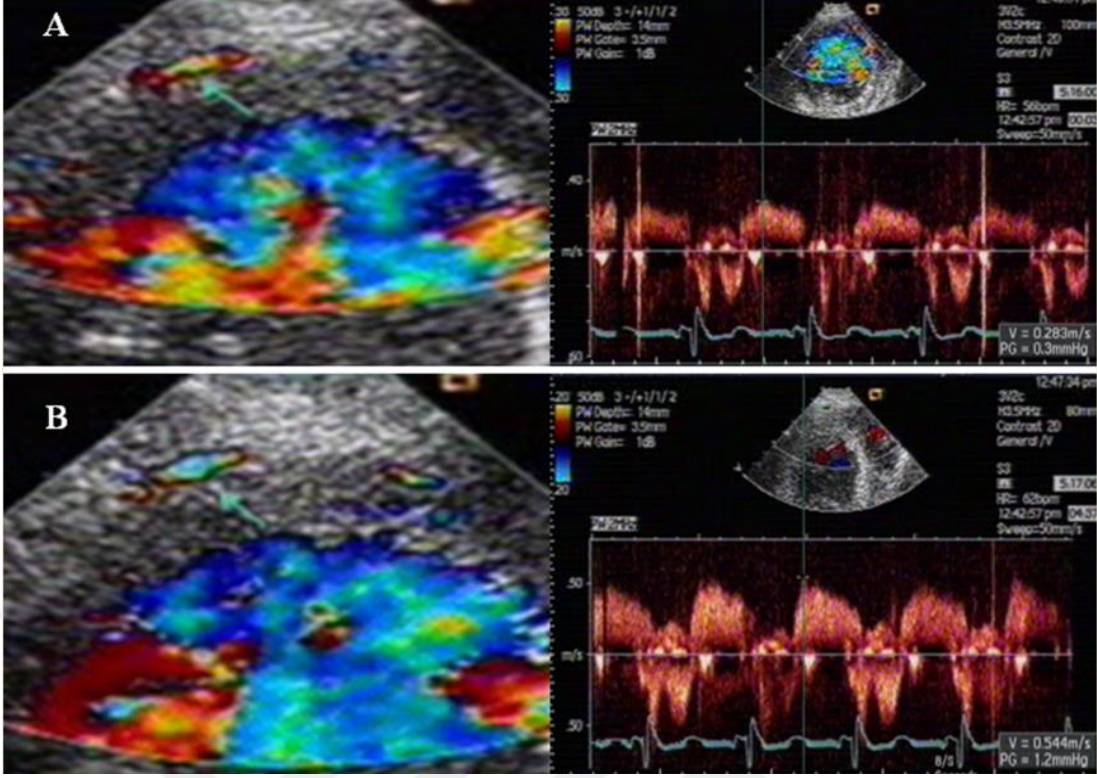
1. Yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı gibi temel klinik özellikleri kayıt edildi.
2. KAH risk faktörleri sorgulandı: hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ailede KAH öyküsü, sigara içiciliği gibi
3. KAH öyküsü detaylı şekilde sorgulandı ve KAH klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin saptanması halinde var kabul edildi:
 - Tipik anjina
 - EKG’de miyokard iskemisi ile uyumlu olabilecek ST segment veya T dalga değişiklikleri, patolojik Q dalgası, sol dal bloğu
 - Ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozukluğu
 - Girişimsel olmayan yöntemler (efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) gibi) ile perfüzyon bozukluğu saptanması
 - Geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü
 - KAG’da tanımlanmış epikardiyal koroner arter darlığı (\geq %30)
 - Geçirilmiş revaskülarizasyon öyküsü (by-pass ameliyatı, perkütan koroner girişim)
4. Kullanılan ilaçlar sorgulandı.
5. Hastaların sistemik fizik muayeneleri yapılarak kayıt edildi.
6. Açlık venöz kan örnekleri alınarak biyokimyasal parametreleri (tam kan sayımı, lipid düzeyleri, böbrek işlev testleri, C-reaktif protein (CRP), karaciğer işlev testleri) çalışıldı.
7. On iki kanallı EKG çekildi.

3.4.Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2-boyutlu, M-mod, renkli Doppler ekokardiyografi) Acuson Sequoia C256 (Mountain View, CA, USA) cihazı ve 3V2 transtorasik prop kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden yapıldı. Her katılımcıya Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (AEC) kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyularak ekokardiyografi yapıldı. Atım oranı modifiye simpson kuralına göre hesaplandı ve ölçümler alındı (111). Devereux formülü kullanılarak sol ventrikül kitlesi hesaplandı ve sol ventrikül kitlesinin kadınlarda ≥ 110 g/m² ve erkeklerde ≥ 125 g/m² olması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlandı. Ekokardiyografi incelemesi VHS video kasetlere kaydedildi.

3.5. Koroner akım rezervinin çalışılması

Hastalar sol yan pozisyonda yatar durumda iken modifiye iki boşluk görüntüsü kullanılarak interventriküler sulkusa optimum açı ile düşüldü ve SÖİA'nın orta veya distal kısmından bazal durumda ve dipiridamol infüzyonu (0.56 mg/kg dozunda 4 dakika süre ile) sonrasında tipik bifazik koroner akım örneği (büyük diyastolik ve küçük sistolik akım) elde edildi (şekil 3.1). Ölçülen en yüksek 3 akımın ortalaması alındı. Hiperemik durumda elde edilen en yüksek diyastolik akımın bazal durumdaki en yüksek diyastolik akıma oranı KAR olarak hesaplandı. Daha önceki literatür verilerine göre TTE'e ile KAR'ın 2.0'nin altında olması patolojik kabul edildiğinden (87,88), çalışma grubumuz KAR değeri 2'nin altında ve 2 ya da üzerinde olmak üzere ikiye ayrılarak KAR ile ilişkili olabilecek faktörler inceledi (Adımsal Binary Lojistik Regresyon analizi yapılarak).



