



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İLERİ EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMLER İLE KARACİĞER
TRANSPLANTASYON HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Yakup YİĞİT**

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Jülide AKAYCAN**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**İLERİ EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEMLER İLE KARACİĞER
TRANSPLANTASYON HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Yakup YİĞİT
ORCID: 0000-0002-7502-6534**

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Jülide AKAYCAN**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Siroz.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular.....	5
2.1.5. Tanı.....	6
2.1.6. Prognoz ve Skorlamalar	7
2.1.7. Komplikasyonlar	9
2.2. Karaciğer Nakli	16
2.2.1. KC Nakil Endikasyonları	16
2.2.2. KC Nakil Kontrendikasyonları.....	17
2.2.3. Nakil Öncesi Kardiyak Sistem Değerlendirmesi	18
2.2.4. Komplikasyonlar	19
2.3. Sağ Ventrikül Anatomi ve Fizyolojisi.....	20
2.4. Ekokardiyografi.....	21
2.4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri.....	22
2.3.2. Pulmoner Arter Sertliği(Pulmoner Arteriyel Stiffness).....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Etik Kurul İzin.....	28
3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi.....	28
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri	28
3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri.....	28

3.5. Çalışmanın Yöntemi.....	29
3.6. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme.....	29
3.6.1. Sağ Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	30
3.6.2. Strain Ekokardiyografi.....	34
3.7. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. SosyoDemografik ve Labaratuar Verilerinin Analizi.....	36
4.2. Ekokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi.....	39
4.2.1. <i>Delta SaV-SDS</i> ile PAS ve diğer Bulgularının Korelasyonu.....	44
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	64
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	64

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca her konuda desteğini gördüğüm, değerli hocam, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR'e

Tezimi hazırlarken her aşamasında bana rehberlik yapan, kıymetli bilgilerinden ve tecrübelerinden istifade ettiğim tez danışmanım, kıymetli hocam, Sayın Prof. Dr. Jülide AKAYCAN'a

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın saygın ve değerli öğretim üyeleri ve kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet CANSEL, Prof. Dr. Necip ERMIŞ, Prof. Dr. Hakan TAŞOLAR, Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU, Doç. Dr. Şiho HİDAYET'e

Asistanlık sürecimde, her tür zorluğu birlikte göğüslediğim değerli çalışma arkadaşlarım ve tüm Kardiyoloji ailesine

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan ve her an desteklerini hissettiğim, yol arkadaşım, değerli eşim Meltem YİĞİT ve biricik evlatlarıma

Bugünlere gelmemdeki en büyük paya sahip olan ve varlıklarını her an yüreğimde hissettiğim sevgili aileme sonsuz minnetimi sunarım.

ÖZET

İleri Ekokardiyografik Yöntemler ile Karaciğer Transplantasyon Hastalarının Değerlendirilmesi

Karaciğer Sirozu multisistemik bir hastalık olup; hiperdinami, sirotik kardiyomiyopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler patolojiler ile ilişkisi tespit edilmiştir. Sirozlu hastalarda sistolik ve diyastolik disfonksiyon ile birlikte azalmış kardiyak kontraktilitenin bir kombinasyonunu içeren gizli bir kardiyak disfonksiyonun varlığına işaret eden araştırmalarda mevcuttur. Ancak Karaciğer naklinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki düzeltici etkisini gösteren ekokardiyografik çalışmalar sınırlı sayıdadır.. Bizde çalışmamızda Sirozlu hastalarda karaciğer nakli öncesi ve sonrası 6.ay da kardiyak fonksiyonların ileri ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirilmesini ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya 18-65 yaş arası çalışma dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan 40 siroz hastası, bu grubun Karaciğer nakli sonrası 6.ay takibindeki verileri ve 40 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki grubun sosyo-demografik özellikleri, laboratuvar verileri ve Ekokardiyografik değerlendirmeleri incelendi. Konvansiyonel ekokardiyografik incelemede, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları, sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi, sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları, tahmini sistolik pulmoner arter basıncı, Pulmoner arter sertliği(PAS) ölçümleri değerlendirildi. 4 boyutlu ekokardiyografi ile sağ ventrikül diyastolik ve sistolik hacimleri, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi değerlendirildi. Buna ek olarak Strain ekokardiyografi ile sağ ve sol ventriküler strain'ler değerlendirildi.

Çalışmada sosyo-demografik özellikler bakımından belirgin farklılık izlenmezken, konvansiyonel ekokardiyografide siroz hastalarındaki biventriküler ve biatrial çaplarda anlamlı dilatasyon ve diastolik disfonksiyon bulguları izlendi. Nakil sonrası 6.ay da ise bu dilatasyon bulgularında anlamlı gerileme izlendi. 2B Strain ekokardiyografide ise siroz hastalarının sağ ventrikül global ve serbest duvar strain değerleri, 4B ekokardiyografi ile değerlendirilen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi değerleri kontrol grubu hastalarından daha düşüktü, ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerleri gruplar arasında benzerdi. KC Nakil sonrasında ise sağ ventriküler strain ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi değerlerinde nakil öncesine göre anlamlı düzelme izlendi.

Yapılan analizlerde Sağ ventriküler serbest duvar strain değişimi ile yaş, vena kava inferior çapı, vücut kitle indeksi, MELDNA skoru, tahmini sistolik pulmoner arter basıncı ve PAS arasında anlamlı korelasyon izlendi. Ayrıca PAS, yaş ve vena kava inferior çapı parametrelerinin sağ ventriküler serbest duvar strain değişiminin bağımsız prediktörleri olduğu izlendi. Siroz hastalarında subklinik veya klinik sirotik

kardiyomiyopati gözlenebilir ve KC Nakli sonrası sirotik kardiyomiyopatide düzelme sağlanabilir. PAS, Yaş ve Vena Kava İnférieur çapı KC nakil sonrası dönemde beklenen kardiyak iyileşmenin öngördürücülerinde olabilir.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Karaciğer Nakli, 4B Ekokardiyografi, Strain, sirotik kardiyomiyopati

ABSTRACT

Evaluation of Liver Transplantation Patients with Advanced Echocardiographic Methods

Liver Cirrhosis is a multisystemic disease; It has been found to be associated with many cardiovascular pathologies such as hyperdynamia, cirrhotic cardiomyopathy and portopulmonary hypertension. There are studies suggesting the presence of an occult cardiac dysfunction that includes a combination of systolic and diastolic dysfunction with decreased cardiac contractility in patients with cirrhosis. However, there are limited number of echocardiographic studies showing the corrective effect of liver transplantation on cardiac functions. In our study, we aimed to evaluate cardiac functions in patients with cirrhosis before and at 6 months after liver transplantation with advanced echocardiographic methods and to compare them with healthy volunteers.

The study included 40 cirrhosis patients aged 18-65 years who met the inclusion and exclusion criteria, the data of this group at the 6th month follow-up after liver transplantation, and 40 healthy control groups. Socio-demographic characteristics, laboratory data and echocardiographic evaluations of both groups were examined. In conventional echocardiographic examination, right and left ventricular systolic and diastolic diameters, right ventricular myocardial performance index, right ventricular diastolic functions, estimated systolic pulmonary artery pressure, Pulmonary artery stiffness (PAS) measurements were evaluated. Right ventricular diastolic and systolic volumes, right ventricular ejection fraction, right ventricular fractional area change were evaluated with 4-dimensional echocardiography. In addition, right and left ventricular strains were evaluated with Strain echocardiography.

While no significant difference was observed in terms of socio-demographic characteristics in the study, significant dilatation and diastolic dysfunction findings were observed in biventricular and biatrial diameters in cirrhosis patients in conventional echocardiography. Significant regression was observed in these dilatation findings in the 6th month after transplantation. On the other hand, in 2D Strain echocardiography, right ventricular global and free wall strain values, right ventricular ejection fraction, right ventricular fractional area change values evaluated by 4D echocardiography were lower than the control group patients, but left ventricular ejection fraction values were similar between the groups. After the liver transplantation, a significant improvement was observed in the values of right ventricular strain, right ventricular ejection fraction and right ventricular fractional area change compared to before transplantation.

In the analyzes performed, a significant correlation was observed between right ventricular free wall strain change and age, vena cava inferior diameter, body mass index, MELDNA score, estimated systolic pulmonary artery pressure and PAS. In

addition, PAS, age and inferior vena cava parameters were found to be independent predictors of right ventricular free wall strain.

Subclinical or clinical cirrhotic cardiomyopathy can be observed in patients with cirrhosis, and improvement in cirrhotic cardiomyopathy can be achieved after liver transplantation. PAS, Age and Vena Cava Inferior diameter may be predictors of expected cardiac recovery in the post-transplant period.

Keywords: Cirrhosis, Liver Transplantation, 4D Echocardiography, Strain, cirrhotic cardiomyopathy

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

2B-EKO	: İki Boyutlu Ekokardiyografi
3B-EKO	: Üç Boyutlu Ekokardiyografi
4B-EKO	: Dört Boyutlu Ekokardiyografi
A	: Triküspit Geç Doluş Dalgası
A1AT	: α 1-Antitripsin
AaOBG	: Alveolar-Arterial Oksijen Basınç Gradiyenti
AC	: Akciğer
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CW	: Continous Wave (Devamlı Akım)
DS	: Deselerasyon Süresi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Triküspit Erken Doluş Dalgası
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EGD	: Özofagogastroduodenoskopi
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESM	: Ekstra Sellüler Matriks
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
Hb	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HPS	: hepatopulmoner sendrom
IPVD	: İntrapulmoner Vasküler Dilatasyon
IVA	: İzovolümetrik Akselerasyon

IVKZ	: İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı
IVRZ	: İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı
IVV	: İzovolümetrik Velosite
KCN	: Karaciğer Nakli
KD	: Kardiyak Debi
KH	: Kalp Hızı
LVDD	: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OPAB	: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PAkZ	: Pulmoner Arter Akselerasyon Zamanı
PAS	: Pulmoner Arteriyel Sertlik (Stiffness)
PAWP	: Pulmoner Arter Kama Basıncı
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PPH	: Portopulmoner Hipertansiyon
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PVR	: Pulmoner Vasküler Direnç
PW	: Pulse Wave
SaA	: Sağ Atriyum
SaV FAD	: Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi
SaV MPI	: Sağ Ventrikül Miyokard Performans İndeksi
SaV	: Sağ Ventrikül
SaV-DŞÇ	: Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SaV-DSH	: Sağ Ventrikül Diyastol Sonu Hacim
SaV-EF	: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SaV-GS	: Sağ Ventrikül Global Strain
SaV-SSÇ	: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Çap
SaV-SSH	: Sağ Ventrikül Sistol Sonu Hacim

SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SoA	: Sol Atriyum
SoV	: Sol Ventrikül
SoV-DSC	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SoV-DSC	VSol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SoV-EF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SoV-SSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
SoV-SSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
sPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
TAPSE	: Triküspid Anüler Plan Sistolik Hareketi
TIPS	: İntrahepatik Portosistemik Şant
TR	: Triküspit Regürjitasyonu
USG	: Ultrasonografi
VCİ	: Vena Cava İnférieur
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	SayfaNo
Şekil 3.1. Sağ ventrikül 4 boyutlu ejeksiyon fraksiyonu ölçümü	31
Şekil 3.2. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi ölçümü.....	32
Şekil 3.3. Tahmini sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü	33
Şekil 3.4. Pulmoner arter sertliğinin ekokardiyografik ölçümü	33
Şekil 3.5. 2B sağ ventrikülün strain ekokardiyografi görüntüsü	34
Şekil 4.1. Delta SaV-SDS ile PAS arasındaki korelasyon grafiği	45

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Siroz Etyolojisi	3
Tablo 2.2. Sirozda Semptom ve Bulgular	5
Tablo 2.3. Child Pugh skoru	8
Tablo 2.4. Siroz Komplikasyonları	9
Tablo 2.5. Sirotik Kardiyomyopatinin Klinik Sunumu.....	10
Tablo 2.6. Portopulmoner hipertansiyon için tanı ve şiddet kriterleri	14
Tablo 2.7. Karaciğer Nakli İçin Genel Endikasyonlar	17
Tablo 2.8. Karaciğer Nakli İçin Kontrendikasyonlar	18
Tablo 2.9. Karaciğer nakli sonrası teknik komplikasyonlar	19
Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik analizleri	36
Tablo 4.2. Grupların Laboratuvar özellikleri/analizi	37
Tablo 4.3. Grupların laboratuvar özellikleri/analizi.....	38
Tablo 4.4. Konvansiyonel Ekokardiyografi bulgularının analizi.....	40
Tablo 4.5. Konvansiyonel Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi.....	41
Tablo 4.6. 4B-EKO ve Strain bulgularının analizi.....	43
Tablo 4.7. 4B-EKO ve Strain bulgularının değerlendirilmesi ve analizi	44
Tablo 4.8. Delta SaV-SDS ile PAS ve diğer bulguların korelasyon ve regresyon analizi.....	45

1. GİRİŞ

Siroz dünya çapında çok yaygın görülen bir hastalıktır. Sağlıklı karaciğer dokusunda fibrozis ve nodüllerin gelişmesiyle sonuçlanan uzun bir enflamasyon sürecinden sonra gelişir. Siroz karaciğer parankiminin ileri derecede harabiyeti olarak tanımlanabilir. Multisistemik bir hastalık olup; hiperdinami, sirotik kardiyomiyopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler patolojiler ile ilişkilidir. Sirotik kardiyomiyopati, sirozlu hastalarda fizyolojik, patolojik veya farmakolojik strese karşı oluşan anormal yanıtı sekonder gelişen, normal veya artmış kardiyak debi ile karakterize klinik bir sendromdur (1). Portopulmoner hipertansiyon (PPH), siroz hastalarında portal hipertansiyonun ciddi komplikasyonlarından biridir ve Karaciğer Nakil(KCN) öncesinde, operasyon esnasında ve sonrasında sağkalım üzerine ciddi etkileri bulunmaktadır (2).

Sirozun sol ventrikülde fonksiyon bozuklukları oluşturması daha önce yapılan ekokardiyografi çalışmalarında gösterilmiştir (3). ancak bu hastalarda sağ ventrikül fonksiyonuna ilişkin yapılmış çalışmalar oldukça azdır. Sınırlı sayıdaki çalışmada KCN sonrasında kardiyak fonksiyonlardaki değişiklikler değerlendirilmiştir (4). Ayrıca, bu çalışmaların çoğu retrospektif olarak planlanmış olup bunların pek azı sirozlu hastalarda gelişen miyokard disfonksiyonunu prospektif olarak değerlendirmiştir. Dolayısıyla yapılan bu çalışmaların kısıtlılıkları ve gelişen ekokardiyografik inceleme teknikleri bu alanda daha ileri çalışmalar yapılması ihtiyacını ortaya koymuştur. Bu çalışmanın amacı sirotik hastalarda kardiyak fonksiyonları ileri ekokardiyografik tekniklerle incelemek ve karaciğer nakli öncesinde ve sonrasında bu ekokardiyografik belirteçlerin değişimini ve klinik surveye etkilerini gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siroz

Siroz ilk olarak 1826'da Laennec tarafından tanımlanmış ve Karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü ifade etmek için kullanılmıştır. Siroz, çeşitli kronik karaciğer hastalıklarının nihai patolojik sonucudur ve fibrozis, sirozun öncüsüdür. Birçok hücre türü, sitokinler ve miRNA'lar, karaciğerde fibrozisin ve sirozun başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Karaciğer sirozu, komplikasyonları nedeniyle çok sayıda klinik temasa neden olan, sık görülen ve tehlikeli bir hastalıktır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Asemptomatik, iyi kompanse edilmiş hastalara yıllarca tanı konulamayabileceğinden sirozun gerçek prevalansını belirlemek zordur. Gelişmiş ülkelerde siroz artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde erişkin yaş grubunda en sık görülen 14. ölüm nedenidir, ancak Orta Avrupa'da 4. sıradadır; dünya genelinde yılda 1.03 milyon, Avrupa'da yılda 170.000, ABD'de yılda ve 33.539 kişi siroz nedeniyle hayatını kaybetmektedir (5).

Sirozun etkisi evresi ile ilgilidir. Kompanse sirozu olan hastaların yıllık ölüm riski düşükken (<%5), ancak asit veya varis kanaması gibi komplikasyonlar geliştikten sonra, yıllık ölüm riski sırasıyla %20 ve %57'ye çıkar (6). Siroz, gençler arasında da dahil olmak üzere daha yaygın hale geliyor. Tapper ve ark. yakın zamanda, kardiyovasküler hastalık, kanser ve enfeksiyonlara bağlı ölümlerin azaldığı bir dönemde 1999'dan bu yana ABD'de siroza bağlı ölümlerin sayısının %65 arttığını bildirmiştir (7).