Şekil 3.1. Bazal ve hiperemik durumda koroner akım örneği

3.6. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren ve grup varyansları homojen olan değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılması amacıyla Student's t testi kullanıldı. Parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği belirlenen değişkenler parametrik olmayan istatistiksel analiz yöntemleri ile değerlendirildi. Bu değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Fisher Exact test kullanıldı. Sonuçlar mutlak değer ve % olarak ifade edildi. Koroner akım rezervi üzerinde diğer değişkenlerin etkisini incelemek amacıyla Adımsal Binary Lojistik Regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti SPSS programı (SPSS version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya diyabetes mellitus ve KAH'ı bulunmayan 38 son dönem kronik karaciğer yetersizliği hastası ile 32 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 44.0 ± 11.2 idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p \geq 0.05$). Çalışma popülasyonunun ortalama vücut yüzey alanı $1.83 \pm 0.17 \text{m}^2$ idi. Ateroskleroz risk faktörlerinden sigara, hipertansiyon, dislipidemi ve ailede KAH öyküsü açısından gruplar benzer dağılıma sahipti. Bazal kalp hızı gruplar arasında benzerken, bazal sistolik ve diyastolik kan basıncı sirozlu hastalarda belirgin olarak daha düşük saptandı. Hiperemi sonrası kalp hızı ve kan basıncı değerleri sirozlu hastalarda daha düşük saptandı (Tablo 4.1).

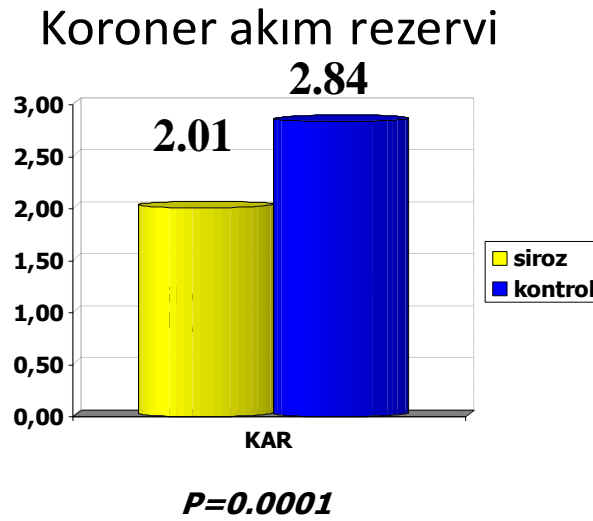
Tablo 4.1. Siroz ve kontrol grubunun bazal özellikleri

	Siroz Ort. \pm Std.S (Ortanca)	Kontrol Ort. \pm Std.S (Ortanca)	P
Yaş (y)	46.3 \pm 10.1 (47.5)	41.3 \pm 12.0 (39.5)	AD
Cinsiyet (E / K)	26 / 12	18 / 14	AD
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.8 \pm 0.1 (1.8)	1.8 \pm 0.1 (1.8)	AD
Sigara (%)	54.1	34.4	AD
Hipertansiyon (%)	8.1	6.3	AD
Ailede KAH öyküsü (%)	16.2	6.3	AD
Dislipidemi (%)	2.7	16.1	AD
Bazal Kalp hızı (atım/dk)	73 \pm 11 (72)	74 \pm 13 (75)	AD
Bazal SKB (mm Hg)	109 \pm 11 (110)	117 \pm 9 (120)	0.003
Bazal DKB (mm Hg)	68 \pm 7 (70)	75 \pm 6 (80)	0.0001
Hiperemik kalp hızı (atım/dk)	82 \pm 12 (81)	96 \pm 15 (97)	0.001
Hiperemik SKB (mm Hg)	104 \pm 14 (100)	110 \pm 9 (110)	0.02
Hiperemik DKB (mm Hg)	62 \pm 10 (60)	67 \pm 8 (70)	0.03

Kısaltmalar: AD: anlamlı değil ($p \geq 0.05$); DKB: diyastolik kan basıncı; E: erkek; K: kadın; KAH: koroner arter hastalığı; SKB: sistolik kan basıncı

Laboratuvar parametreleri açısından iki grup karşılaştırıldığında karaciğer işlev testlerinin, açlık kan şekeri ve CRP düzeylerinin sirozlu hastalarda daha yüksek olduğu saptandı. Serum kolesterol değerleri, serum sodyum, hemoglobin, lökosit ve trombosit değerlerinin ise kontrol grubuna göre sirozlu hastalarda daha düşük olduğu görüldü (Tablo 4.2).

Çalışma ve kontrol grubunun ekokardiyografi özellikleri tablo 4.3'te sunulmuştur. Sirozlu hastalarda septum ve arka duvar kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksi, sol atriyum çapı, izovolemik gevşeme zamanı daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Atım oranı gruplar arasında benzerken, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacmi sirozlu hastalarda daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Ortalama diyastolik tepe akım değeri bazal ve hiperemik durumda sirozlu grupta sırasıyla 30.13 ± 4.12 ve 60.79 ± 10.67 cm/s ve kontrol grubunda sırası ile 28.13 ± 4.76 ve 78.94 ± 16.54 cm/s idi. Ortalama KAR değeri sirozlu grupta kontrollere oranla anlamlı şekilde daha düşük bulundu (2.01 ± 0.31 ve 2.84 ± 0.62 ; $p<0.0001$) (şekil 4.1).