2.1.2. Etiyoloji

Siroz, eksojen/toksik, enfeksiyöz, toksik/alerjik, immünopatolojik/otoimmün veya vasküler bir sürecin veya doğuştan gelen bir metabolizma hatasının sonucu olarak ortaya çıkabilir. Gelişmiş ülkelerde asıl etiyojik faktörler; hepatit C virüsü(HCV) enfeksiyonu, alkol kötüye kullanımı ve giderek artan şekilde non-alkolik nedenler; hepatit B virüsü(HBV) enfeksiyonu, gelişmemiş ülkelerde en yaygın nedendir. Siroz prevalansının belirlenmesi gerçekten zordur ayrıca bildirilen değerlerden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir, çünkü ilk aşamalar asemptomatik olduğundan hastalık teşhis edilmez (8). Ülkemizde etiyojik olarak en önemli sebepler HBV ve HCV olup,

alkol ve biliyer hastalıklar da viral hepatitlerin sonrasında gelmektedir (9). Günümüz şartlarında yapılan onca araştırmalara rağmen bazı hastalarda etyolojik neden bulunamamakta ve bu gruptaki hastalar idiyopatik ya da kriptojenik siroz olarak tanımlanmaktadır (10). Tablo 1’de sirozun nedenleri sıralanmıştır.

Tablo 2.1. Siroz Etiyolojisi

Viral	<ul style="list-style-type: none">• HBV• HCV• HDV
İlaç ve toksin	<ul style="list-style-type: none">• Alkol• Metotreksat, amiodaron, metil dopa, arsenik, vinil klorür
Metabolik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Hemokromatoz• Wilson hast.• Alfa-1 antitripsin eksikliği• Kistik fibrozis• Glikojen depo hastalığı• Galaktozemi• Tirozinemi• fruktoz intoleransı• Porfiryra• Abetalipoproteinemi
Kolestaz	<ul style="list-style-type: none">• Primer biliyer siroz(PBS)• Primer sklerozan kolanjit(PSK)• Sekonder biliyer siroz• Diğer kolestatik rahatsızlıklar (Caroli hastalığı vb.)
KC konjesyonu	<ul style="list-style-type: none">• Venokluzif hastalıklar• Budd-Chiari sendromu• Konjenital web lezyonu
Kardiyak sebepler	<ul style="list-style-type: none">• Kalp yetersizliği• Konstriktif perikardit• Trikuspit yetmezliği
Nutrisyonel	<ul style="list-style-type: none">• Non-alkolik KC yağlanması• İntestinal cerrahi (obezite için)• jejunum-ileal by-pass
Oto-immun	<ul style="list-style-type: none">• Otoimmün kronik aktif hepatit
Kriptojenik(idiopatik)	
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Sifilis• Sarkoidoz• Şistozomiazis

2.1.3. Patogenez

Kronik karaciğer hastalığından siroza geçiş, enflamasyonu, ve ardından fibrogenezis, anjiyogenezis ve damar tıkanmalarının neden olduğu parankim lezyonlarını içerir (11). Bu süreç, sinüzoidal yeniden şekillenme (hepatik sinüzoidlerin kılcallaşmasıyla sonuçlanan çoğalan aktif stellat hücrelerden hücre dışı matriks birikmesi), intrahepatik şantların oluşumu (anjiyogenez ve parankimal hücrelerin kaybı nedeniyle) ve hepatik endotel disfonksiyonu ile karakterize edilen belirgin hepatik mikrovasküler değişikliklere yol açar (12). Portal kan akışına karşı artan hepatik direnç, sirozda portal basıncı artıran birincil faktördür. İlerlemiş karaciğer hastalığı (toplam hepatik vasküler direncin yaklaşık %70'ini oluşturur) ile ilişkili yapısal bozuklukların ve endotel disfonksiyonuna ve artmış hepatik vasküler tonusa yol açan fonksiyonel anormalliklerin kombinasyonundan kaynaklanır; Bu nedenle, bu fonksiyonel anormallik antagonize edilirse portal basıncı belki de %30 oranında azaltılabilir. Splanknik vazodilatasyon ve bunu takiben portal venöz sisteme kan akışında artış, portal basıncındaki artışı şiddetlendirmeye katkıda bulunur. Splanknik yatakta gerçekleşen arteriyel dilatasyon, siroz hastalarında KC'deki hemodinamik değişikliklere karşı gelişen kompensatuar bir yanıtıdır. İlerlemiş sirozda, splanknik vazodilatasyon çok yoğundur, bu durumun portal hipertansiyon ile birlikte asit ve hepatorenal sendromun patogenezinde önemli bir rolü vardır. Vazodilatasyon sonrası AC'de kanlanma/havalanma dengesi bozulur ve ileri sirotik vakalarda bu bozulma ilerlediğinden hepatopulmoner sendroma ve arteriyel hipoksemiye neden olur.

PPH patofizyolojisi ise, AC vasküler sisteminde endotelial disfonksiyona sekonder geliştiği düşünülen vazokonstriksiyon ile karakterizedir. Varislerin gelişimi ise portal basınç artışı ve kollateral kan akımı ve vasküler endotelial büyüme faktörüne bağlı oluşan anjiyogenez nedeniyledir (8). Portal kanın portosistemik kollateraller yoluyla sistemik dolaşıma şant etmesi, hepatik ensefalopatinin, oral yoldan verilen ilaçların ilk geçiş etkisinin azalmasının ve retikuloendotelial sistem fonksiyonunun azalmasının önemli bir belirleyicisidir. Ayrıca, sinüzoidlerin kapillerizasyonu ve intrahepatik şantlar nedeniyle hepatosit perfüzyonunu bozulmaktadır ve bu durum karaciğer yetmezliğinin önemli belirleyicilerindendir (8).

2.1.4. Klinik Bulgular

Kardiyak fonksiyonun ön yük ve art yük tarafından modüle edildiği iyi bilinmektedir. Siroz hastaları klinik olarak aşırı hacim yüklüdür, ancak eşlik eden splanknik vazodilatasyon vasküler dirençlerin azalmasına, ard yükün azalmasına ve sonuç olarak bozulmuş venöz dönüş yol açar. Bu nedenle siroz hastaları hipotansiyondan, egzersiz intoleransının neden olduğu halsizlik, ve yorgunluktan muzdariptirler. Azalan vasküler direnci telafi etmek için sempatik bir aktivasyon meydana gelir; bu kardiyak kontraktileteyi artırır ama aynı zamanda renin-anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ederek renal sodyum ve su tutulmasını uyarır (13). Bu etki, artan talebin ortalama arter basıncında daha fazla azalmaya ve egzersiz intoleransında azalmaya ve artan yorgunluğa yol açtığı efor sırasında özellikle belirgindir. Hastalarda gelişecek kardiyomiyopati, renal hipoperfüzyonu ağırlaştırabilir ve böylece daha fazla hacim yüklenmesine ve pulmoner konjesyona neden olabilir; bu durum, intrahepatik portosistemik şant(TIPS) veya veya KCN'yi takip eden dönemde gerçekleşir ise hastanın mortalite riskini arttıran bir durumdur. Gerçekten de ilerlemiş karaciğer hastalığı olan sirotik hastaların çoğunda kardiyomiyopati gelişmiş olsa da kalp yetmezliği semptomları yalnızca TIPS veya KCN'den sonra gelişebilir (13). Siroz hastaları nadiren asemptomatik evrede ve sıklıkla kas atrofisi, asit, konfüzyon ve sarılık gibi değişken klinik bulguların olduğu ileri evrelerde hastaneye başvurabilir.

Tablo 2.2. Sirozda Semptom ve Bulgular

-
- Karın duvarı damar kollateralleri (caput medusa)
 - Asit
 - Hipertrofik osteoartropati, çomak parmak
 - Anoreksiya, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı
 - Dupuytren kontraktürü
 - Tatlı, keskin bir nefes kokusu
 - Jinekomasti
 - Splenomegali, Hepatomegali
 - Sarılık
 - Kayser-Fleischer halkası (Wilson için Tanısal)
 - Palmar eritem
 - Vasküler örümcekler (örümcek anjiyomları)
 - Testis atrofisi
-

2.1.5. Tanı

Tanı, klinik muayene, laboratuvar testleri ve yardımcı tetkiklerdeki karakteristik bulguları ile konulur. Sirozdaki tipik bulgular arasında; cilt lezyonları, palpasyonda ele gelen sert bir karaciğer ve eşlik eden; metabolik sendrom, yoğun alkol tüketimi, hepatotoksik maddelere maruz kalma, hepatotoksik ilaçların kullanımının olması gibi (14).

Ultrasonografide (USG) sirozun erken belirtileri hepatik dokunun homojen olmaması, hepatik yüzeyin düzensizliği veya kaudat lobun genişlemesidir. Portal hipertansiyon splenomegaliye yol açar. Siroz aşamasına yaklaşan ilerlemiş karaciğer hastalığında, bozulmuş hepatik biyosentez (örneğin, düşük albümin ve kolinesteraz konsantrasyonu ve uluslararası normalleştirilmiş oranın [INR] yükselmesi ile gösterildiği gibi) ve detoksifiye edici fonksiyonda bozulma ile birlikte trombositopeni görülür. Karaciğer Transaminaz konsantrasyonları genellikle normal aralıkta veya sadece hafifçe yükselmiştir (15). Normal olmaları tanıyı ekarte ettirmez. Siroz taramasının yapılma zamanını belirlemek için kullanılacak herhangi bir laboratuvar testinin iyi tanımlanmış bir eşik değeri yoktur. Yardımcı çalışmalar üst abdominal USG ve gastroskopiye içerir. Özofagogastroduodenoskopi(EGD), özofagus varislerini göstermek ve bunların kanama riskini değerlendirmek için kullanılabilir; ilk siroz tanısı konduğunda veya şüphelenildiğinde yapılmalıdır (14-15).

Sirozda tanı klinik bulgular ve görüntülemeler ile net bir şekilde belirlenmişse, karaciğer biyopsisi gereksizdir, hatta kontrendikedir. Karaciğer hastalığının etiyojisi net değilse veya yukarıda belirtilen testlerin bulgularından evresi belirlenemiyorsa karaciğer biyopsisi endike olup tanıda altın standarttır. Siroz şüphesi olan olgularda, klinik bulguların tanıyı şüpheye düşürdüğü durumlarda veya biyopsinin sirozun nedeni hakkında tedavi seçimini etkileyecek bilgi vermesi bekleniyorsa transkutan karaciğer biyopsisi endikedir (16). Karaciğer hastalığı siroz aşamasına ulaştığında, altta yatan orijinal etiyojinin histolojik olarak belirlenmesinin zor veya imkânsız olabileceği akılda tutulmalıdır.

Siroz öntanısında kullanılabilen standart kan tetkikleri arasında aspartat transaminaz(AST), alanin transaminaz(ALT), alkalın fosfataz ve g-glutamiltransferaz, direkt ve indirek serum bilirubini ve serum albümini bulunmaktadır (17). ALT'nin karaciğer parankim hasarını en iyi öngördüren tetkiklerden biri olduğu bilinmektedir,

ancak diğer karaciğer fonksiyon testleri gibi, inflamasyonun derecesini tahmin etmede kullanımı sınırlıdır ve fibrozisin ciddiyetini öngördürücü değildir. Bir hastada sürekli yüksek ALT seviyesi varsa, viral hepatit serolojileri tahlil edilmelidir. Bunlar negatifse, kalan serolojik inceleme, otoimmün hepatiti değerlendirmek için bir antinükleer antikor testi veya anti-düz kas antikor testi veya her ikisini içermelidir ve kalıtsal hemokromatozu değerlendirmek için açlık transferrin saturasyon seviyesi, demir bağlama kapasitesi, ferritin bakılmalı. Wilson tanısından şüphelenildiğinde kırk yaş altındaki hastalarda serum seruloplazmin ve bakır seviyeleri bakılmalıdır, ancak Wilson hastalığı için kronik karaciğer hasarı olan tüm hastaların taranması endike değildir. α 1-antitripsin (A1AT) eksikliği için test yapılması, kronik karaciğer hasarı olan ve görünürde başka bir nedeni olmayan hastalarda faydalı olabilir (18). Albümin/globulin oranı için normal aralık 1'in üzerindedir, genellikle 1 ila 2 civarındadır. Ancak siroz hastalarında bu oran tersine döner. Protein elektroforezinde gama globülin artışı; Poliklonal gammopati olarak tanımlanır ve kronik karaciğer hastalığı ve sirozda görülür. Otoimmün hepatitte IgG, primer biliyer sirozda ise IgM artışı görülür (19).

2.1.6. Prognoz ve Skorlamalar

Hastalığın genel seyri, kompanse sirozun uzun süreli bir fazı ve ardından spesifik komplikasyonların ortaya çıkması ile karakterize edilir. Tanıdan 10 yıl sonra dekompanse siroz gelişme olasılığı % 60 larda ve en sık görülen komplikasyonu asittir (%50). Hastalarda ilk dekompanse epizodu geliştikten sonra komplikasyonlar birikme eğilimindedir ve beklenen yaşam süresi önemli ölçüde azalır (20).

Sirozun seyri birçok faktöre göre değişse de farklı tedavi seçenekleriyle karşı karşıya kalan bireyleri yönetmek için prognostik modellere ve skorlama sistemlerine olan ihtiyaç açıktır. Puanlama sistemleri, örneğin nakil ortamındaki hasta popülasyonlarını yönetmek için daha da önemlidir. Son yıllarda bu hedeflere ulaşmak ve aşağıda ayrıntıları verilen prognostik araçlar geliştirmek için çok fazla emek verilmektedir. En sık kullanılmakta olan skorlama sistemlerinden olan Child Pugh ve MELD için prognostik öngördürücülüğünü tespit etmek adına birçok çalışma yapılmıştır (21).

Child-Pugh sınıflaması; Child-Pugh skoru her madde için toplam puana karşılık gelir. Bu puanların toplamına göre hastalar Child-Pugh dereceleri A (5 ila 6 puan), B (7 ila 9 puan) veya C (10 ila 15 puan) olarak kategorize edilebilir. Genel olarak, Child-

Pugh skorunun bireysel bileşenleri, "karaciğer fonksiyonundaki" tek bir bozulmadan daha geniş bir durum yelpazesini kapsar. Child-Pugh skoru bir bütün olarak, sirozdan kaynaklanan çoklu organ değişikliklerinin de bir göstergesidir.

Child-Pugh skoru, sirozun prognozunu değerlendirmek için yıllardır referans olmuştur. Bununla birlikte, Child-Pugh skorunun bazı değişkenlerinin subjektif yorumlanması da dahil olmak üzere önemli sınırlamaları vardır, bu da hastaları kendi hastalık şiddetine göre kategorize etmeyi zorlaştırır (22).

Tablo 2.3. Child Pugh skoru

Kriter	Puan		
	1 puan	2 puan	3 puan
Total Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Ensefelopati (evre)	Yok	Evre I-II	Evre III-IV

MELD Skoru; Başlangıçta TIPS uygulanan sirotik hastaların prognozunu değerlendirmek için tasarlanmış olan son dönem karaciğer hastalığı (MELD) skoru modeli, üç objektif değişkene dayanan sürekli bir skordur. MELD skorunun sirozun geniş bir neden yelpazesinde erken mortalitenin güçlü bir belirteci olduğu kanıtlanmıştır. MELD, "önce hasta" politikasına göre nakil adaylarına öncelik vermek için özellikle yararlıdır. Ancak MELD, sirozun evrensel bir prognostik belirteci değildir. Skor serum bilirubin, serum kreatinin ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) kullanılarak hesaplanır.

MELD = $9,57 \times \log(\text{kreatinin}) + 3,78 \times \log(\text{toplam bilirubin}) + 11,2 \times \log(\text{INR}) + 6,43$ formülüyle hesaplanır (23).

MELD-NA = $\text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$ formülüyle hesaplanır

Dirençli asidi, normal kreatinin ve korunmuş hepatik fonksiyonu olan hastaların MELD ile eksik puanlanabileceği hissedildiğinden Özellikle, kalıcı asit ve düşük serum

sodyumunun, nispeten düşük MELD skoru (21'in altında) ve yüksek erken ölüm riski olan bir hasta alt grubunu tanımladığı gösterilmiştir (20). MELD-Na'nın doğruluğunun, nakil adaylarında MELD'den biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir (24).

2.1.7. Komplikasyonlar

Sirozlu hastalar çok sayıda komplikasyon açısından yüksek risk altındadır ve yaşam beklentisi kısadır. Siroz, hiperbilirubinemi, asit, hepatik ensefalopati ve/veya varis kanamaları gibi dekompanse edici olayların gelişmesinden önce yıllarca kompanse kalabilir. Kompense sirozu olan hastaların medyan sağkalımı, dekompanseasyon kanıtı olan hastalardan çok daha uzundur ve yaklaşık 9 yıldır (20). Yerleşik sirozu olan hasta komplikasyonlar açısından izlenmeli ve mümkün olduğunda bunların oluşmasını önlemek için adımlar atılmalıdır. Özellikle taramayı garanti eden iki komplikasyon özofagus varisleri ve hepatoselüler karsinomdur (HCC)

Tablo 2.4. Siroz Komplikasyonları

-
- Varis kanamaları
 - Asit
 - Enfeksiyonlar
 - Ensefalopati
 - HCC
 - Hepatorenal sendrom
 - Hepatopulmoner sendrom
 - Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
 - Endokrin sistem: hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm
 - Gastrointestinal sistem: peptik ülser, safra taşları
 - **Portopulmoner hipertansiyon**
 - **Sirotik kardiyomiyopati**
-

Sirotik Kardiyomiyopati

Çeşitli gözlemler, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler ile azalmış kardiyak kontraktilitenin bir kombinasyonunu içeren gizli bir kardiyak disfonksiyonun varlığına işaret etmiştir. Bu sendroma sirotik kardiyomiyopati

denir. Deneysel çalışmaların sonuçları patofizyolojide, azalmış β -adrenerjik reseptör sinyal iletimi, değiştirilmiş transmembran akımları ve elektromekanik eşleşme, nitrik oksit aşırı üretimi ve kannabinoid reseptör aktivasyonu gibi çeşitli mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (25).

Uzun yıllar asemptomatik seyredebilirler ve çoğu durumda semptomlar altta yatan hastalığın semptomlarından kolayca ayırt edilemez. Benzer şekilde, tedaviye yanıt ve prognoz açısından doğal seyir belirsizdir. Sirozda artan arteriyel kompliyans, mutlak olarak hacim aşırı yüklenmesine rağmen fonksiyonel bir hipovolemiye (azalmış ön yük) yol açar. Sirozik kardiyomyopatinin künt kardiyak yanıtı, arteriyel vazodilatasyon nedeniyle etkin dolaşım hacmindeki azalmanın üstesinden gelemez. Tersine, splanknik arteriyel vazodilatasyon ventrikülü boşaltır ve ventriküler yetmezliğin varlığını maskeleyebilir. Otonomik disfonksiyon ve bozulmuş hacim ve baroreseptör refleksleri de körelmiş kardiyak cevaba katkıda bulunabilir (13).

Tablo 2.5. Sirozik Kardiyomyopatinin Klinik Sunumu

TEŞHİS YÖNTEMLERİ	KLİNİK İŞARETLER	TEŞHİS KRİTERLERİ
-Ekokardiyografi	-İstirahatte yüksek debili	-E/A oranı ≤ 1
-Dinamik kardiyak MR	kalp yetersizliği	-Uzamış yavaşlama süresi >200 ms
-Miyokardiyal Perfüzyon görüntüleme	- Sistolik ve Diyastolik disfonksiyon	-Uzamış izovolümetrik gevşeme süresi >80 ms -Genişlemiş sol atriyum -Azalmış kontraktilite ve duvar hareketi -Artmış duvar kalınlığı -Dinlenme EF < %55
EKG	Uzamış QT süresi	>0,44 sn (düzeltilmiş hız)
Kardiyak serum belirteçleri	-Pro-BNP artışı	-Yükseklik siroz, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve uzamış QT süresi ile ilişkilidir
	-Troponin I artışı	-Yükseklik, düşük ventriküler atım hacmi ve artmış SoV kütle indeksi ile ilişkilidir

Sirotik kardiyomiyopati kalbin histo-morfolojik değişiklikleri hafiftir ve miyokard hipertrofisi, interstisyel ve hücreyel ödem, yamalı fibroz, nükleer vakuolasyon, pigmentasyon, eksüdasyon ve normal değerler içinde bir kalp kitlesi dahil olmak üzere spesifik değildir [26]. Dinlenme diyastolik sağ kavite boyutlarının, pulmoner arter sistolik basıncı değişmemiş gibi görünse de kardiyak ön yük arttığında eksantrik bir hipertrofi ile tutarsız bir şekilde azaldığı veya hafifçe arttığı bildirildi. İstirahat sol atriyal ve hem sistol sonu hem de diyastol sonu sol ventrikül hacimlerinde hafif artışlar da bildirilmiştir (27).

Sirotik kardiyomiyopati, ilerlemiş sirozda görülen vazodilatasyon nedeniyle istirahatte asemptomatiktir. Bununla birlikte, stress durumunda, aşıkarp kalp yetmezliği kendini gösterebilir. KCN'de, hem hemen perioperatif dönemde hem de nakilden birkaç gün sonra preload ve afterload'da önemli dalgalanmalar olduğu için büyük bir fizyolojik zorluk teşkil eder. KCN yapılan sirozlu hastaların %50 kadarı postoperatif ilk hafta içinde kardiyak disfonksiyon belirtileri gösterir.

Sistolik Disfonksiyon

SoV-EF, kardiyak sistolik fonksiyonu temsil eder ve sistolik disfonksiyon, sirotik kardiyomiyopati tanımının bileşenlerinden biridir. Çalışmaların çoğu, sirozlu kalpte istirahat halindeyken SoV-EF'nin arttığını bulmuştur (28). Bununla birlikte, diğerleri azalmış bir bazal SoV-EF tanımlamıştır (27) ; farklılıklar muhtemelen değişken hasta popülasyonları, özellikle karaciğer yetmezliği/dekompansasyon aşaması ile ilişkilidir. Ayrıca, sistolik işlevi ölçmek için doku Doppler görüntüleme gibi daha yeni teknikler, hafif işlev bozukluğunun saptanmasında üstün olabilir (30). KCN, önceden var olan sirotik kardiyomiyopatiyi kötüleştirebilen artmış SoV dolum basıncı nedeniyle hemodinamikleri önemli ölçüde değiştirir. Perioperatif dönemde sırasıyla intravenöz sıvılar ve sistemik vasküler direncin artması nedeniyle hem preload hem de afterload'da artış görülür. Sirozlu kalp bu değişiklikleri kaldıramaz ve altta yatan bozulmuş miyokardiyal kontraktıl yanıt ortaya çıkar (13).

KCN alıcılarının %70'inden fazlası, karaciğer naklinden sonra 1 veya daha fazla kardiyovasküler ilişkili komplikasyon yaşayabilir (31). Kardiyak morfoloji ve fonksiyon, karaciğer naklinden sonraki 6- 12 ay arasında normale dönme eğilimindedir (32).

Diyastolik Disfonksiyon

Sistolik disfonksiyon gibi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) da sirotik kardiyomiyopati tanımının bir bileşenidir. Diyastolik disfonksiyon sistolik disfonksiyondan daha yaygın izlenmektedir. Sirozlu hastaların yarısından fazlasında istirahat kardiyak diyastolik disfonksiyonu vardır, (30) Sol ventrikülün bu diyastolik disfonksiyonu, önemli bir rol oynayan hücre dışı kollajen değişikliği ile artan sertliğe bağlıdır.

Sirotik kardiyomiyopatide tam olarak hangi değişkenlerin diyastolik disfonksiyonu en iyi şekilde teşhis ettiği hala net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği kılavuzları normal SoV-EF'li hastalarda 4 spesifik değişkenin kullanılmasını önermektedir: ortalama E/e', septal veya lateral e' hızı, TR akım hızı ve sol atriyum hacmi (33).

Elektrofizyolojik Anormallikler

Sirotik kardiyomiyopatide üç elektrofizyolojik anormallik bildirilmiştir: uzamış QT aralığı, elektromekanik uyumsuzluk ve kronotropik yetersizlik. Bu elektrofizyolojik anormallikler arasında, uzamış QT aralığı en çok çalışılmıştır (34). QT aralığı, ciddi ventriküler aritmilere, senkopa ve ani ölüme yol açabilen miyokardiyal hücrelerin gecikmiş repolarizasyonunun bir göstergesidir. Bernardi ve ark.(34), QTc'si 440 ms'den uzun olan hastaların, sağlıklı gruba göre daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğunu doğrulamıştır. Karaciğer nakli sonrası QTc aralığının değişip değişmediği tartışmalıdır. Bununla birlikte, nakil sonrası QTc aralığı, sağlıklı gönüllülerinkinden önemli ölçüde daha uzun kalmıştır. Karaciğer naklinden sonra QTc aralığındaki azalma değişkendir ve bazı araştırmalar, karaciğer alıcılarının %18'e varan oranlarda, nakilden sonra daha da uzadığını göstermektedir (35).

Portopulmoner hipertansiyon

Tanım

PPH, portal hipertansiyon ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon anlamına gelir; kronik karaciğer hastalığı veya ekstrahepatik nedenlere bağlı portal hipertansiyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur (36). PPH ciddiyeti, portal hipertansiyonun ciddiyeti veya siroz etiyojisi veya evresi ile ilişkili değildir. PPH gelişmesi için hastanın siroz olması şart değildir, portal hipertansiyon gelişen sirozlarda

yada siroz olmayan portal hipertansiyon olgularında gelişebilir. PPH, Sağ Kalp Kataterizasyonunda(SKK); pulmoner vasküler direnç (PVR) ≥ 240 din/s/cm⁵, pulmoner arter kama basıncı (PKWB) < 15 mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) ≥ 25 mmHg olması durumu olarak tanımlanır.

Epidemiyoloji

Nakil bekleyen hastaların %5-10'unda PPH saptanmaktadır (37). PAH olgularının %10'u PPH'dır. Portal hipertansiyonun tanısından yaklaşık 4-7 yıl sonra PPH saptanmaktadır. MELD ve Child-Pugh skoru ile PPH varlığı ilişkili değildir. (38).

Patogenez

PPH'yi karakterize eden vasküler patoloji, vazokonstriksiyon, endotelial ve düz kas proliferasyonu, in situ tromboz ve pleksojenik arteriyopati nedeniyle arteriyel akışın tıkanmasını içerir (39); Bu değişiklikler, hastalığın ana mekanizması olan pulmoner arter kan akımına karşı direnci artırır. PPH'de ortaya çıkan pulmoner hemodinami: artmış OPAB, yüksek CO, normal PKWB ve pulmoner arter yatağında proliferatif, obstrüktif süreçte artmış PVR.

Sağ ventrikülde dilatasyon ve sistolik fonksiyonda azalma ile sağ ventrikülde zorlanma görülecektir. Daha sonra kardiyak debide ilerleyici azalma, hepatik venöz tıkanmaya ve kötüleşen portal hipertansiyona yol açan sağ kalp yetmezliği ile gelişir. Ve tedavi edilmezse mortal seyreder. Hepatik açıdan portal hipertansiyon, portal dolaşıma kan akışındaki artışla birlikte intrahepatik dirençteki artıştan kaynaklanır. Anormal mezenterik ve kollateral damarlar (gastroözofageal varisler) gelişir ve bağırsaktan gelen kanın karaciğeri ve normal metabolik fonksiyonlarını bypas etmesine izin verir.

Tanı

Transthorasik Ekokardiyografi (TTE), PHT'yi saptamak için en pratik tanı yöntemidir. TTE, pulmoner hemodinamiğin kesin karakterizasyonu için hangi hastalara SKK yapılması gerektiğine karar verilmesini sağlar. Ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB) > 20 mm Hg olması PH'yi tanımlar. Portal hipertansiyonu olan hastalarda SKK sırasında mevcut olabilecek üç ana anormal hemodinamik modeli tanımak da çok önemlidir:

- Karaciğer fonksiyon bozukluğunun neden olduğu hiperdinamik dolaşım durumu;
- Diyastolik işlev bozukluğu ve/veya böbrek yetmezliği (pulmoner venöz hipertansiyon) nedeniyle aşırı pulmoner venöz hacim; ve
- Damar tıkanıklığına bağlı pulmoner arter hipertansiyonu (39).

Beşinci dünya PHT sempozyumunda, PPH, pulmoner hipertansiyonun 5 gruba ayrıldığı sınıflamada 1. gruba dahil edilmiştir (40).

Tablo 2.6. Portopulmoner hipertansiyon için tanı ve şiddet kriterleri

Değişken	Kriter
Portal hipertansiyon	Klinik tanı (asit, varis, splenomegali)
Ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB)	≥ 20 mmHg
Pulmoner vasküler direnç (PVD)	> 240 dyn/s/cm ⁵
Pulmoner kapiller wedge basıncı (PKWB)	< 15 mmHg
Transpulmoner gradient (TPG)	> 12 mmHg
Ciddiyet derecesi	
Hafif	$20 < OPAB < 35$ mmHg
Orta	$35 \leq OPAB \leq 45$ mmHg
Ciddi	$45 \text{ mmHg} \leq OPAB$
PVD = (OPAB – PKWB) × 80/kardiyak debi. PKWB'nin > 15 mmHg olması anormaldir.	

Sınırlı veriler, sağ kalp kateterizasyonu yoluyla orta ila şiddetli PPH (OPAB > 35 mm Hg) belgelendiğinde KCN'nun yüksek riskli kabul edildiğini düşündürmektedir. Literatür taraması ve çok merkezli veri toplama, KCN öncesi OPAB orta seviyeleri (> 35 mm Hg) aştığında, tedavi edilmemiş hastalarda nakil sonrası hastane içi mortalitenin %36'ya varan oranlarda olduğunu belgelemiştir (39). Önemli olarak, PHT karaciğer hastalığının diğer majör pulmoner vasküler tutulumu sonucu olan hepatopulmoner sendromdan (HPS) ayırt edilmelidir (40). HPS'de, arteriyel hipoksi, henüz tanımlanmamış nedenlere bağlı oluşan intrapulmoner

vasküler dilatasyonlardan (PHT da belgelenen vasküler tıkanıklıkların tam tersi) kaynaklanır. Ek olarak, HPS ile ilişkili pulmoner hemodinamik, normal bir pulmoner vasküler direnci ve genellikle artan kardiyak debi (KD) ile karakterize edilen yüksek bir akış durumunu yansıtır.

PPH'de Sağkalım

PPH olan hastanın yaşam süresi kısaldır, tanıdan sonra sağkalım yaklaşık 6 aydır. KCN sonrası sağkalım PPH'li hastada düşüktür. KCN sırasında perioperatif komplikasyonlar artmaktadır, intraoperatif akut sağ kalp yetmezliği ile hasta ölümü gelişebilmektedir (41). Tedavi yapılmazsa 1 yıllık sağkalım %35-46 arasındadır (42). Tedavi amacı semptomatik düzelme, yaşam kalitesini ve efor kapasitesini artırmak ve hastayı karaciğer nakline hazırlamaktır (43).

Ayrırcı Tanıda Hepatopulmoner Sendrom

PPH ve HPS, karaciğer nakli adayları arasında sırasıyla %6 ve %10 prevalansa sahip, karaciğer hastalığının sık görülen iki komplikasyonudur. Her iki durum da splanknik bölgede üretilen vazoaaktif maddelerin hepatik klirensinin olmamasından kaynaklanır. Daha sonra, bu maddeler esas olarak pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye ve PPH'de bir dereceye kadar vazokonstriksiyona neden olarak artmış pulmoner basınç ve sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olur. HPS'de vazoaaktif mediatörler, hipoksemi ile intrapulmoner şantlara neden olur. (44) HPS, kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyonu olan hastalarda intrapulmoner vasküler dilatasyon (IPVD) ve hipoksemi kombinasyonu ile tanımlanır (36). Alveolar-arterial Oksijen basınç gradiyenti (AaO₂) ≥ 15 mmHg olması ve görüntülemeye intrapulmoner vasküler dilatasyon görülmesi tanı koydurucudur.

IPVD, AaO₂ yükselmesi ve hipoksemi ile sonuçlanan sağdan sola şanta neden olabilir. HPS varlığında vazodilatasyonu destekleyen vazoaaktif maddelerde bir dengesizlik olduğu görülmektedir. Ayrıca, pulmoner hipoksik vazokonstriksiyon mekanizması inhibe edilir (45). IPVD, karaciğer hastalarının %40-60'ında bulunur, ancak yalnızca %15-30'unda hipoksemi vardır ve bu HPS'nin tanısal kriterlerinden biridir (46). HPS'li hastalar, çoğu asemptomatik olmasına rağmen, nefes darlığı ve platipne ile başvurabilirler (47). Bu nedenle, her KCN adayında HPS aktif olarak aranmalıdır. Karaciğer hastalığı ve hipoksemisi olan hastalarda iki test şanti saptayabilir ve HPS tanısını koyabilir: kontrastlı TTE ve Teknesyum makroagregatlı albümin

akciğer perfüzyon taraması. Kontrastlı TTE sırasında, ajite salin intravenöz olarak enjekte edilir. HPS oluşumunda, sağdan sol atriyuma giden mikro kabarcıklar görselleştirilecektir. Kontrastlı TTE, intrakardiyak ve intrapulmoner şantlar arasında ayırım yapılmasını sağlar. non-invaziv ve çok hassas olduğu için değerli bir testtir. Teknesyum makroagregatlı albümin akciğer perfüzyon taraması, radyoaktif işaretli albüminin intravenöz enjeksiyonudur. Şantın varlığını saptar, ancak intrakardiyak şant ile intrapulmoner şant ayırımı yapmaz. Bununla birlikte, eşlik eden solunum yolu hastalığı olan hastalarda belirleyebileceği için yararlıdır. %6'nın üzerinde bir şant fraksiyonu, HPS'nin hipoksemiye katkıda bulunan ana faktör olduğunu doğrular (39).