Şekil 4.1

Tablo 4.2. Siroz ve kontrol grubunda laboratuvar bulguları

	Siroz Ort. \pm Std.S (Ortanca)	Kontrol Ort. \pm Std.S (Ortanca)	P
Açlık kan şekeri (mg/dL)	97.4 ± 14.6 (95.0)	89.1 ± 9.7 (90.5)	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.7 ± 0.2 (0.70)	0.8 ± 0.2 (0.85)	AD

Sodyum (mEq/L)	135.0 ± 4.8 (136.0)	141.0 ± 2.4 (141.0)	0.0001
Potasyum (mEq/L)	3.9 ± 0.5 (4.0)	4.1 ± 0.3 (4.1)	AD
AST (U/L)	69.9 ± 50.8 (65.5)	22.1 ± 8.5 (19.0)	0.0001
ALT (U/L)	43.2 ± 27.2 (33.5)	20.5 ± 18.2 (15.0)	0.0001
GGT (U/L)	49.1 ± 33.3 (36.0)	28.1 ± 37.5 (14.0)	0.0001
ALP (U/L)	237.3 ± 111.9 (219.5)	145.9 ± 45.4 (142.5)	0.0001
Total bilirubin (mg/dL)	4.4 ± 3.9 (2.8)	0.7 ± 0.4 (0.6)	0.0001
Direk bilirubin(mg/dL)	2.0 ± 2.3 (1.1)	0.2 ± 0.1 (0.2)	0.0001
Total kolesterol(mg/dL)	112.0 ± 36.5 (110.0)	166.3 ± 33.2 (165.0)	0.0001
HDL (mg/dL)	33.3 ± 14.8 (34.0)	50.0 ± 14.7 (48.0)	0.0001
LDL (mg/dL)	62.9 ± 20.8 (58.0)	98.1 ± 32.4 (93.0)	0.0001
Trigliserid (mg/dL)	82.0 ± 50.6 (67.5)	109.9 ± 47.0 (98.0)	0.002
Hemoglobin (g/dL)	11.3 ± 2.1 (10.5)	14.4 ± 1.7 (15.0)	0.0001
Lökosit (bin/µL)	5.3 ± 2.3 (4.9)	7.2 ± 2.3 (6.7)	0.001
Trombosit (bin/µL)	101.8 ± 62.4 (84.0)	253.7 ± 65.0 (243.0)	0.0001
C-reaktif protein(mg/L)	13.9 ± 13.5 (7.4)	1.9 ± 2.4 (1.0)	0.0001

Kısaltmalar : AD:anlamli değil ($p \geq 0.05$); ALT: alanin aminotransferaz ; ALP: alkalin fosfataz; AST: aspartat aminotransferaz; GGT:gama glutamil transferaz; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 4.3. Çalışma ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulguları

	Siroz Ort. ± Std.S (Ortanca)	Kontrol Ort. ± Std.S (Ortanca)	P
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1.07 ± 0.11 (1.10)	1.00 ± 0.09 (1.00)	0.006
Arka duvar kalınlığı (cm)	1.06 ± 0.11 (1.10)	1.00 ± 0.09 (1.00)	0.02
Sol atriyum çapı (cm)	3.84 ± 0.43 (3.90)	3.42 ± 0.32 (3.40)	0.0001
Mitral E hızı (cm/s)	86.79 ± 17.79 (90.5)	86.52 ± 14.96 (83.0)	AD
E/A	1.21 ± 0.37 (1.18)	1.26 ± 0.29 (1.28)	AD

EDZ (ms)	216.60 ± 30.01 (218.0)	210.86 ± 26.35 (213.0)	AD
IVGZ (ms)	107.11 ± 15.78 (107.0)	90.43 ± 15.07 (93.0)	0.03
Atım oranı (%)	59.00 ± 2.32 (59.0)	60.16 ± 3.07 (60.0)	AD
Sol ventrikül diyastol sonu hacim (ml)	105.55 ± 20.81 (106.5)	93.09 ± 15.31 (88.0)	0.006
Sol ventrikül sistol sonu hacim (ml)	43.58 ± 9.93 (44.0)	36.66 ± 7.35 (35.0)	0.001
Sol ventrikül ortalama Ea (cm/s)	15.78 ± 3.30	17.50 ± 2.36	0.02
Sol ventrikül E/Ea	5.61 ± 1.29	4.90 ± 0.95	0.01
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	106.75 ± 16.80 (105.30)	88.56 ± 11.38 (88.20)	0.0001
Bazal diyastolik akım hızı (cm/s)	30.13 ± 4.12 (30.00)	28.13 ± 4.76 (27.50)	0.006
Bazal sistolik akım hızı (cm/s)	19.97 ± 2.89 (20.00)	20.31 ± 3.34 (20.00)	AD
Hiperemik diyastolik akım hızı (cm/s)	60.79 ± 10.67 (60.00)	78.94 ± 16.54 (78.50)	0.0001
Hiperemik sistolik akım hızı (cm/s)	32.18 ± 5.55 (32.00)	41.34 ± 9.17 (39.50)	0.0001
Koroner akım rezervi	2.01 ± 0.31 (1.96)	2.84 ± 0.62 (2.82)	0.0001

Kısaltmalar: A: geç diyastolik mitral akım hızı; AD: anlamlı değil (p≥0.05); E: erken diyastolik mitral akım hızı; Ea: ortalama erken diyastolik mitral anülüs hızı; EDZ: mitral E dalga deselerasyon zamanı; IVGZ: izovolemik gevşeme zamanı

Çalışmaya alınan hastaların girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemler ile koroner arterlerinin değerlendirilmesi tablo 4.4'te görülmektedir. 4 (% 11) siroz hastasına efor testi yapıldı ve hepsi normal saptandı. Siroz hastalarından 28 kişiye (% 74) MPS yapıldı. MPS yapılan 23 sirozlu hastada (% 60) duvar hareket bozukluğu ve/veya sabit perfüzyon defekti veya iskemi saptandı. MPS'si bozuk olan 23 hastanın 12'sinde KAR 2'nin altındaydı. 18 sirozlu hastaya (% 48) KAG yapıldı. KAG yapılan 14 (% 61) siroz hastasının MPS'si normal değildi. Buna rağmen bu hastaların KAG'ları normal olarak değerlendirildi. Efor testi, MPS ve KAG sonuçlarının gruplarda normal ve bozuk olma yüzdeleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler ile koroner arterlerin değerlendirildiği hastaların dağılımı