2.2. Karaciğer Nakli

KCN, çok çeşitli akut ve kronik karaciğer hastalıkları için deneysel bir tedaviden ana tedavi seçeneğine hızla ilerlemiştir. KCN endikasyonları, HCC ve alkole bağlı karaciğer hastalığı gibi önceden kontrendike olan durumları içerecek şekilde gelişmiştir. Kronik hepatit C enfeksiyonundan kaynaklanan siroz, günümüzde en yaygın endikasyon olmaya devam etmektedir. Son yirmi yılda, aşamalı olarak gelişen KCN ile ilgili yapılan çalışmalar sırasıyla %83 ve %75 olan 1 ve 5 yıllık sağkalım oranı bildirmektedir (48). Bu oranlar transplant cerrahisinin son evre karaciğer hastalığı için kalıcı bir tedavi olarak yerleşmesinde etkili olmuştur. İmmünsüpresif, teknik ve yoğun bakım yönetimindeki ilerlemelere atfedilen bu gelişme, KCN 'nin terapötik potansiyeline ilişkin farkındalığı artırdı ve uygulama ve değerini daha net bir perspektife koydu. Bu tür bir tedavinin başarısı, KCN için giderek artan bir taleple sonuçlanmıştır.

Genel nakil sonrası sonuçlar, MELD skoru 15 ile 20 arasında olan nakil yapılan hastalarda %77 ve MELD skoru 21 ile 30 arasında olanlarda %72 olan düzeltilmemiş 5 yıllık hasta sağkalım oranları ile istikrarlı bir şekilde iyileşmiştir. Siroz tek başına nakil endikasyonu oluşturmaz, beraberinde gelişen komplikatif süreç ve sirozun evresi nakil değerlendirmesinde önemli etkenlerdir.

2.2.1. KC Nakil Endikasyonları

Donör organların ciddi kıtlığı göz önüne alındığında, hangi hastaların nakildan önemli sağkalım yararları elde ettiğini ve hangilerinin sağlamadığını belirlemeye ihtiyaç vardır. Bunun için de düşük MELD skorları olan hastaların nakil öncelikli değerlendirilmelidir.

Tablo 2.7. Karaciğer Nakli İçin Genel Endikasyonlar

✓ Fulminan karaciğer yetmezliği
✓ Siroz komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">• Asit• Ensefalopati• Sentetik disfonksiyon• HCC• Dirençli varis kanaması• Portal hipertansife bağlı kronik gastrointestinal kan kaybı
✓ Kronik karaciğer hastalığının sistemik komplikasyonları <ul style="list-style-type: none">• HPS• PPH
✓ Sistemik hastalığa neden olan karaciğer temelli metabolik durumlarda <ul style="list-style-type: none">• Primer oksalüri• Ailesel amiloidoz• Alfa1-antitripsin eksikliği• Wilson hastalığı• Üre döngüsü enzim eksiklikleri• Glikojen depo hastalığı• Tirozemi

2.2.2. KC Nakil Kontrendikasyonları

KCN kontrendikasyonlarının çoğu görecelidir. Ancak bazı mutlak kontrendikasyonlar vardır ki değişmesi olası değildir. Yaş kısıtlamaları bölgeye göre değişir, ancak kronolojik yaştan ziyade fizyolojik yaş en önemlisidir. Komorbid durumları olan yaşlı hastalar nakli zayıf bir şekilde tolere eder, bu nedenle çoğu merkez, doğru ya da yanlış, yaşlı hastayı daha genç bir hastaya göre daha yüksek bir genel sağlık standardında tutar. Psikiyatrik hastalık veya zayıf sosyal destek gibi psikososyal kontrendikasyonlar bazen zaman ve müdahale ile çözülebilir. Osteomyelit, pulmoner mantar enfeksiyonları veya atipik mikobakteriler gibi kronik veya dirençli enfeksiyonlar bireysel olarak ele alınır, ancak adaylık genellikle tedavinin mevcudiyetine ve etkinliğine bağlıdır. Hastaları nakil için değerlendirirken, önceden bir malignite öyküsü dikkatle değerlendirilmelidir. Genel olarak ameliyat bulgularının, patolojinin ve diğer tedavilerin gözden geçirilmesi bir onkolog tarafından değerlendirilmeli ve nüks olasılığına ilişkin bir tahmin yapılmalıdır (49).

Tablo 2.8. Karaciğer Nakli İçin Kontrendikasyonlar

Mutlak

- Aktif ekstrahepatik malignite
- Makrovasküler veya diffüz tümör invazyonu olan hepatik malignite
- Hepatobiliyer sistem dışında aktif ve kontrolsüz enfeksiyon
- Aktif madde veya alkol kötüye kullanımı
- Şiddetli kardiyopulmoner veya diğer komorbid durumlar
- KC nakli sonrası iyileşmeyi engelleyecek psikososyal faktörler
- Teknik ve/veya anatomik engeller
- Beyin ölümü

Rölatif

- Yaş
- kolanjiokarsinom
- Portal ven trombozu
- Kronik veya refrakter enfeksiyonlar
- HIV enfeksiyonu
- Malignite öyküsü
- Aktif psikiyatrik hastalık
- Yetersiz sosyal destek

2.2.3. Nakil Öncesi Kardiyak Sistem Değerlendirmesi

Kalp damar rahatsızlıkları ve kapak problemleri, kalp yetersizliği, kardiyomiyopati, akciğer rahatsızlıkları, pulmoner hipertansiyon açısından hastalar detaylı bir şekilde değerlendirilir (50). Bu değerlendirmenin amacı nakil öncesinde riski belirleyerek uzun vadede mortalite ve morbidite sonuçlarını öngörmek ve bu riskleri azaltmaya çalışmaktır. Bu süreçte bazı nakil planları iptal edilirken bazı hastalar ise tedavi sonrası tekrar nakil değerlendirmesine alınırlar. Kalp ve Akciğer rahatsızlıkları olanlarda postoperatif mortalite ve morbidite yüksek izlenmiştir (51).

EKG bakılması tüm hastaların preoperatif değerlendirilmesi sırasında önerilmektedir. Ayrıca Ekokardiyografide preoperatif değerlendirmede rutin önerilen kardiyak tetkikler arasındadır (50). Bu temel değerlendirme tetkiklerinde eğer problem saptanırsa sağ kalp kateterizasyon ihtiyacı ortaya çıkar. Preoperatif koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda peruktan koroner girişim açısından değerlendirilmelidir.

2.2.4. Komplikasyonlar

Cerrahi teknik oldukça standardize edilmiş olsa da, KCN hastalarının %5-10'unda teknik komplikasyonların meydana geldiği bildirilmektedir (52). Şiddetli koagülopati ve önceki ameliyatlara, ameliyat öncesi hasta durumu, ameliyat sonrası komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Teknik komplikasyonların çoğu, nakil prosedürünün kendisiyle ilişkilidir, ancak donör prosedürünün, özellikle arteriyel rekonstrüksiyonların yapılması gerektiğinde, cerrahi sonuç üzerinde önemli bir etkisi olabilir. En sık görülen teknik komplikasyonlar, safra kaçakları ve ortak safra kanalı anastomozunun darlıkları dahil olmak üzere safra yollarını etkiler (52). İkinci grup komplikasyonlar damar sistemini etkiler. Hepatik arter ve portal vena stenoz ve tromboz daha sık görülür (53). oysa infra/suprahepatik vena kava stenozları daha az sıklıkta görülür. Postoperatif kanama karaciğer naklinden sonra da sıklıkla görülür ve belirli bir bölgede teknik kaynaklı olabilir. Bu komplikasyonların heterojenitesine göre, ortaya çıkma zamanı, ameliyattan hemen sonra ile nakilden sonraki çeşitli aylara kadar değişebilir.

Tablo 2.9. Karaciğer nakli sonrası teknik komplikasyonlar

Komplikasyon	Tipi
Abdominal kanama	Anastomozlar (hemen) İmplantasyon bölgesi (hemen)
Vasküler komplikasyonlar	Hepatik arter trombozu (erken) Hepatik arter darlığı (geç) Portal ven trombozu (erken) Portal ven stenozu (acil) Suprahepatik/infrahepatik vena kaval tıkanıklığı (ani)
Biliyer komplikasyonlar	Safra kaçağı (erken) Safra darlıkları (geç) Papilla vateri stenozu (erken)
Spesifik olmayan cerrahi komplikasyonlar	Enfeksiyonlar (erken/geç) İnce barsak tıkanıklığı (erken/geç) Karın içi organların yaralanması (acil) Önceki işlemler (anında)

2.3. Sağ Ventrikül Anatomi ve Fizyolojisi

RV sternum arkasında anatomik olarak 3 bileşenden oluşan bir yapıdır:

(a) triküspit kapağı barındıran giriş yolu (sinüs);

(b) yoğun şekilde trabeküle olan apikal kısım ve

(c) düz miyokardiyal çıkış bölgesine karşılık gelen ve yardımcı olduğu düşünülen crista supraventrikularis tarafından giriş yolundan ayrılan çıkış yolu (infundibulum veya konus) (54-55).

RV'nin şekli ön kısmında neredeyse üçgen ve enine kesitinde hilal şeklinde olup, konveks interventriküler septumun etrafını saran içbükey RV serbest duvarından oluşur. RV duvarı sol ventriküle (LV) göre daha incedir (<5 mm) ve daha uyumludur. LV'den farklı olarak, RV duvarı içindeki miyositler ağırlıklı olarak subendokardiyumda uzunlamasına yönde ve ince subepikardiyal tabakada çevresel olarak yönlendirilir. RV'nin benzersiz anatomik özellikleri, gaz değişimi için tüm sistemik venöz dönüşü pulmoner dolaşıma atan hacim yüklü bir pompa olarak verimli işlevine izin verir. Bu, pulmoner damar ağının düşük direnci nedeniyle, LV'nin atım işinin yalnızca %25'ini gerektirmesine rağmen, atım hacminin LV ile aynı olmasını sağlar (56-57). Hem LV hem de RV, interventriküler septumu paylaşır. Sağ ventrikül serbest duvarı anterior ve posterior interventriküler septuma bağlıdır ve her iki ventrikül karşılıklı olarak çevreleyen epikardiyal liflere sahiptir ve aynı intraperikardiyal boşluğu paylaşır. Bu özellikler, hem RV hem de LV dolumunu ve sistolik performansı etkileyebilen RV fizyolojisinin önemli bir yönünü, ventriküler karşılıklı bağımlılığı açıklar.

İnspirasyon sırasında, transtrikuspid akış (RV ön yükü) yaklaşık %20 artarken, trnsmitral akış %10 azalır; bu süreç ekspirasyon sırasında tersine çevrilir. RV, ince duvarları olduğundan ve LV'den daha düşük bir EF oluşturduğundan, LV'ye kıyasla hem kısa süreli hem de uzun süreli basınç yüklemesine karşı daha uyumludur ve daha hassastır(58). Ana mekanizmalar Sağ ventrikül pompalama işlevine katkıda bulunma özellikleri LV'den farklıdır ve şunları içerir: (a) RV serbest duvarının içe doğru hareketi, (b) triküspit halkasını apekse doğru çeken uzunlamasına liflerin kasılması, (c) interventriküler septal hareket ve (d) RV çıkış yolunun çevresel kısılması.

Sağ ventrikül ön yükü, periferik sistem (burada ortalama sistemik dolum basıncı yaklaşık 7 ila 10 mm Hg'dir) ile sağ atriyum (burada ortalama basınç genellikle 0 ila 2'dir) arasındaki basınç gradyanına bağlı olan venöz dönüş ile ilişkilidir. mm Hg

istirahatte). Normal koşullar altında, RV art yükü son derece düşüktür ve hem sistol hem de diyastolün erken kısmı sırasında RV'den pulmoner dolaşıma çok kısa bir izovolümetrik gevşeme periyodu ile kan akar. (59) Bu fonksiyonel özellikler, RV'nin art yükteki küçük artışlara bile çok duyarlı kalırken büyük hacimlerde kanı başarılı bir şekilde barındırmasına ve dışarı atmasına olanak tanır. Değişen yükleme koşulları altında, RV performansı 2 temel hemodinamik ilkeye uyarak uyum sağlar: artan ön yüke heterometrik uyum (Frank Starling yasası)) ve artan art yüke homeometrik adaptasyon (Anrep etkisi).(60) Frank-Starling yasası, atım hacmi ile diyastol sonu basıncı arasındaki ilişkiyi tanımlar ve miyokardiyal liflerin başlangıç uzunluğu ile kasılma tarafından üretilen kuvvet arasındaki bağlantıya dayanır. . Örneğin pulmoner basınçtaki ani bir artış RV diyastol sonu hacminde hızlı bir artışa neden olur. Bu, Frank-Starling mekanizması yoluyla RV'nin kasılma kuvvetinde bir artışa yol açar. Artan ard yük 10-15 dakika sürdürülürse, kasılma gücü daha da artar ve sağlam kalpte diyastol sonu hacim azalmaya başlar. Ventriküler kontraktıl kuvvetteki bu gecikmiş artış, muhtemelen Frank-Starling yasasına dahil olanlardan farklı mekanizmaları içeren inotropizmdeki bir artışı temsil eder.

2.4. Ekokardiyografi

Inge Edler (1911–2001) ve fizikçi arkadaşı Hellmuth Hertz tarafından 1953'te M-mode ekokardiyografinin orijinal tanımı, invaziv olmayan yeni bir teşhis tekniğinin başlangıcı oldu (61). Çalışmaları, Doppler, 2 boyutlu, kontrast ve transözofageal ekokardiyografiyi geliştiren dünyanın her yerindeki kardiyologlar tarafından sürdürüldü. Bunlar artık kardiyolojik muayenelerde standart hale geldi. Tanısal kardiyak USG'nin ilk klinik uygulaması aslında perikardiyal efüzyonlu hastaların tanı ve takibinde olmuştur. Deneyimle birlikte, 1956 gibi erken bir tarihte, nispeten ilkel kuvars bazlı ultrasonik dönüştürücüler hala kullanımdayken, mitral darlığı olan bir hasta kendisine sevk edildiğinde atriyal miksomanın nadir teşhisini koyabildi (62).

Edler'in öncü çalışması milyonlarca hastanın yaşamını uzattı ve iyileştirdi. Ekokardiyogram, derinin yüzeyinin altında neler olduğunu görmemize izin verdiği için gerçek bir stetoskoptur (63). Bugün, dünya çapında her yıl 25 milyondan fazla ekokardiyogram yapılmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin yeteneklerini çok aşan çok yüksek zamansal çözünürlüğe sahip ventriküler fonksiyonu incelemek için yeni yöntemler vardır; kontrast ekokardiyografi artık dünya çapında

miyokardiyal perfüzyon çalışmaları için kullanılmaktadır ve 3 boyutlu ekokardiyografi gibi.

2.4.1. Ekokardiyografik Değerlendirme Yöntemleri

EKO, transtorasik veya transözofageal olarak yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir. 2B, M-mode ve Doppler görüntüleme temel ekokardiyografi modaliteleri olmakla birlikte farklı Doppler görüntüleme yöntemleri ve 3B EKO ile daha hassas ölçümler yapılabilmektedir (64-66).

Doppler görüntüleme

Spektral Doppler ekranı, zamana karşı çizilen kan akış hızlarını gösterir. Bir spektral Doppler izinden elde edilebilecek bilgiler arasında akış hızı, akış yönü, kardiyak olaylarla sinyalin zamanlaması ve akış sinyalinin yoğunluğu yer alır. Doppler ekokardiyografının iki farklı formu vardır: Sürekli dalga(CW) ve darbeli dalga(PW) doppler. Sürekli dalga Doppler, Doppler sinyalinin hareket eden kırmızı kan hücrelerine sürekli olarak iletilmesini ve hareketli kırmızı kan hücrelerinden yansıyan geri dönen sinyallerin sürekli olarak alınmasını ifade eder.

Continous wave - CW (Devamlı akım) doppler

Sürekli dalga modunda dönüştürücü iki kristal kullanır; biri sürekli olarak yansıyan ultrason dalgalarını göndermek ve diğeri almak için. Sürekli dalga doppler'in başlıca avantajı, yüksek hızlı doppler sinyallerini gösterebilmesidir. Sürekli dalga doppler, genellikle ya görüntü kılavuzlu ya da görüntülemesiz dönüştürücü ile gerçekleştirilir.

Pulse wave - PW (Vuru akım, nabızlı) doppler

Darbeli dalga modunda, tek bir ultrason kristali ses ışınları gönderir ve alır. Ultrason sinyalleri kısa patlamalar veya darbeler halinde gönderilir. Nabız dalgalı doppler, menzil belirleme yoluyla, bir numune hacmi kullanarak kalp veya büyük damarlar içindeki belirli bir konumdan Doppler bilgisini seçme yeteneğine sahiptir.

Renkli akım doppler görüntüleme

Renkli akış görüntüleme, darbeli dalga doppler ilkelerine dayalıdır ve türbülansın hızına, yönüne ve boyutuna bağlı olarak renkli bir harita kullanarak intrakaviter kan akışını görüntüler. Birden çok ultrason ışını (çoklu) boyunca birden çok

örnekleme alanı kullanır. Her örnekleme kapısında, frekans kayması ölçülür, dijital bir formata dönüştürülür, önceden ayarlanmış bir renk şemasıyla otomatik olarak ilişkilendirilir ve 2 boyutlu görüntüleme üzerine bindirilmiş renk akışı olarak görüntülenir. Dönüştürücüye yönlendirilen kan akışı, pozitif bir frekans kaymasına sahiptir ve kırmızı tonlarında renk kodludur; Dönüştürücüden uzağa yönlendirilen kan akışının negatif bir frekans kayması vardır ve mavinin tonlarında renk kodludur.

Doku doppler ekokardiyografi

Doku doppler ekokardiyografi (TDE), ultrasonografik görüntüleme kullanarak kalp hareketini değerlendirmek için gelişen bir yöntemdir. Doppler ultrasonografi intrakardiyak kan akımını ve non-invaziv hemodinamiyi değerlendirmek için uzun yıllardır yaygın klinik kullanımda olmasına rağmen, sonradan kardiyak ultrasonografik incelemeye TDE eklenmiştir (67). Doku Doppler ekokardiyografi, kan akışı doppler teknolojisinin modifikasyonlarını kullanır ve alınan ultrasonografik verilerdeki frekans kaymalarından benzer şekilde hızı hesaplar. TDE'nin temel bir avantajı, doku hareketindeki doppler kaymalarının yüksek amplitüdü olmasıdır (68).

Speckle-Tracking(Benek Takibi) Ekokardiyografi

Benek Takibi Ekokardiyografi(BTE) farklı tonların miyokardiyal doku üstünde noktasal yerleşimli görüntüsünden dolayı speckle(benek) paterni tabiri kullanılmaktadır. Bu görüntülerde her piksel ventrikülün farklı segmentlerini gösterir. Ventrikülün her bir bölümünün birbirinden farklı hızlarda kasılması ve farklı ölçülerde yer değiştirmesi dolayısıyla ventrikülün her bir bölümünün hız-zaman integrali belirlenerek segmentlerin yer değiştirme seviyesi hesaplanabilir. Böylece her segmentin her atımda hareket-zaman grafiği belirlenebilir. Bu tekniklerle belirlenmiş iki nokta arası takip edildiğinde o bölgedeki strain hesaplanabilir.

Sol ventriküle apeksten bakıldığında apekte saat yönünün tersine, sol ventrikül bazalinde ise saat yönüne bir miktar dönme gerçekleşmektedir. Buna ventriküler torsiyon (twist) denilmektedir (69). Strain görüntüleme sol ventrikülün bu torsiyon hareketinin incelenmesine imkan vermektedir. Kalbin bu hareketi yaşlanmaya ve çeşitli kardiyomiyopatilere bağlı olarak bozulabilmektedir

Strain, doku deformasyonunun bir ölçüsüdür ve orijinal uzunluğa normalize edilmiş uzunluktaki değişiklik olarak tanımlanır. İnce bir çubuk gibi 1 boyutlu bir nesnedeki deformasyon, uzama veya kısalma ile sınırlıdır (70). Strain, çubuğun orijinal

uzunluğuna göre ne kadar kısaldığı veya uzadığıdır. Strain oranı ve Strain, sırasıyla kısalma hızına ve kısalma fraksiyonuna benzer. Genel olarak, tepe sistolik Strain oranı, klinik kardiyolojide lokal kasılma fonksiyonunu ölçmeye en yakın parametredir. Endokardiyum daha hızlı hareket ettiğinden, endokardiyum ve epikardiyum arasında benzer bir hız gradyanı vardır. Bu kavram, miyokardiyal hız gradyanını (radyal Strain hızı) elde etmek için kullanılır (71). Bu hız gradyanı, sistol ve diyastol sırasında miyokardiyal duvar kalınlığındaki değişim oranını gösterir. Böylece gerinim oranı, 2 ilgi noktasının birbirine doğru yaklaştığı veya birbirinden uzaklaştığı hızı ölçer. Strain hızının entegrasyonu, bu 2 nokta arasındaki uzunluktaki normalleştirilmiş değişiklik olan gerilimi verir.

Yapılmış olan çalışmalarda sağlıklı gruplardaki normal GLS düzeyleri: %-15,9 ve %-22,1 aralığında ölçmüştür. Bir diğer çalışmada ise: % -22,5±2,7 civarında olduğunu belirtmekte ve kadın cinsiyette daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca GCS % -31,9 ± 4,5 ve GRS % 37,4 ± 8,4 olarak belirlenmiştir (72). EF normal hastalarda GLS % (-12-14) altında ise ileri sistolik disfonksiyon olabileceği bilinmelidir (73). Siroz hastalarında sistolik fonksiyonlar normal iken genellikle diastolik fonksiyonlar bozuk saptanmıştır (74). Yapılmış olan bazı çalışmalarda sirozlularda GLS'nin duşuk olduğu belirlenmiştir (75). Sirozlularda SVEF'nin korunmuş olduğu çalışmalarla tespit edilmiştir. Sistemik vazodilatasyon sonrası afterload'ın azalması preload'ı azaltarak EF yi korumakta ve kasılmanın bozulmasını engellemektedir.

Üç Boyutlu Ekokardiyografi

3B-EKO'nin ana sınırlaması, ağdaş 2 boyutlu (2B) görüntüleme teknolojisi ile karşılaştırıldığında duşuk görüntü kalitesi olmuştur. Günümüzde, matris dizisi donştrcler, ayrı donştrclere olan ihtiyaı ortadan kaldıran yüksek kaliteli 2B ve 3B görüntüler üretir. Teknolojide devam eden iyileştirmeler, kalbi tam boyutlu olarak görüntüleme yeteneğinden kaynaklanan yeni özellikler sunarak klinik kardiyolojide 3B-EKO'nin kapsamını genişletmeye devam ediyor. Bunlar, 3B baskı, sanal gerçeklik ve holografi dahil olmak üzere kalp kapakçıklarının görselleştirmenin yeni yollarını ve alan, hacim ölümü için geliştirilmiş teknikleri içerir.

3B-EKO'nin bu yönleri, kardiyak fonksiyonun seri değerlendirmesi için kritik öneme sahiptir ve zaman içinde nispeten küçük değişiklikleri saptayabilir; bu, özellikle

kemoterapinin kardiyotoksik etkilerini yansıtabilen miyokardiyal fonksiyondaki subklinik değişiklikleri seri olarak değerlendirirken önemlidir (76-77).

Makine öğrenimi ve uyarlanabilir analitik gibi yapay zeka yaklaşımlarının geliştirilmesi, son zamanlarda kalp odacıklarının hacimlerinin doğru ve neredeyse otomatik olarak ölçülmesiyle sonuçlandı. Bu otomatikleştirilmiş tekniklerin en önemli avantajlarından biri, manyetik rezonans referansına (78) benzeyecek şekilde optimize edilebilmeleri ve böylece doğruluğu daha da geliştirmeleri ve ölçüm değişkenliğini en aza indirmeleridir.

3B-EKO'nin tam potansiyeli henüz gerçekleştirilmedi. 3B-EKO, otomasyona, oda ölçümüne, kapak veya yapısal kalp hastalığı değerlendirmesine ve prosedürlerin yönlendirilmesine yardımcı olmak için paha biçilmez bir araçtan evrimleşmiş olsa da, özünde 3B-EKO, ekokardiyograflar, genel kardiyologlar, müdahaleciler ve cerrahlar arasında iletişim için hayati bir araçtır. Yenilikçi teknolojiler, iletişim ve hasta yönetimi için gelişmiş araçlar yaratarak 3B-EKO 'nin sağladığı gelişmiş uzamsal ve zamansal çözünürlükten yararlanıyor. Bunlar, 3B-EKO'nin CT anjiyografi veya stres ekokardiyografi, 3B baskı, sanal gerçeklik ve holografı ile füzyonunu içerir. Koroner arter hastalığı olduğundan şüphelenilen veya bilinen hastaları değerlendirmek için 3B-EKO'nin diğer görüntüleme yöntemleriyle birleştirilmesi umut vericidir. İstirahat halindeki 3B-EKO suşu ile koroner BT anjiyografiyi birleştiren son çalışmalar, hemodinamik açıdan önemli koroner stenozu saptamak için hiperemiye indüklemeye ihtiyacı nihayetinde ortadan kaldırabilir (76-78-79).

3B-EKO'nin 2B'ya birçok açıdan üstünlüğü bulunmaktadır. Yapılan ölçümler 2B' ya kıyasla daha üstündür. Sebep 3B'de endokardın yüzey tarama ve tanınmasının daha doğru yapılması, 2B'deki gibi geometrik varsayımların bulunmaması, apikal görüntü kısılmalarının daha az olması ve bütün segmentlerin aynı anda incelenebilmesidir. 3B ile ölçülen EF, EF ölçümünde oldukça güvenilir olan kardiyak MR ile ölçülenlere kıyasla bir miktar daha düşük ölçülmektedir.

Sağ Ventrikülü Üç Boyutlu Değerlendirme

Sağ ventrikül (RV) hacimlerini ve işlevlerini doğru bir şekilde ölçebilme yeteneği, karmaşık geometrik hilal şekli nedeniyle, 2B görüntülerden hacimlerinin tahmini son derece zor olmuştur. Sonuç olarak, klinik izleme TAPSE geleneksel olarak RV performansı için bir vekil olarak kullanılır. Teorik olarak, 3B-EKO

görüntüsünün, geleneksel 2B-EKO ölçümlerine kıyasla daha iyi doğruluk ve tekrarlanabilirlikle sonuçlanması beklenebilir. Yapılan güncel çalışmalarda 3B-EKO ve CMR ile yapılan sağ ventrikülün hacimsel analizinin, 2 teknik arasında yüksek düzeyde uyumlu sonuçlar doğurduğu bulunmuştur. Ayrıca, 3B-EKO ölçümleri, birçok 2B-EKO tabanlı ölçümden hem daha doğru hem de daha tekrarlanabilirdi (80).

RV boyutunun ve işlevinin geleneksel ekokardiyografik değerlendirmesiyle karşılaştırıldığında, 3-DE önemli avantajlar sunar:

(a) Büyük ölçüde operatörün ultrason düzlemi edinimlerinde ve kavitenin önceden kısaltılmasında değişkenlikten kaçınmasına dayanan 2-BE gibi tomografik görüntüleme tekniklerine özgü hataları ortadan kaldırır;

(b) Kılavuzlar tarafından önerilen tüm RV sistolik fonksiyon indeksleri arasında, 3 boyutlu RV EF, tüm RV bölgelerini (apeks, içeri akış ve çıkış) ve bunların Hem boyuna hem de radyal kısalmaları(81) dahil olmak üzere RV ejeksiyonu;

(c) 3-BE ile oluşturulmuş bir görüntü, triküspit kapak yaprakçıklarının ve subvalvüler aparatın anatomisinin görselleştirilmesini sağlar;

(d) Gelişmiş işlem sonrası yazılım algoritmaları, RV hacimlerinin, RV şeklinin ve miyokardiyal mekaniğin ve deformasyonun yanı sıra triküspit kapak aparatının (82-83) miktarının belirlenmesine olanak tanır;

(e) 3-BE kullanımı RV hacimlerini ve EF'yi, CMR ile rutin olarak ölçülen parametreleri ve bilgisayarlı tomografiyi (84) ölçebilen tek ultrasonografik yöntemdir; ve

(f) 3 boyutlu RV EF'nin konvansiyonel 2 boyutlu RV fonksiyon parametrelerine göre artımlı prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (85). Dolayısıyla, 3 boyutlu RV hacimlerinin ve EF'nin ekokardiyografik rapora dahil edilmesi, standardizasyona yönelik çok önemli bir adımı temsil eder.

2.3.2. Pulmoner Arter Sertliği(Pulmoner Arteriyel Stiffness)

Pulmoner arteriyel sertleşme, PAH'ın patogenezinde anahtar bir bileşendir. PAH'ın birçok alt tipinde proksimal ve distal pulmoner arterlerde sertlik meydana gelir (86). ve sertlik hastalığın ilerlemesinin bir indeksi olarak hizmet edebilir (87). Histolojik düzeyde, PAH'ta pulmoner damar sertleşmesi, tunica intima'nın endotel

hücreleri, tunica media'nın vasküler düz kas hücreleri de dahil olmak üzere pulmoner arter duvarının üç tabakasındaki tüm hücresel alt tiplerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize edilir. Adventisyal fibroblastlar olarak. İntimadaki endotelial hücre tabakasıyla uzamsal ve işlevsel olarak ilişkili olan medya ve adventisyadaki fibroblastlar ve miyofibroblastlar aktive edilerek Ekstra Sellüler Matriks (ESM) bileşenlerinin sentezi ve stromal birikimi ile sonuçlanır. Tunika ortamı içinde, adventisyadan türetilen miyofibroblastlar ile birlikte aktive edilmiş düz kas hücreleri de endotelial hücre tabakasına göç edebilir. Hücreler ve ESM bileşenleri arasındaki bu karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak, tunika intimanın eş merkezli bir hiperplazisi gelişir (88). Pulmoner sistemdeki bu yeniden şekillenme süreci, arteriyel kompliyansa progresif bir azalmaya ve vasküler sertleşmede bir artışa neden olur.

Klinik olarak, PAS, pulmoner arterlerin pulsatil özelliklerine dayalı olarak invaziv olmayan ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme yoluyla nabız dalga hızı ölçümü ile değerlendirilebilir. Nabız dalgası hızı, kan damarlarının sertliğine ve boyutlarına bağlı olarak lümen boyunca yayılan akış dalgalarının hızıdır. PAS indekslerinin eş zamanlı ölçümü, özellikle hastalığın erken evresinde, ciddi PAH gelişme riski ve mortalite için daha kesin tahmin yapılmasına izin verebilir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul İzin

Çalışmamız İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda 15/06/2022 tarihli 2022/59 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışma süreci Helsinki Bildirisine uyularak, İyi Klinik ve Laboratuvar Uygulamaları kuralları ışığında yürütüldü.

3.2. Çalışmanın Özellikleri ve Hasta Seçimi

Çalışmamız prospektif, vaka kontrollü olacak şekilde planlandı. Çalışma tarihi 01/06/2022 ile 31/01/2023 aralığında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi KC Nakil polikliniğinde nakil kararı verilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan ve dışlama kriterlerini taşımayan 40 siroz hastası; kan biyokimyası, hemogram, seroloji ve hormon tetkiklerinin yanı sıra, nakil öncesi ve nakil sonrası 6.ay kontrollerinde Kardiyoloji Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda çalışılan 4B-TTE ölçümleri,kardiyoloji polikliniğine başvuran 40 normal sağlıklı kontrol grubu hastası ile kıyaslanarak değerlendirildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu hem çalışma hakkında hem de yapılacak işlemler hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve onam formu imzalatıldı.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri

- Çalışmamıza katılmayı kabul eden ve onam formunu imzalayanlar
- Dışlama kriterlerini taşımayan siroz hastaları ve sağlıklı bireyler kontrol grubu
- 18-65 yaş arası olma

3.4. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altında olan ve 65 yaş üstü olan hastalar,
- Daha önceden bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olması,
- Konjestif kalp yetmezliği(ejeksiyon fraksiyonu< %40),
- Böbrek yetmezliği olması
- Orta-ileri seviye kalp kapak rahatsızlığı olanlar,

- Atrial fibrilasyon hastaları,
- Doğuştan kardiyak rahatsızlığı olanlar,
- Solunum yolu hastalıkları olanlar,
- Hepatopulmoner Sendrom gelişen hastalar,
- Çalışmada gönüllü olmayı kabul etmeyen hastalar
- Ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olanlar çalışmadan dışlandı.