	Siroz	Kontrol
Efor testi	4 (% 11)	17 (% 53)

MPS	28 (%74)	1 (%3)
KAG	18 (%48)	1 (%3)

Kısaltmalar: KAG:koroner anjiyografi; MPS:miyokard perfüzyon sintigrafisi

Tablo 4.5. Girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemlerin sonuçlarının dağılımı

	Siroz		Kontrol	
	Normal	Bozuk	Normal	Bozuk
Efor testi %	100	0	100	0
MPS %	40	60	100	0
KAG %	100	0	100	0

Kısaltmalar: KAG:koroner anjiyografi; MPS:miyokard perfüzyon sintigrafisi

Çalışmaya dahil edilen gruplar normal ve bozulmuş KAR açısından tablo 4.6'da karşılaştırılmıştır. 49 kişide (%70) $KAR \geq 2$ ve 21 kişide (%30) ise $KAR < 2$ saptandı. $KAR < 2$ olan grupta yaş ve sol ventrikül kitlesinin daha yüksek olduğu, hiperemik kalp hızının ise daha düşük olduğu saptandı. Laboratuvar parametrelerinden AST, ALT, CRP, total kolesterol, hemoglobin ve trombosit değerlerinin $KAR < 2$ olan grup ile $KAR \geq 2$ olan grup arasında istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı. $KAR < 2$ olan grupta beta bloker ve diüretik kullanımının daha sık olduğu saptandı. Mikrovasküler işlev bozukluğunu etkileyen parametreler açısından tekli lojistik regresyon analizi yapıldığında yaş, miyokardiyal kitle indeksi, AST, ALT, hemoglobin, CRP, total kolesterol ve trombosit değerlerinin KAR'ı etkilediği saptandı (Tablo 4.7). Fakat adimsal çoklu lojistik regresyon analizinde sadece hemoglobin ve yaşın KAR için belirleyici olduğu saptandı. KAR'ın 2'nin altında olma olasılığını her bir birim hemoglobin düşüklüğünün 1.5 kat ve her bir yaş artışının 1.1 kat arttırdığı izlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. Bozuk ve normal KAR'ı olan hastaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları

	KAR ≥2 Ort. ± Std.S (Ortanca)	KAR <2 Ort. ± Std.S (Ortanca)	P
Yaş (y)	42.06 ± 11.73 (40)	48.71 ± 8.63 (48)	0.01
Cinsiyet (E)	29 (% 59)	15 (%71)	AD
Vucüt yüzey alanı (m ²)	1.84 ± 0.15 (1.82)	1.83 ± 0.21 (1.82)	AD
Sigara (%)	37.5	61.9	AD
Dislipidemi (%)	10.9	4.8	AD
Hipertansiyon (%)	6.3	9.5	AD
Ailede KAH (%)	6.3	23.8	AD
Bazal kalp hızı (atım/dk)	74 ± 12 (75)	73 ± 10 (73)	AD
Bazal SKB (mm Hg)	114 ± 11 (120)	109 ± 10 (110)	AD
Hiperemik kalp hızı (atım/dk)	92 ± 16 (95)	81 ± 11 (80)	0.01
Hiperemik SKB (mm Hg)	107 ± 10 (110)	105 ± 16 (100)	AD
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	93.85 ± 14.81 (90.50)	108.09 ± 18.29 (105.30)	0.003
Atım oranı (%)	59.73 ± 2.82 (59.00)	59.05 ± 2.50 (59.00)	AD
Açlık kan şekeri (mg/dL)	92.0 ± 12.1 (93.0)	97 ± 15.1 (93.0)	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.2 (0.8)	0.7 ± 0.2 (0.7)	AD
AST (U/L)	38.1 ± 29.0 (24.5)	75.1 ± 62.3 (66.0)	0.004
ALT (U/L)	28.4 ± 21.8 (18.0)	43.1 ± 32.0 (33.0)	0.009
GGT(U/L)	44.40 ± 41.50 (26.00)	38.05 ± 24.36 (31.00)	AD
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 2.4 (13.2)	11.4 ± 2.1 (11.1)	0.006
Trombosit (bin/μL)	192.4 ± 102.6 (211.0)	123.0 ± 70.1 (100.0)	0.01
Total kolesterol (mg/dL)	142.7 ± 42.6 (148.0)	115.4 ± 41.9 (117.0)	0.04
HDL (mg/dL)	44.6 ± 6.6 (45.0)	34.7 ± 16.1 (36.0)	AD
LDL (mg/dL)	83.6 ± 34.4 (85.0)	66.1 ± 20.8 (68.0)	AD
Trigliserid (mg/dL)	96.6 ± 43.9 (89.0)	90.6 ± 65.5 (71.0)	AD
C-reaktif protein (mg/L)	6.9 ± 10.8 (2.6)	15.0 ± 13.7 (10.4)	0.001

Kısaltmalar: AD: anlamlı değil (p≥0.05); ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; DKB: diyastolik kan basıncı; GGT: gama glutamil transferaz; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; KAH: koroner arter hastalığı; SKB: sistolik kan basıncı;

Tablo 4.7. Tekli lojistik regresyon analizine göre bozulmuş KAR için belirleyici olan faktörler

	Risk Oranı	Güven Aralığı	Beta	P
Yaş (y)	1.04	0.99-1.09	0.05	0.06
Miyokard kitle indeksi (gr/m ²)	1.05	1.01-1.09	0.05	0.01
AST(U/L)	1.02	1.01-1.04	0.02	0.01
ALT(U/L)	1.02	0.90-1.04	0.02	0.07
Hemoglobin (g/dL)	1.40	1.09-1.79	-0.33	0.01
C-reaktif protein (mg/L)	1.05	1.01-1.11	0.05	0.03
Total kolesterol (mg/dL)	1.01	1.01-1.03	-0.014	0.05
Trombosit (bin/μL)	1.01	1.00-1.01	-0.007	0.01

Kısaltmalar: ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz

Tablo 4.8. Adımsal çoklu lojistik regresyon analizine göre bozuk KAR için bağımsız belirleyiciler

	Risk Oranı	Güven Aralığı	Beta	P
Hemoglobin (g/dL)	1.5	1.07 - 2.11	-0.40	0.01
Yaş (y)	1.1	1.01-1.18	0.08	0.04

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre KAR'ın önemli ölçüde azalmış olduğu saptandı. Çalışma öncesinde sirozlu hastalarda epikardiyal koroner arter darlığı olanlar dışlandığı için KAR' daki azalmanın koroner mikrovasküler işlev bozukluğunu yansıttığını ve sirotik kardiyomiyopatinin gelişmesinde koroner mikrovasküler işlev bozukluğunun katkısı olabileceğini düşünmekteyiz.

Erken aterosklerozisin KAR'ı azalttığı daha önce yapılan çalışmalarda saptanmıştır (112). Çalışmamıza alınan sirozlu hastalarda KAR'ın azalması erken aterosklerozis belirtisi olabilir. Çünkü karaciğer nakil alıcı adaylarında kritik KAH'ın (>%50 darlık) gerçek anjiyografik yaygınlığı tam olarak bilinmemekle birlikte araştırmalarda semptomu olmayan

bütün karaciğer nakil alıcılarında en az bir kritik koroner lezyonun %5-26 oranında görüldüğü belirtilmektedir (113,115). Bu hastaların %50'den fazlasının cerrahi dönemde önemli KAH nedeni ile öleceği belirtilmektedir (114). Bu sonuçlar sirozlu hastalarda KAH gelişmesini önlemek için daha fazla risk düzenlenmesi yapılmasının ve daha fazla koruyucu tedavi uygulanmasının gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

KAG'ı normal olan hastalarda çıkan pozitif MPS yanlış pozitif sonuç gibi değerlendirilebilmektedir. Ancak bu hastalarda yapılan intrakoroner ultrasonografide, KAG'da görülmeyen lezyonlar olduğu ve MPS'nin doğru pozitif olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Bu klinik durumda olan hastalarda KAR'ın KAG'da görülmeyen hafif lezyonlar için oldukça iyi bir öngördürücü olduğu belirtilmektedir (116). Çalışmamızda sirozlu hastaların %74'üne MPS yapılmıştır. Bu hastaların %60'ında MPS normal değildir. MPS'leri normal olmayan hastaların %61'ine KAG yapılmıştır ve normal saptanmıştır. Koroner damarları KAG ile normal görülen bu hastaların MPS'deki duvar hareket bozukluğu ve/veya sabit perfüzyon defekti veya iskemi bulguları koroner mikrovasküler işlev bozukluğundan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle sirozlu hastalarda KAR ile koroner mikrovasküler işlevleri değerlendirmenin klinik sonuçları daha iyi öngördürebilir olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda KAR'ın < 2.0 olmasında etkili olabilecek faktörler incelendiğinde bunların başında yaş olduğunu saptadık. Yaş artışının KAR'da azalmaya neden olduğu bilinen bir durumdur. Pek çok çalışmada gösterilmiştir (117,118). Diğer taraftan artmış miyokard kitlesi, yüksek AST ve ALT değerleri, hemoglobin düşüklüğü, azalmış trombosit değeri ve azalmış total kolesterol değeri ve artmış CRP KAR'ın azalmasında etkili olarak saptanmıştır.

CRP, karaciğer tarafından sentezlenir, bu sentez büyük oranda inflamasyona öncül sitokinler tarafından (özellikle IL-6) düzenlenir (119). Daha önce yapılan çalışmalarda sirozlu hastalarda CRP üretiminin arttığı saptanmıştır (120). CRP düzeylerinin KAH olanlarda uzun süreli risk değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde önemli olabildiği bilinmektedir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemektedir (121), CRP düzeyinin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-kolesterol düzeyinden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (122). Çalışmamızda sirozlu hastalarda CRP düzeyinin yüksek olduğu saptanmış ve KAR'ın azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuç sirozda koroner mikrovasküler işlevlerin bozulmasında ve belki de sirotik kardiyomyopatinin gelişmesinde CRP'nin etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Aneminin genel toplumda kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (123). Sirozlu hastalarda çeşitli mekanizmalar ile anemi gelişmektedir.

Çalışmamızda KAR'ın azalmasında hemoglobın düşüklüğünün de önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. Sirozlu hastalarda kardiyovasküler işlevlerin bozulmasında aneminin de önemli payı olabileceği ve tedavinin planlanmasında yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Bulgularımızda sirozlu hastalarda sol ventrikül kitlesinin arttığı ve bunun sirozlu hastalarda KAR'ın azalmasında etkili olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofinin KAR üzerine olan etkisi ile ilgili çelişkili veriler rapor edilmiştir. Bazı yayınlarda sol ventrikül hipertrofinin KAR'ı azaltan bir faktör olduğu belirtilirken (97) bazı yayınlarda ise etkilemediği bildirilmiştir (124). Bizim bulgularımıza göre ise sirozlu hastalarda sirotik kardiyomyopatinin oluş mekanizmaları içinde yer alan kardiyak hipertrofi, koroner mikrovasküler işlevlerin bozulmasında rol oynayan bir diğer faktör olabilir.