3.5. Çalışmanın Yöntemi

Çalışma protokolüne uygun olarak 40 siroz hastası ve 40 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin muayenesi ve öyküleri alınarak kaydedildi. Sonrasında bu gönüllülerin kan biyokimya seroloji hemogram ve hormon tetkikleri laboratuvar da çalışılarak sonuçları kayıt altına alındı.

Tüm katılımcıların standart transtorasik EKO ölçümlerinde konvansiyonel ekokardiyografi yöntemleri ve benek takibi ekokardiyografi yöntemleri kullanıldı. Ayrıca 4B prob ile elde edilen Sağ Ventrikül görüntüleri üzerinden EchoPAC-6.3.6 yazılımı kullanılarak 4B Auto RVQ fonksiyonu ile işlenerek Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (SaV FAD 4B) ve SaV ejeksiyon fraksiyonu (SaV EF 4B) verileri elde edildi.

3.6. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm katılımcılara işlem öncesinde yeterli dinlenme süresi tanıdıktan sonra gönüllü bireyler uygun ekokardiyografik değerlendirme pozisyonunda Amerikan Ekokardiyografi cemiyeti kılavuzundaki mevcut veriler baz alınarak ‘Vivid E95, General Electric (Seri No:AU61302)’ EKO cihazıyla 1,4 – 4,6 MHz prob kullanılarak parasternal, apikal ve subkostal pencerelerde uygun görüntülerle değerlendirildi

Konvansiyonel 2B, Doppler ve doku Doppler inceleme ile sol atriyum çapı (SoAÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SoV-SSÇ), SolVdiyastol sonu çapı (SoV-DSC), interventriküler septum (IVS) kalınlığı, arka duvar kalınlığı, Diyastolik disfonksiyon parametreleri (mitral E ve A dalgası), kapak yetersizlik ve varsa darlık akımları, sağ atriyum (SaAA) alanı ve sağ atrium çapı(SaAÇ) ölçüldü.

3.6.1. Sağ Kalp Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

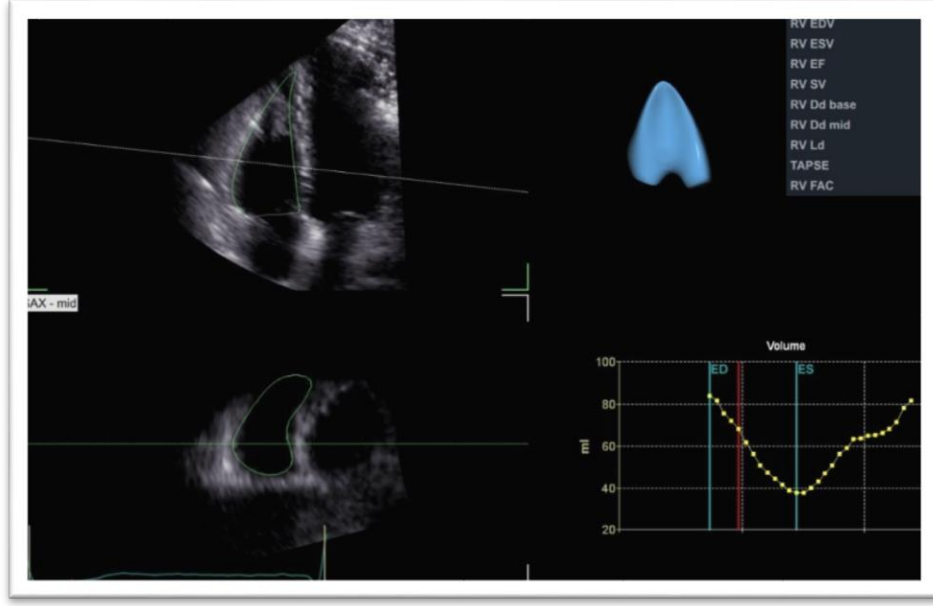
Triküspid Anüler Plan Sistolik Hareketi (TAPSE)

Sağ ventriküle ait, kolay elde edilebilen fonksiyonel ölçütlerden biridir. M-mod ekokardiyografi ile elde edilir. Apikal dört odacık görüntüsünde imleç triküspid lateral anulusa hizalanarak triküspit kapak anulus lateralinin apekse doğru yer değiştirme derecesinin mm cinsinden ölçümü yapıldı. Bu ölçüm aracılığıyla sağ ventrikülün sistol esnasındaki maksimum yer değiştirmesinin hesaplanması yapılmaya çalışıldı.

Sağ ventrikül 4 boyutlu ejeksiyon fraksiyonu ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi analizi

Tüm görüntüler hastalardan sol lateral dekübit pozisyonunda alındı ve ekokardiyografi kılavuzlarına göre ekokardiyografiye bağlandı. 4 Boyutlu bir prob kullanılarak, hastaya nefes tutturularak altı atımlı tam hacimli veri kayıtları elde edildi. Bu sırada, RV'nin görüntü alanına tam olarak dahil edilmesini sağlamak için 12 dilimli ekran kullanıldı. Yazılım, hedef noktaları işaretledikten sonra RV boşluğunun endokardiyal sınırını 3 boyutlu olarak otomatik olarak saptadı ve LV hacimlerini ölçtü. Muayene eden kişi oto endokardiyal sınır tespitini hatalı bulduysa, LV endokardiyal sınırı, çok düzlemlili düzende manuel olarak tekrar ayarlandı ve hemen ardından, sonuçlara göre sınır saptamanın ikincil otomatik iyileştirmesi yapıldı. Sistol sonu ve diyastol sonu çerçevelerdeki manuel düzeltmeler, RV 4B modelinde sürekli olarak güncellenir ve ardından türetilmiş izleme kullanılarak kalp döngüsünün diğer tüm çerçevelerine yayılır. RV hacimleri, dinamik yüzey modelinden hesaplanır ve maksimum ve minimum hacimler, diyastol sonu hacmi (EDV), sistol sonu hacmi (ESV) ve EF'yi hesaplamak için kullanılır.

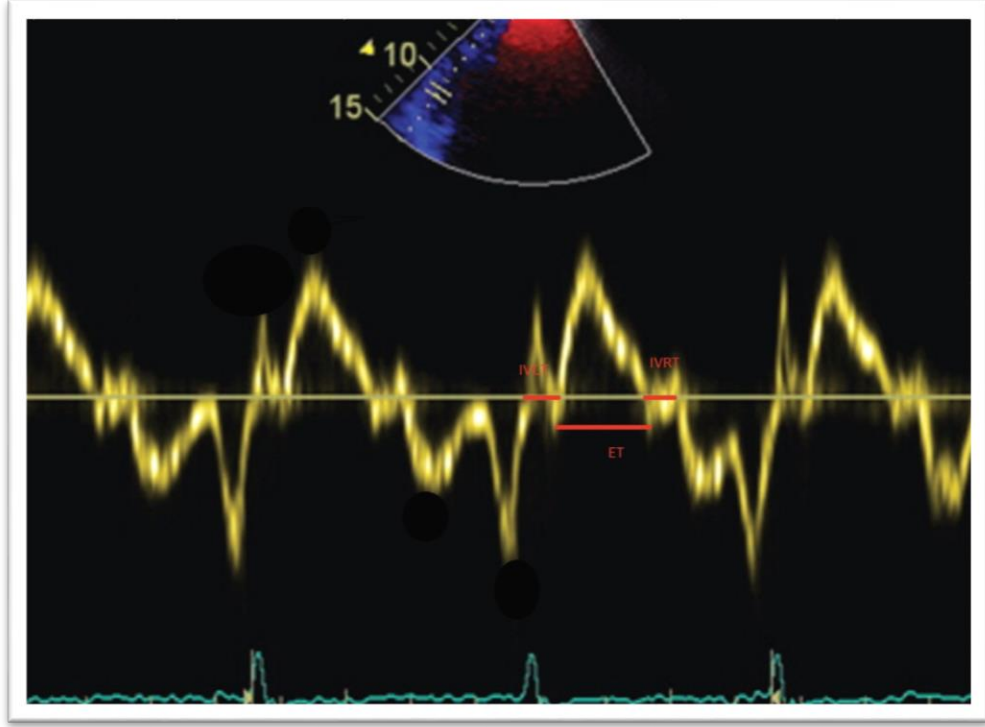
SaV EF ve SaV FAC değerleri 4B prob ile elde edilen Sağ Ventrikül görüntüleri üzerinden EchoPAC 6.3.6 yazılımıyla, 4B Auto RVQ fonksiyon birimiyle işlendi.



Şekil 3.1. Sağ ventrikül 4 boyutlu ejeksiyon fraksiyonu ölçümü

Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

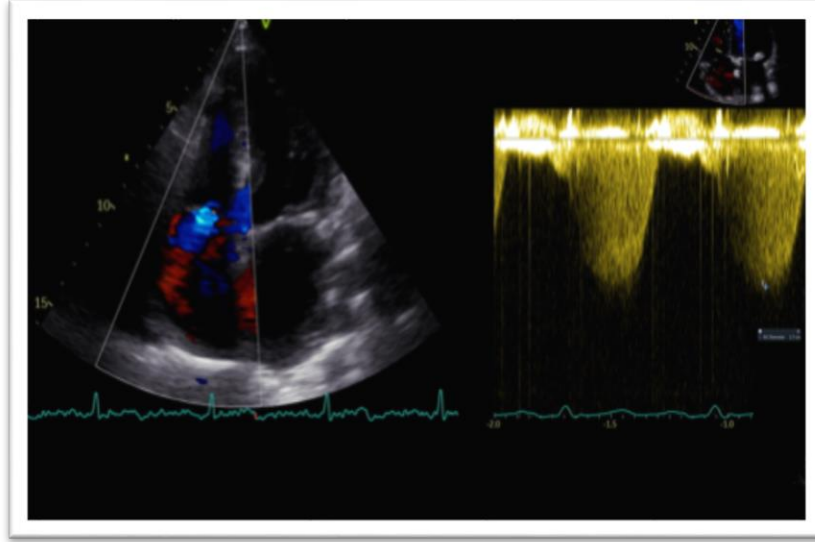
Tei indeksi olarakta bilinen bu index sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarıyla ilişkilidir. Apikal dört boşluk görüntü kullanılarak, imleç triküspit kapak anulus lateraline yerleştirildi. Doku dopler ile izovolümetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ-- A' dalgasının sonu ile EZ'nin başlangıcı arasındaki süre) ve izovolümetrik relaksasyon zamanının (IVRZ--EZ'nin sonu ve E' dalgasının başlangıcı arasındaki süre) toplamının ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesiyle hesaplandı.



Şekil 3.2. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi ölçümü

Tahmini sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü

Pulmoner arter basınç ölçümünde trikuspid kapakta yetersizlik bulunan gönüllülerde Bernoulli denklemi kullanıldı. Sistolik PAB = 4 x (Triküspit velositesi) + tahmini hesaplanan sağ atrium basıncı (92). Sağ atrium basıncı inferior vena kava çapı ölçülerek ve inspiratuar kollapsı değerlendirilerek hesaplandı. Eğer çap \leq 21 mm iken %50'den fazla kollabe oluyorsa sağ atrium basınç 3 mmHg, çap $>$ 21 mm üzerindeyken %50'den az kollabe oluyorsa 15 mmHg, aradaki değerlerde ise sağ atrium basıncı 8 mmHg olarak değerlendirildi (93). Kollaps değerlendirilirken M-mode ekokardiyografi tekniği kullanıldı.

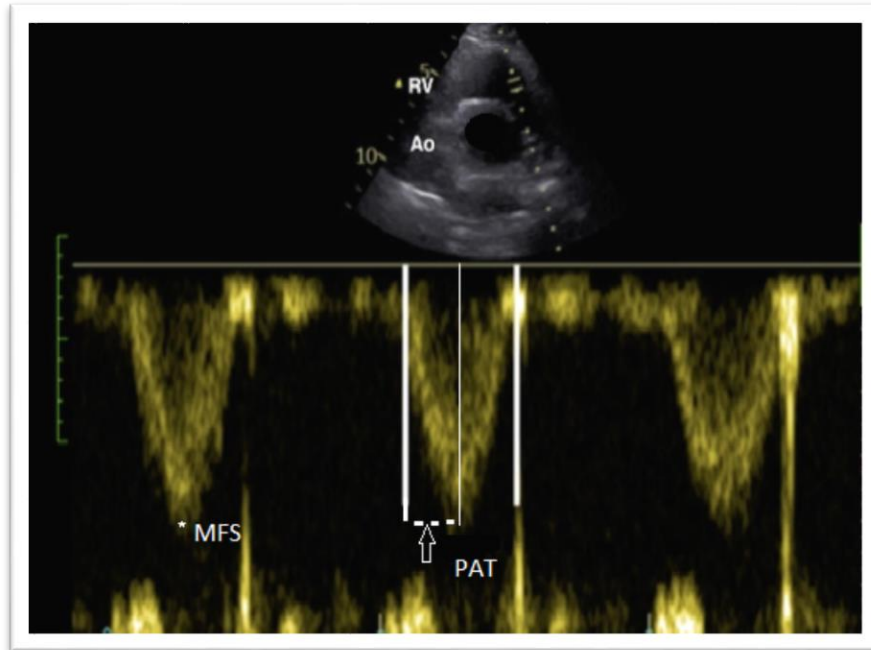


Şekil 3.3. Tahmini sistolik pulmoner arter basıncının ölçümü

Pulmoner arter sertliğinin değerlendirilmesi

Pulmoner kapak seviyesinde parasternal kısa eksen görüntü elde edilerek Pulmoner kapak distalinden PW doppler ile maksimum frekans kayması(MFV) ve hızlanma süresi(PAT) ölçüldü, ve ardından Maksimal frekans kayması, hızlanma süresine oranlanarak Pulmoner arter sertliği(PAS) hesaplandı.

$$PAS \text{ (kHz/sec)} = MFV / PAT \text{ (94)}.$$



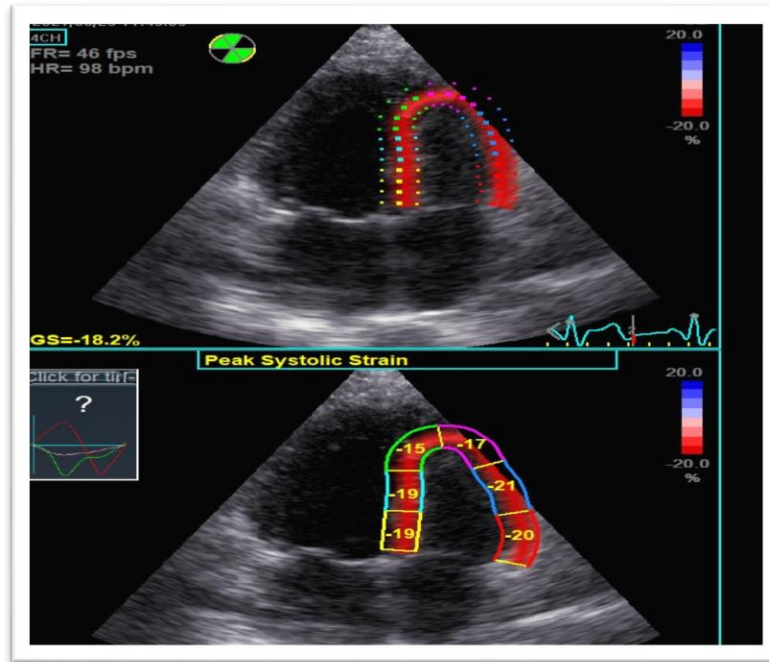
Şekil 3.4. Pulmoner arter sertliğinin ekokardiyografik ölçümü

3.6.2. Strain Ekokardiyografi

Sağ ventrikül 2B Strain Ekokardiyografi Analizi

Sağ ventrikül diyastol sonu apikal dört boşluk, apikal iki boşluk görüntüleri kaydedildi. endokardiyal sınırlar triküspid annulusun lateral ve septal noktaları ve sağ ventrikül apeksi ayrı ayrı seçilerek işaretlendi. Ekojenite bozukluğu olanlar değerlendirmeye alınmadı. Görüntüler EchoPAC 6.3.6 yazılımı ile offline olarak çalışıldı. Program yardımıyla endokard ve epikard sınırı çizildi. Her ölçüm 3 kez tekrarlanarak bu ölçümlerin ortalaması alındı. sağ ventrikül serbest duvarı ve ventriküler septumun her ikisi de üç ayrı segmente ayrılarak (bazal, mid ve apikal) sağ ventrikül global longitudinal strain (SaV-GS) ve sağ ventrikül serbest duvar strain (SaV-SDS) hesaplandı.