Yapılan çalışmalarda sirozun ilerlemesi ile sistolik ve diyastolik kontraktıl işlev bozukluğu arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve sirozun ilerleme derecesi ile sirotik kardiyomyopatinin kötüleşmesi uyumlu bulunmuştur (125,126). Çalışmamızda da bunu destekleyici şekilde KAR ile karaciğer işlevlerinde kötüleşme arasında bir ilişki bulunmuştur. Yani total kolesterol düşüklüğü, trombosit düşüklüğü, AST ve ALT yüksekliği KAR' da düşüş ile ilişkili olarak karşımıza çıkmıştır.

Ancak düşük KAR değerleri ile ilişkili olarak bulunan tüm bu faktörlerden sadece hemoglobın düşüklüğü ve yaş artışı bağımsız öngördürücü olarak saptanmıştır.

Sigara kullanımı önlenabilir önemli kardiyovasküler ölüm sebeplerinden biridir. KAR'ın azalmasına neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda saptanmıştır (127). Benzer şekilde hipertansiyon (128), hiperlipidemi (129) gibi KAH risk faktörleri de KAR'ı azaltmaktadır. Çalışmamızda sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ayrıca çalışmaya alınan sirozlu hastaların bazal kan basınçları ve kolesterol değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Diyabetes mellitus da KAR'ı azaltmaktadır (130) ve diyabetli hastalar çalışmamızda dışlanmıştır. Bu nedenle sonuçlarımızın güvenilir bir şekilde sirozun KAR üzerindeki etkisini yansıttığını düşünmekteyiz.

Daha önce yapılan çalışmalarda sirozlu hastaların çoğunda istirahatte sol ventrikül kasılma işlevinin normal olduğu belirtilmiştir (131). Bizde atım oranını, siroz ve kontrol grubunda benzer saptadık. Muhtemelen artmış hacim yüküne bağlı olarak diyastol ve sistol sonu hacimleri sirozlu hastalarda çalışmamızda daha yüksek saptanmıştır. Diyastolik işlev bozukluğunun sirozlu hastalarda yaygın olarak görüldüğü yine daha önce yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (132). Çalışmamızda da sirozlu hastalarda sol ventrikül gevşeme işlevi incelenmiştir ve gevşeme bozukluğunu destekleyen izovolemik gevşeme zamanında

uzama saptanmıştır. Doku Doppler ekokardiyografi ile de sol ventrikül ortalama erken diyastolik mitral anülüs hızı (Ea) kontrol grubuna göre sirozlu hastalarda daha düşük, sol ventrikül doluş basıncını yansıtan E/Ea oranı ise daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular sirozlu hastalarda diyastolik işlev bozukluğunu desteklemektedir.

KAR'ın azalması prognostik açıdan önemli bir bulgudur (80). Önemli epikardiyal koroner darlık yokluğunda bozulmuş koroner mikrovasküler işlevin geri döndürülebilir olduğu rapor edilmiştir (133,134). KAR'ın, geri döndürülebilir risk faktörleri olanlarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği kanısındayız.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması sonuçların yorumunda zorluk yaratmaktadır. KAR sonuçlarımız TTE ile elde edilmiş olup diğer yöntemlerle; örneğin invaziv yöntemle doğrulanmamıştır. Çalışmamıza alınan siroz hastalarının karaciğer nakli sonrası takip edilerek KAR'da düzelme olup olmayacağı açısından tekrar KAR çalışılması planlanmıştır ancak bu hasta grubunda karaciğer nakli yapılan hasta sayısı yetersiz olduğu için nakil sonrası hastalar değerlendirilememiştir.

6. SONUÇLAR

1. İstirahatte sirozlu hastalarda sol ventrikül atım oranı normaldir. Sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artmıştır.
2. Sirozlu hastalarda sol ventrikül kitlesi artmış ve ekzantrik yeniden şekillenme görülmüştür.
3. Sirozlu hastalarda sol ventrikül gevşeme işlevi azalmıştır.
4. Sirozlu hastalarda koroner akım rezervi daha düşüktür.
5. Sirozlu hastalarda yaş, miyokard kitle indeksi, AST, ALT, total kolesterol, trombosit, hemoglobin ve CRP KAR ile ilişkilidir. Ancak sadece yaş artışı ve hemoglobin düşüklüğü KAR için bağımsız belirleyicilerdir.

7. KAYNAKLAR

1. Göral V. Karaciğer sirozunda tanım ve epidemiyoloji. Türkiye klinikleri J Int Med Sci. 3(16): 1-5, 2007.
2. Memik F, Dolar E. Karaciğer Sirozu Bölüm 48-49. Klinik Gastroenteroloji. İstanbul. Nobel&Güneş Tıp Kitapevi. s:626-653, 2005.
3. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S. Kronik Hepatitlerin etiyolojik dağılımı. Tr J Gastroenterol 8 (suppl): 9, 1997
4. Bethesda, MD. Digestive diseases in the United States: Epidemiology and Impact. NIH Publication No 94-1447, 1994.
5. Schiff, ER. Sorrell, MF. Maddrey, EC. Schiff's Diseases of the Liver. 9th Edition. Lippincott, Williams & Wilkins; Philadelphia: 2003.
6. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varicies. Br J Surg 60:646-49, 1973.
7. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. Hepatology 7:660-64,1987
8. Bosch J, Garcia-Pagan J. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rhodes J, Schrier RW, eds. Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease, 2nd edition. Oxford, MA: Blackwell, 156-63, 2005:
9. Schrier RW. Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? J Am Soc Nephrol 18:2028-31, 2007
10. Wiest R, Jurzik L, Herold T, Straub RH, Schoelmerich J. Role of NPY for vasoregulation in the splanchnic circulation during portal hypertension. Peptides. 28:396-404, 2007.
11. Gould L, Zahir M, Shariff M, DiLieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop. J. Clin. Invest 48: 860-8,1969.
12. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. Hepatology 24: 451-459,1996.
13. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut 57:268- 278, 2008.
14. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 32:1025-33,1953.
15. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: Relationship to anthropometrics and gender. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284: G970-9, 2003.
16. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rode's J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: A proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology 8:1151-7,1988.
17. Andreu V, Perello A, Moitinho E, Escorseli A, Garcia-Paga'n JC, Bosch J. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. J Hepatol 36:356-61, 2002.
18. Balmain S, Padmanabhan N, Ferrell WR, Morton JJ, McMurray JJ. Differences in arterial compliance, microvascular function and venous capacitance between patients with heart failure and either preserved or reduced left ventricular systolic function. Eur J Heart Fail 9: 865-71, 2007.
19. Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. Hepatology 43: 42-50, 2006.

20. La Villa G, Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med.* 29: 112-8, 2008.
21. Merceds Susan M, Mei-Yung T. Cardiovascular Dysfunction in Patients with End-stage Liver Disease. *J Chin Med Assoc* 71(7):331–335, 2008.
22. Møller S, Wiinberg N, Henriksen J H. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. *Hepatology* 22:88-95, 1995.
23. Møller S, Iversen JS, Henriksen JH, Bendtsen F. Reduced baroreceptor reflex sensitivity in alcoholic cirrhosis. Relations to haemodynamic and humoral systems. *Am J Physiol* 292:H2966-72, 2007.
24. Iwakiri Y, Groszmann R J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology* 43:121-31, 2006.
25. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, Gasbarrini G. Reduced cardiovascular to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 12:207–16,1991.
26. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am. J. Cardiol* 54: 852–5,1984.
27. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 22:326-332,1995.
28. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol* 31:279–84,1996.
29. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis* 39:507–15, 2007.
30. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Belndis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 49:288–75, 2001.
31. Silver MA, Maisel A, Yancy CW. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 10(suppl 3):1–30, 2004.
32. Pateron D, Beyne P, Laperche T. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 29:640–643,1999.
33. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 52:1511–1517, 2003.
34. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Semin Liver Dis* 28:59–69, 2008.
35. Ma Z, Meddings JB, Lee SS. Membrane physical properties determine cardiac beta-adrenergic receptor function in cirrhotic rats. *Am. J. Physiol* 267: G87–93,1994.
36. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on b-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol* 26: 904–12,1997.
37. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 110: 1191– 8,1996.
38. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on b-adrenoceptor signalling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol* 30: 485–91,1999.
39. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile ductligated rats. *Gastroenterology* 118: 937–44, 2000.

40. Liu H, Song D, Lee SS. Role of heme oxygenase-carbon monoxide pathway in pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in the rat. *Am. J. Physiol* 280: G68–74, 2001.
41. Liu H, Lee SS. Tumour necrosis factor- α in cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatol* 36 (Suppl. 1): S11 (Abstract), 2002.
42. Gilman AG. G-proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 56: 615-649, 1987.
43. Reuter H. Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes, and drugs. *Nature* 301: 569-574, 1983.
44. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 12: 481-5, 1990.
45. Jaue DN, Ma Z, Lee SS. Cardiac muscarinic receptor function in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Hepatology* 25: 1361-5, 1997.
46. Hendrickse MT, Triger D R. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 89: 750-7, 1994.
47. Le Grimellec C, Friedlander G, el Yandouzi EH, Zlatkine P, Giocondi MC. Membrane fluidity and transport properties in epithelia. *Kidney Int* 42:825-836, 1992.
48. Ladbrooke BD, Chapman D. Thermal analysis of lipids, proteins and biological membranes. A review and summary of some recent studies. *Chem Phys Lipids* 3: 304-356, 1969.
49. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 273: G537-G544, 1997.
50. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology* 121: 1209-18, 2001.
51. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 83:1774–1777, 1989.
52. Pearson PJ, Schaff HV, Vanhoutte PM. Long-term impairment of endothelium-dependent relaxations to aggregating platelets after reperfusion injury in canine coronary arteries. *Circulation* 81:1921–1927, 1990.
53. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:9265–9269, 1987.
54. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 20:1343-50, 1994.
55. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, Vilardell F. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 18:1139-43, 1993.
56. Sogni P, Smith AP, Gadano A, Lebrec D, Higenbottam TW. Induction of nitric oxide synthase II does not account for excess vascular nitric oxide production in experimental cirrhosis. *J Hepatol* 26:1120-1127, 1999.
57. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann R J. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 290:G980-7, 2006.
58. Garcia-Tsao G. Bacterial translocation: Cause or consequence of decompensation in cirrhosis? *J Hepatol* 34:150-155, 2001.

59. Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, Okamoto R, Tagashira M, Ibuki N, Matsumura S, Yabushita K, Okano N, Tsuji T. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol* 19:422-427,1999.
60. Iwakiri Y, Murata T, Gao H, Loureiro-Silva M, Sessa WC, Groszmann RJ. Altered intracellular eNOS localization leads to an excessive NO production in the splanchnic arterial circulation in cirrhotic rats with portal hypertension. *Hepatology* 44:354A, 2006.
61. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 43:S121–S131, 2006.
62. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 276:G1043–G1051, 1999.
63. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol* 39:S125–S130, 2005.
64. Ferguson JW, Dover AR, Chia S, Cruden NL, Hayes PC, Newby DE. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 55:542-6, 2005.
65. Chen YC, Gines P, Yang J, Summer SN, Falk S, Russell NS. Increased vascular heme oxygenase-1 expression contributes to arterial vasodilation in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 39:1075–1087, 2004.
66. Ohta M, Kishihara F, Hashizume M, Kawanaka H, Tomikawa M, Higashi H. Increased prostacyclin content in gastric mucosa of cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 53:41–45, 1995.
67. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology* 42:539–548, 2005.
68. Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralbl. Chir* 120:435–8, 1995.
69. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic Cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl* 6:S44-S52, 2000.
70. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M. Systemic and splanchnic hemodynamics changes after liver transplantation for cirrhosis: A long-term prospective study. *Hepatology* 30:58-64, 1999.
71. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, Castell J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 42:68-74, 2005
72. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Møller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280:G584-94, 2001.
73. Garot P, Teiger E, Dupouy P, Aptecar E, Hittinger L, Dubois- Rande JL. Coronary microcirculation and cardiovascular pathology. *Drugs* 59:23–31, 1999.
74. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 111:363–368, 2005.
75. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101:1899–1906, 2000.
76. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 342:829–835, 2000.