(Delta SaV SDS = KCN sonrası SaV SDS değeri - KCN öncesi SaV SDS değeri) formülü kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3.5. 2B sağ ventrikülün strain ekokardiyografi görüntüsü

Sol Ventrikül 4B-EF Ve Strain Ekokardiyografi Analizi:

Gönüllü bireyler EKG ile monitorize edildikten sonra 4B prob kullanılarak üç boyutlu ekokardiyografik görüntüler alındı. Optimal görüntüler için Nefes tutturularak eş zamanlı 4-6 atımlık görüntüler(multibeat) kaydedildi. Frame hızı en az 25 görüntü/sn

olacak şekilde kayıtlar alındı. Görüntüler offline olarak EchoPAC yazılımıyla çalışıldı. Sol Ventrikül hacminin en geniş olduğu diyastol sonu ve en dar olduğu sistol sonu tespit edildi. Hem sistol sonunda ve hemde diyastol sonunda sol ventrikül apikal ve mitral kapak seviyesi işaretlendi ve böylece yazılım tarafından endokardiyal sınır oluşturuldu. Yazılım hatası nedeniyle yanlış çizilen sınırlar manuel olarak tekrar düzenlendi. Ardından sol ventrikül hacmi, EF ve strain, kardiyak debi, kalp hızı değerleri yazılım ile otomatik olarak hesaplandı. Sol ventrikül miyokard 18 segmente ayrıldı. Yazılım tarafından her segmentte oluşan pik sistolik değer, longitudinal strain olarak isimlendirildi. Global longitudinal strain (GLS) ise tüm segmentlerin longitudinal strain değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS versiyon 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) istatistik programı yardımıyla değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Kategorik verilerin gruplar arasındaki karşılaştırması ki-kare testi ile yapılmıştır. Korelasyon analizlerinde normal dağılan değişkenlerde “Pearson testi”, normal dağılmayanlarda “Spearman testi” tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SosyoDemografik ve Labaratuar Verilerinin Analizi

Siroz grubunun yaş ortalaması $52.5 \pm 11,2$ yıl, kontrol grubunun 52.2 ± 9.5 yılı. Siroz grubunun %60'ı kadın, %40'ı erkek, kontrol grubunun %50'ü kadın, %50'si erkekti. Gruplar arasında yaş ($p=0.898$) ve cinsiyet ($p=0.659$) açısından anlamlı farklılık yoktu. Siroz grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla $168.9 \pm 7,7$ cm, $75.2 \pm 10,2$ kg ve $26.3 \pm 3,3$ kg/m², kontrol grubunun boy, kilo ve VKİ ortalaması sırasıyla $166,0 \pm 8,1$ cm, $73.6 \pm 7,8$ kg ve $26.8 \pm 3,7$ kg/m²'ydi. Yine gruplar arasında boy ($p=0,108$), kilo ($p=0,442$) ve VKİ ($p=0,533$) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Siroz grubunda sistolik tansiyon ($p=0,023$) ve diastolik tansiyon değerleri($p=0,042$) anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik analizleri

	SİROZ	KONTROL	P
	(N=40)	(N=40)	DEĞERİ
YAŞ (YIL)	52,5±11,2	52,2±9,5	0,898
CİNSİYET			0,659
ERKEK (N (%))	18(%40)	20(%50)	
KADIN (N (%))	22(%60)	20(%50)	
BOY (cm)	168,9 ± 7,7	166,0 ± 8,1	0,108
KİLO (kg)	75,2 ± 10,2	73,6 ± 7,8	0,442
VKİ (kg/m²)	26,3 ± 3,3	26,8 ± 3,7	0,533
SKB (mmhg)	109,1±9,6	114,3±10,4	0,023
DKB (mmhg)	71,9±8,9	75,5±6,6	0,042
KH (atım/dk)	75,8±13,1	77,9±12,7	0,470
MELD-NA	13,07±2,79	-	-

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp hızı,

Tablo 4.2. Grupların Laboratuvar özellikleri/analizi

	SİROZ	KONTROL	P
	(N=40)	(N=40)	DEĞERİ
Total Kolesterol (mg/dl)	150,2±41,4	195±39,7	<0,001
LDL Kolesterol (mg/dl)	89,6±36,4	118,5±32,2	<0,001
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,1±12,5	49,5±13,3	0,013
Trigliserid (mg/dl)	91,5±50,1	135,7±67,5	0,001
Glukoz(mg/dl)	89,8±11,9	91,1±11,6	0,605
Albumin (g/L)	3,25±0,59	3,91±0,44	<0,001
Total Bilirubin(mg/dl)	2,20±1,58	1,02±0,32	<0,001
Direkt Bilirubin(mg/dl)	0,9±1,1	0,3±0,1	<0,001
ALT (U/L)	55,3±42,3	29,3±11,8	<0,001
AST (U/L)	74,5±64,1	33,1±9,3	<0,001
LDH (U/L)	251,1±68,7	178,6±48,9	<0,001
BUN (mg/dl)	14,8±5,1	11,1±3,1	0,004
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,17	0,74±0,12	0,001
INR	1,35±0,41	0,92±0,12	<0,001
HB (g/dl)	12,24±2,34	14,08±2,01	<0,001
PLT (10³/ul)	125,8±61,5	280,3±61,2	<0,001
WBC (10³/ul)	5,3±2,5	8,7±2,2	<0,001
Nötrofil (10³/ul)	3,45±1,93	5,42±2,11	<0,001
Monosit (10³/ul)	0,57±0,28	0,83±0,30	<0,001
Lenfosit (10³/ul)	1,2±0,5	2,2±0,6	<0,001
NA (mmol/L)	137,1±4,1	139,3±3,0	0,009
K (mmol/L)	4,23±0,57	4,01±0,37	0,072
CA (mg/dl)	8,86±0,65	8,74±0,56	0,416
PROBNP (pg/mL)	95,1±27,8	65,7±23,6	0,021

HB: Hemogloblin, PLT: Platelet, NA: sodyum, K: potasyum, Ca:Kalsiyum, BUN: Kan Üre Azotu, LDH:Laktat Dehidrogenaz,

Siroz ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçları Tablo 10’da belirtilmiştir. Siroz grubunda WBC (p<0,001), lenfosit (p<0,001), nötrofil (p<0,001), monosit (p<0,001), hemogloblin (p <0,001), Platelet (p <0,001), sodyum (p= 0,009), Total Kolesterol (p<0,001), LDL Kolesterol (p<0,001), HDL Kolesterol(p=0,013), Triglisericid (p=0,001),

ve albümin (p <0,001) değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktü. Buna karşın siroz grubunda kreatinin (p= 0,001), AST (p <0,001), ALT (p<0,001), LDH(p<0,001), total bilirubin (p < 0,001) , direk bilirubin (p<0,001),PROBNP (p=0,021), ve INR (p< 0,001) değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.3. Grupların laboratuvar özellikleri/analizi

	KCN ÖNCESİ (N=40)	KCN SONRASI (N=40)	P DEĞERİ
TOTAL Kolesterol (mg/dl)	150,2±41,4	191,5±45,7	<0,001
LDL Kolesterol (mg/dl)	89,6±36,4	111,2±37,1	0,001
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,1±12,5	52,2±16,3	0,04
Trigliserid (mg/dl)	91,5±50,1	139,7±74,3	<0,001
Glukoz (mg/dl)	89,8±11,9	88,7±13,9	0,700
Albumin (g/L)	3,25±0,59	4,21±0,61	<0,001
Total Bilirubin (mg/dl)	2,21±1,58	0,91±0,58	<0,001
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,93±1,11	0,24±0,16	0,001
ALT (U/L)	55,3±42,3	42,1±27,8	0,206
AST (U/L)	74,5±64,1	34,8±23,5	0,001
LDH (U/L)	251,1±68,7	205,1±69,3	0,002
BUN (mg/dl)	14,8±5,0	14,6±4,7	0,754
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,17	0,95±0,17	0,537
INR	1,35±0,41	1,11±0,21	<0,001
HB (g/dl)	12,24±2,34	11,28±1,71	0,023
PLT (10³/ul)	125,8±61,5	196,4±85,3	<0,001
WBC (10³/ul)	5,33±2,51	5,68±2,28	0,422
NA (mmol/L)	137,1±4,1	139,0±3,5	0,035
K (mmol/L)	4,23±0,57	4,46±0,51	0,059
CA (mg/dl)	8,86±0,65	9,03±0,59	0,204
PROBNP (pg/mL)	95,1±27,8	94,6±67,7	0,967

HB: Hemoglobin, PLT: Platelet, NA: sodyum, K:potasyum, Ca:Kalsiyum, BUN: Kan Üre Azotu, LDH:Laktat Dehidrogenaz, AST: *Aspartat Aminotransferaz*, ALT: *Alanin Aminotransferaz*

KCN öncesi ve KCN sonrası grupların laboratuvar sonuçları Tablo 11’de belirtilmiştir. KCN öncesi Platelet ($p < 0,001$), sodyum ($p = 0,035$), Total Kolesterol ($p < 0,001$), LDL Kolesterol ($p = 0,001$), HDL Kolesterol ($p = 0,04$), Trigliserid ($p < 0,001$), ve albümin ($p < 0,001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktü. Buna karşın yine KCN öncesi grubunda AST ($p = 0,001$), hemoglobin ($p = 0,023$), LDH ($p = 0,002$), total bilirubin ($p < 0,001$), direk bilirubin ($p = 0,001$), ve INR ($p < 0,001$) değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

4.2. Ekokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Siroz ve kontrol grubunun konvansiyonel Ekokardiyografi analizi Tablo 12’de belirtilmiştir. Siroz grubunda SoVDSÇ ($p = 0,029$), SoVSSÇ ($p = 0,001$), SoAÇ ($p < 0,001$), SaV-DSC ($p < 0,001$), SaV-SSÇ ($p = 0,01$), SaAÇ ($p < 0,001$) ve SaAA ($p = 0,003$) anlamlı düzeyde yükseklik mevcuttu. Sol Ventrikül Diyastolik disfonksiyon ilişkili değerlerden; mitral E dalga hızı ($p = 0,032$), mitral E/E’ ($P = 0,003$) kontrol grubuna kıyasla siroz grubunda artmış olup, mitral A’ dalga hızı ($p = 0,027$), mitral DS ($p < 0,001$) ise tam aksine azalmış izlendi. Sağ ventrikül ilişkili parametrelerde ise siroz grubunda; SaV IVRZ ($p < 0,01$), SaV MPI ($p = 0,017$), Pulmoner arter sertliği ($p < 0,031$), sPAB ($p < 0,001$), VCI ($p < 0,001$) düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken, tam aksine Triküspid E ($p = 0,038$), Triküspid E’ ($p = 0,049$) ve PAksZ ($p = 0,025$) da yine siroz kolunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi. Diğer laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.4. Konvansiyonel Ekokardiyografi bulgularının analizi

	SİROZ (N=40)	KONTROL (N=40)	P DEĞERİ
SoV-DSC (mm)	47,8 ± 4,0	45,9± 3.5	0,029
SoV-SSÇ (mm)	32,1 ± 4,0	29.5 ± 4.5	0,001
IVS(mm)	9,8±1,3	10,0±1,2	0,545
PD(mm)	9,2±1,1	9,2±1,0	0,916
SoAÇ(mm)	38,1 ± 3.5	34.1 ± 3,1	<0,001
SaV-DSC (mm)	37.5 ± 4.7	33.3 ± 3.4	<0,001
SaV-SSÇ (mm)	26.8 ± 4.3	21.8 ± 3.2	0,010
SaAÇ(mm)	35,2±3,7	31,7±3,4	<0,001
SaAA(cm²)	15± 3.4	13 ± 2.3	0,003
Mitral DS	151,7±36,1	192,7±20,6	<0,001
Mitral E(m/sn)	0,84±0,21	0,74±0,16	0,032
Mitral A(m/sn)	0,84±0,26	0,73±0,16	0,009
Mitral E/A	1,04±0,35	1,05±0,30	0,920
Mitral A'(m/sn)	0,11±0,03	0,13±0,03	0,027
Mitral E'(m/sn)	0,128±0,03	0,127±0,04	0,934
Mitral S'(m/sn)	0,11±0,03	0,12±0,03	0,267
Mitral E/E'	6,9±2,4	5,4±1,6	0,003
MAPSE	1,75±0,20	1,67±0,21	0,100
Triküspid E (m/sn)	0.55 ± 0.11	0.60 ± 0.12	0,038
Triküspid A (m/sn)	0.52 ± 0.15	0.53 ± 0.12	0,701
Triküspid E/A	1.12 ± 0.31	1.20 ± 0.30	0,291
Triküspid E' (m/sn)	0.14 ± 0.04	0.16 ± 0.03	0,049
Triküspid A' (m/sn)	0.18 ± 0.05	0.17 ± 0.03	0,442
Triküspid S' (m/sn)	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0,096
SAV IVKZ (ms)	58,4±12,0	55,9±11,4	0,326
SAV IVRZ (ms)	72,1±14,0	60,2±9,1	<0,001
SAV EZ (ms)	282,1 ± 63,4	277,3 ± 33,2	0,679
SAV MPI	0,48 ± 0,12	0,42 ± 0,08	0,017
VCI(cm)	1,75 ± 0,23	1,50 ± 0,24	<0,001
sPAB (mmhg)	27,0 ± 2,6	23,8 ± 2.7	<0,001
PAS (Hz/msn)	20,11 ± 4,9	17,89 ± 4,0	0,031
MSS(Hz)	2415 ± 515	2329 ± 367	0,393
PAksZ(msn)	122,6 ± 22,5	133,6 ± 20,3	0,025

SoVDSC; sol ventrikül diyastol sonu çap, SoVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çap, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS:interventriküler septum, PD: posterior duvar, SoAÇ: sol atrium çapı, SaV-DSC; sağ ventrikül diyastol sonu çap, SaV-SSÇ; sağ ventrikül sistol sonu çap, SaAÇ; sağ atriyum çapı, SaAA; sağ atrium alanı, Mitral DS:E dalga Deselerasyon Süresi, sPAB; sistolik pulmoner arter basıncı, VCI;vena cava inferior çapı, PAS; pulmoner arter sertliği, MSS; maksimal sistolik sapma, PAksZ; pulmoner akselerasyon zamanı , SOV: sol ventrikül, SAV: sağ ventrikül, IVRZ; izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVKZ; izovolümetrik kontraksiyon zamanı, MPI; miyokardiyal performans indeksi, EZ: ejeksiyon zamanı

KCN öncesi ve KCN sonrası grupların laboratuvar sonuçları Tablo 13'de belirtilmiştir. KCN sonrası grubunda SoVDSC (p=0.02), SoVSSÇ (p=0.02), SaV-DSC (p=0.001), SaV-SSÇ (p<0.001), SaAÇ (p=0.005), SaAA (p=0.034) parametrelerinde anlamlı düşüş mevcuttu. Sol Ventrikül Diyastolik disfonksiyon ilişkili değerlerden;

mitral E dalga hızı (p=0,004), KC nakil sonrası grubuna kıyasla KCN öncesi grupta artmış olup, mitral A' dalga hızı (p=0.033) tam aksine azalmış izlendi. Sağ ventrikül ilişkili parametrelerde ise KCN sonrası grubunda; SaV IVRZ (p=0.002), SaV IVKZ (p=0.025), sPAB (p=0.023), VCI (p=0.024) düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenirken, tam aksine, Triküspid E' (p=0.008), da yine KCN sonrası kolunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme gözlemlendi. Diğer laboratuvar parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.5. Konvansiyonel Ekokardiyografi bulgularının değerlendirilmesi ve analizi