77. de Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res.* 28:1595-1612, 1994.
78. Mosher PJ, Ross J Jr, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res.* 14:250-259, 1964.
79. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 28:884-896, 2000.
80. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis.* 15:259-264, 2004.
81. Marks DS, Gudapati S, Prisant LM. Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 6:304-309, 2004.
82. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Sakamoto K, Yoshikawa J. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography *J Am Coll Cardiol* 38:117-123, 2001.
83. Cadeddu M, Meloni L, Iliceto S. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire *J Am Coll Cardiol* 34:1193-1200, 1999.
84. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 99:771-778, 1999.
85. Tries HP, Lambertz H, Lethen H. Transthoracic echocardiographic visualization of coronary artery blood flow and assessment of coronary flow reserve in the right coronary artery: a first report of 3 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 15:739-742, 2002.
86. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P, Sakuma H, Hartiala J. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol* 21:114-122, 2001.
87. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovascular Ultrasound* 3:8, 2005.
88. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 356:830-840, 2007.
89. Hildick-Smith DJ, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. *Heart* 84:383-389, 2000.
90. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, Sharaf B, Reichel N, Rogers WJ, Walsh EG, Fuisz AR, Kerensky R, Detre KM, Sopko G, Pepine CJ. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study *J Am Coll Cardiol* 33:1469-1475, 1999.
91. Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST, Burnett JC Jr, Lerman A. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clin Proc* 73:1133-1140, 1998.
92. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 35:1654-60, 2000.
93. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94:3232-8, 1996.

94. Nitenberg A, Foulst JM, Antony I, Blanchet F, Rahali M. Coronary flow and resistance reserve in patients with chronic aortic regurgitation, angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 11:478-486, 1988.
95. Canetti M, Akhter MW, Lerman A, Karaalp IS, Zell JA, Singh H, Mehra A, Elkayam U. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 92:1245-1249, 2003.
96. Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Morioka S, Yoshikawa J. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 30:935-941, 1997.
97. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 36:1889-1896, 2000.
98. Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R. Impaired myocardial vasodilatation during hyperaemic stress is improved by simvastatin but not by pravastatin in patients with hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 25:671-679, 2004.
99. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, de Divitiis O, de Simeone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens* 22:2201-2208, 2004.
100. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori PA, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 105:186-193, 2002.
101. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 349:1027-1035, 2003.
102. Pittilo, MR. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 1:219-230, 2000.
103. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity: an in vivo and in vitro correlation. *J Am Coll Cardiol* 39:1758-1763, 2002.
104. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, Di Terlizzi M, Schafers KP, Lüscher TF, Camici PG. Coronary Heart Disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function *Circulation* 102:1233-1238, 2000.
105. Opherk D, Mall G, Zebe H. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 69:1-7, 1984.
106. Vogt M, Motz W, Strauer BE. Coronary haemodynamics in hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 13(supp D):44-49, 1992.
107. Guethlin M, Kasel AM, Copenrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation* 99:475-481, 1999.
108. Kaufmann PA, Gneccchi-ruscione T, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 36:103-109, 2000.
109. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23:105-111, 1974.

110. Di Carli Mf, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 41:1387-1393, 2003.
111. Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echo* 2: 358-67, 1989.
112. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 84:1984-199, 1991.
113. Carey WD, Dumont JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobes RE, Henderson JM, Vogt DP. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 59:859-64, 1995.
114. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, DeWolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 2:426-30, 1996.
115. Morris JJ, Hellman CL, Gawey BJ, Ramsay MA, Valek TR, Gunning TC, Swygert TH, et al. Case 3-1995. Three patients requiring both coronary artery bypass surgery and orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9:322-32, 1995.
116. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 41:1935-1940, 2000.
117. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 88:62-69, 1993.
118. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 136:136-149, 1998.
119. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 12(5):1179-86, 1990.
120. Campillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr* 55:980-988, 2001.
121. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Anjina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable anjina. *Lancet* 349:462-6, 1997.
122. Ridker PM, Rifai N, Rose L. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol level in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl J. Med* 347:1557-65, 2002.
123. Sarnak JM, Tighiouart H, Manjunath G. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 40:27-33, 2002.
124. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 105:470-6, 2002.
125. Pozzi M, Carugo S, Boari G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 26(5): 1131-1137, 1997.

126. Ralph F. Lee, Tamara K. Glenn. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21:1, 125-140, 2007.
127. Koskenvuo JW, Saraste M, Niemi P. Correlation of transthoracic Doppler echocardiography and magnetic resonance imaging in measuring left anterior descending artery flow velocity and timecourse of dipyridamole-induced coronary flow increase. *Scand J Clin Lab Invest* 63:65–72, 2003.
128. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O. Effect of Normal Blood pressure, Prehypertension, and Hypertension on Coronary Microvascular Function. *Circulation* 115:593-9, 2007.
129. Yokoyama I, Murakami T, Ohtake T. Reduced coronary flow reserve in familial hypercholesterolemia. *J Nucl Med* 37:1937-1942, 1996.
130. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dalim M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 32:1017-1025, 1993.
131. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 22:326-32, 1995.
132. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 49:268-75, 2001.
133. Yokoyama I, Yonekura K, Inoue T, Ohtomo K, Nagai R. Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variance. *J Nucl Cardiol* 8:445-451, 2001.
134. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, Strauer BE. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 36:220-225, 2000.