	KCN ÖNCESİ (N=40)	KCN SONRASI (N=40)	P DEĞERİ
SoV-DSÇ (mm)	47,8 ± 4,0	46,3± 3.5	0,02
SoV-SSÇ (mm)	32,1 ± 4,0	29.9 ± 4.1	0,02
IVS(mm)	9,82±1,30	9,98±2,98	0,715
PD(mm)	9,2±1,1	8,9±2,7	0,424
SoAÇ(mm)	38,0 ± 3.5	37.5 ± 5,1	0,459
SaV-DSÇ (mm)	37.5 ± 4.7	35.5 ± 3.7	0,001
SaV-SSÇ (mm)	26.8 ± 4.3	24.2 ± 3.9	<0,001
SaAÇ(mm)	35,2±3,8	33,3±3,8	0,005
SaAA (cm²)	14.98 ± 3.40	13,89± 3.14	0,034
Mitral DS	151,7±36,1	153,9±32,1	0,770
Mitral E(m/sn)	0,84±0,21	0,72±0,21	0,004
Mitral A(m/sn)	0,84±0,26	0,84±0,21	0,880
Mitral E/A	1,04±0,35	0,91±0,35	0,009
Mitral A'(m/sn)	0,11±0,03	0,12±0,03	0,033
Mitral E'(m/sn)	0,13±0,03	0,11±0,03	0,052
Mitral S'(m/sn)	0,12±0,03	0,11±0,03	0,764
Mitral E/E'	6,9±2,4	6,76 ± 2,9	0,845
MAPSE	1,75±0,20	1,74±0,25	0,821
Triküspid E (m/sn)	0.55 ± 0.11	0.54 ± 0.14	0,939
Triküspid A (m/sn)	0.52 ± 0.15	0.54 ± 0.13	0,421
Triküspid E/A	1.12 ± 0.31	1.06 ± 0.32	0,303

Triküspid E' (m/sn)	0.14 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0,008
Triküspid A' (m/sn)	0.18 ± 0.05	0.19 ± 0.05	0,100
Triküspid S' (m/sn)	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0,661
SAV IVKZ (ms)	58,4±12,0	53,9±8,5	0,025
SAV IVRZ (ms)	72,0±14,0	63,3±15,9	0,002
SAV EZ (ms)	282,0 ± 63,4	264,3 ± 27,2	0,114
SAV MPI	0,48 ± 0,12	0,44 ± 0,08	0,120
sPAB (mmhg)	27,0 ± 2,6	25,5 ± 3.5	0,023
VCİ(cm)	1,75 ± 0,23	1,64 ± 0,16	0,024
PAS (khz/sn)	20,11 ± 4,9	21,7 ± 4,9	0,093
MSS(Hz)	2415 ± 515	2490 ± 404	0,450
PaksZ(msn)	122,6 ± 22,5	117,7 ± 20,6	0,243

SoVDSÇ; sol ventrikül diyastol sonu çap, SoVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çap, SoVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVS: interventriküler septum, PD: posterior duvar, SoAÇ: sol atrium çapı, SaVDSÇ; sağ ventrikül diyastol sonu çap, SaVSSÇ; sağ ventrikül sistol sonu çap, SaAÇ; sağ atriyum çapı, SaAA; sağ atrium alanı, Mitral DS:E dalga Deselerasyon Süresi, Spab; sistolik pulmoner arter basıncı, PAS; pulmoner arter sertliği, VCİ; vena cava inferior çapı, MSS; maksimal sistolik sapma, PaksZ; pulmoner akselerasyon zamanı, SOV: sol ventrikül, SAV: sağ ventrikül, IVRZ; izovolümetrik relaksasyon zamanı, IVKZ; izovolümetrik kontraksiyon zamanı, MPI; miyokardiyal performans indeksi, EZ: ejeksiyon zamanı

Siroz ve kontrol grubunun 4B-EKO ve Strain bulgularının analizi Tablo 14'te belirtilmiştir. 4B EKO'da siroz grubunda SoV-DSH ($p<0.001$), SoV-SSH ($p<0.001$), SaV-DSH ($p=0.010$), SaV-SSH ($p<0.001$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme izlenmesine karşın SaV-EF ($p<0.001$), SaV-FAD ($p<0.001$) ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Bunun yanı sıra 2B VE 4B EKO ile değerlendirilen strain parametrelerinde (SoV-GAS ($p=0.004$), SoV-GLS ($p=0.003$), SaV-GS ($p<0.001$), SaV-SDS ($p<0.001$)) istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi. Tablodaki diğer parametrelerde ise anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tablo 4.6. 4B-EKO ve Strain bulgularının analizi

	SİROZ	KONTROL	P
	(N=40)	(N=40)	DEĞERİ
SoV-DSH (4B) (ml)	105,4±26,9	81,5±16,9	<0,001
SoV-SSH (4B) (ml)	39,7 ± 10,8	27,7 ± 6,8	<0,001
SoV-EF (4B) (%)	62,4 ± 3,2	63,8 ± 4,2	0,103
SoV-GLS (4B)	-18,7±3,9	-20,9±2,2	0,003
SoV-GAS (4B)	-29,2±11,3	-34,8±3,3	0,004
SoV-GRS (4B)	52,5±7,8	54,1±5,3	0,305
SoV-GCS (4B)	-20,9±3,1	-22,0±2,4	0,097
SaV-DSH (4B) (ml)	84,8±20,6	74,6±13,0	0,010
SaV-SSH (4B) (ml)	41,9±10,0	32,1±6,4	<0,001
SaV-EF (4B) (%)	50,5±4,7	56,8±5,8	<0,001
SaV-FAD (4B) (%)	46,2±6	52,2±4,3	<0,001
SaV-GS (2B)	-18,1±2,9	-22,3±1,6	<0,001
SaV-SDS (2B)	-21,5±4,0	-28,6±1,8	<0,001
TAPSE (mm)	21,3±5,7	21,5±2,9	0,865

SoV-DSH; sol ventrikül diyastol sonu hacim , SoV--SSH; sol ventrikül sistol sonu hacim , SoV-EF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoV-AH; sol ventrikül atım hacmi, SoV-KD: sol ventrikül Kardiyak Debi, SoV-GLS: ; sol ventrikül global longitudinal strain, SaV-DSH: sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SaV-SSH; sağ ventrikül sistol sonu hacim, SaV-FAD; sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, SaV-GS; sağ ventrikül global strain, , SaV-SDS; sağ ventrikül serbest duvar strain, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareketi, SaV-EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

KCN öncesi ve KCN sonrası grupların 4B-EKO ve Strain bulgularının analizi Tablo 15'te belirtilmiştir. 4B EKO'da KCN öncesi grupta SoV-DSH ($p<0.028$), SaV-DSH ($p=0.035$), SaV-SSH ($p<0.001$) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlenmesine karşın SaV-EF ($p=0.013$) ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Bunun yanı sıra 2B VE 4B EKO ile değerlendirilen strain parametrelerinde (SoV-GAS ($p=0.006$), SoV-GLS ($p=0.008$), SaV-GS ($p<0.001$), SaV-SDS ($p<0.001$)) istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlendi. Tablodaki diğer parametrelerde ise anlamlı değişiklik izlenmedi.

Tablo 4.7. 4B-EKO ve Strain bulgularının değerlendirilmesi ve analizi

	KCN ÖNCESİ (N=40)	KCN SONRASI (N=40)	P DEĞERİ
SoV-DSH (4B) (ml)	105,4±26,9	97,6±22,9	0,028
SoV-SSH (4B) (ml)	39,7 ± 10,8	36,8 ± 11,0	0,052
SoV-EF (4B) (%)	62,4 ± 3,2	62,6 ± 4,0	0,686
SoV-GLS (4B)	-18,7±3,9	-20,7±3,2	0,008
SoV-GAS (4B)	-29,2±11,3	-34,7±4,5	0,006
SoV-GRS (4B)	52,5±7,8	55,7± 8,8	0,079
SoV-GCS (4B)	-20,9±3,1	-21,1±3,4	0,741
SaV-DSH (4B) (ml)	84,8±20,6	79,5±20,0	0,035
SaV-SSH (4B) (ml)	41,9±10,1	36,7± 9,6	<0,001
SaV-EF (4B) (%)	50,5±4,7	53,5±5,1	0,013
SaV-FAD (4B) (%)	46,2±6	46,8±5,5	0,619
2B-SaV-GS	-18,1±2,9	-20,9±4,2	<0,001
2B-SaV-SDS	-21,5±4,1	-25,5±5,3	<0,001
TAPSE (mm)	21,3±5,7	20,1±3,6	0,194

SoV-DSH; sol ventrikül diyastol sonu hacim , SoV--SSH; sol ventrikül sistol sonu hacim , SoV-EF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SoV-AH; sol ventrikül atım hacmi, SoV-KD: sol ventrikül Kardiyak Debi, SoV-GLS: ; sol ventrikül global longitudinal strain, SaV-DSH: sağ ventrikül diyastol sonu hacim, SaV-SSH; sağ ventrikül sistol sonu hacim, SaV-FAD; sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, SaV-GS; sağ ventrikül global strain, , SaV-SDS; sağ ventrikül serbest duvar strain, TAPSE: Triküspid anüler plan sistolik hareketi, SaV-EF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

4.2.1. Delta SaV-SDS ile PAS ve diğer Bulgularının Korelasyonu

Korelasyon ve lineer regresyon analizleri Tablo 16'da belirtilmiştir. Delta SaV-SDS ile PAS ($r = 0.392$, $p=0.012$) (Şekil 11), sPAB ($r = 0.408$, $p=0.009$), VKİ ($r=0.366$, $p=0.020$), Yaş ($r = 0.641$, $p<0.001$), MELDNA ($r = 0.341$, $p=0.031$), VCI çapı ($r = 0.342$, $p=0.018$) arasında korelasyon vardı. PROBNP, Cinsiyet değişkenlerinde ise korelasyon izlenmedi.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde PAS, Yaş, VCI çapı (sırasıyla $\beta=0,303$; $p=0.015$; $\beta=0.125$, $p=0.04$; $\beta=6.425$, $p=0.013$) Delta SaV-SD için bağımsız öngörücüler olarak bulundu.

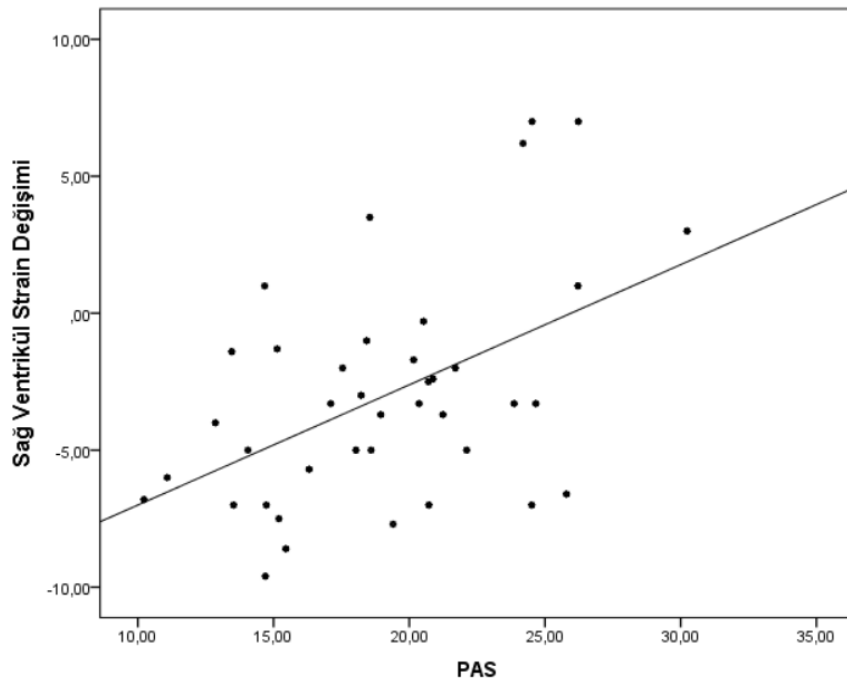
Tablo 4.8. Delta SaV-SDS ile PAS ve diğer bulguların korelasyon ve regresyon analizi

	UNİVARIANTE		MULTİVARIANTE	
	r	P	β (%95CI)	P
sPAB (mmHg)	0.408	0.009		
VKİ	0.366	0.020		
YAŞ	0.641	<0.001	0.125(0.006-0.244)	0.04
CİNSİYET	0,192	0,236		
VCI	0.342	0.018	6.425(1.469-11,381)	0.013
PAS	0.392	0.012	0,303(0.063- 0.544)	0.015
MELDNA	0.341	0.031		
PROBNP	0,054	0,742		

sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, PAS;pulmoner arteryel stiffness, VCI: Vena Cava İnférieur çapı, VKİ: Vücut kitle indeksi,

(Delta SaV SDS = KCN sonrası SaV SDS değeri - KCN öncesi SaV SDS değeri)

formülü kullanılarak hesaplandı.



Şekil 4.1. Delta SaV-SDS ile PAS arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Siroz, karaciğer parankiminin uzun bir enflamasyon sürecinden sonra ileri derecede harabiyeti ile fibrozis ve nodüllerin geliştiği multisistemik bir hastalık olup; hiperdinami, sirotik kardiyomiyopati ve portopulmoner hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler patoloji ile ilişkilidir. Montreal'deki 2005 Dünya Gastroenteroloji Kongresi çalışma grubu, sirotik kardiyomiyopatiyi, diğer bilinen kardiyak hastalık nedenlerinin yokluğunda uzamış QT aralığı ile birlikte sistolik ve diyastolik disfonksiyonun eşlik ettiği bozulmuş kontraktilite olarak tanımlamıştır (95). Sirozlu hastalar, ilişkili azalmış sistemik vasküler direnç, nörohumoral eksen disfonksiyonu ve miyokardiyal fonksiyonel/elektrofizyolojik değişikliklerle birlikte splanknik arteriyel vazodilatasyon dahil olmak üzere bir dizi kardiyovasküler değişiklik yaşarlar. Dolaşımdaki kan hacminin splanknik yatağa yeniden dağıtılmasının yanı sıra, azaltılmış sistemik vasküler direnç, merkezi kan hacminin azalmasına neden olur ve ardından istirahat hiperdinamik sendromuna yol açar. Kardiyak disfonksiyon genellikle istirahatte subklinikdir. Sirotik kardiyomiyopatiyi tanımlamak için yeni önerilen kriterler, hem subklinik sistolik disfonksiyonu hem de ileri diyastolik disfonksiyonu dikkate alır. Bununla birlikte, mevcut kılavuzlar ve tavsiyeler sirotik kardiyomiyopatinin progresyonu hakkında net bir yorum yapmamaktadır. Nakil sonrası dönemde kardiyak hemodinaminin toparlanması için gereken süre konusunda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmakta, ancak karaciğer naklinin portal hipertansiyonun ve hiperdinamik sendromun düzelmesi ile sonuçlandığı konusunda genel bir görüş vardır (96-97). KCN'den 6 ay sonra duvar kalınlığında, diyastolik fonksiyonda, sistolik yanıtta ve stres sırasında egzersiz kapasitesinde önemli bir iyileşme gözlenmiştir.(98) Siroz'lu hastalarda strain analizi ve diğer ileri ekokardiyografik değerlendirme yöntemleri, subklinik miyokard disfonksiyonunu değerlendirmede önem kazanmıştır. Bizlerde çalışmamız da KCN adayları siroz hastalarında sirotik kardiyomiyopatiyi erken dönemde tanımlamada fikir verici olabilecek ekokardiyografik verileri, demografik verileri ve laboratuvar parametrelerini değerlendirmeyi ve bu parametrelerin KCN ile ilişkili olarak değişimini gözlemlemeyi, ve aynı zamanda nakil sonrası kardiyak fonksiyonlarda düzelmeyi predikte ettirebilecek parametreleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız SPSS analizi sonuçları; siroz hastalarının kontrol grubuna kıyasla hipertansiyona daha yatkın olduğu gözlemlendi. Konvansiyonel ekokardiyografi analizine

bakıldığında siroz hastalarında, kontrol grubuna kıyasla belirgin artmış izlenen biventriküler, biatrial çap ve hacimler özellikle dikkat çekmekteydi. KCN sonrasında ise sirotik dönemde artmış izlenen bu çap ve hacimlerde belirgin düzelme gözlemlendi. Ayrıca siroz grubunda, kontrol grubuna kıyasla subklinik diastolik disfonksiyon bulguları dikkat çekmekteydi. 4B Ekokardiyografik inceleme sonuçlarında ise Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun tüm gruplarda belirgin değişkenlik göstermediği, GLS ve GAS değerlerinde siroz kolunda azalma izlenirken, nakil sonrası dönemde düzelme izlendi. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun ise kontrol grubuna kıyasla siroz grubunda da normal aralıkta olmakla birlikte subklinik bir düşüş izlenmiş olup, bu düşüşün nakil sonrası dönemde ise kompanse edildiği gözlemlendi. Benzer değişiklikler sağ ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında fikir verici olan PAS ve RV MPI'de de izlendi.

Somani ve ark. yaptığı çalışma, sirozlu hastalarda kardiyak disfonksiyonun erken dönemlerde, düşük sistemik vasküler direncin kompensatuar rolü nedeniyle subklinik olduğunu, Stres altında bu disfonksiyonun daha belirgin olarak açığa çıkabileceğini iddia etmektedir. Diyastolik disfonksiyon sirozda %30 sıklıkta görülmesine karşın, genellikle hafif derecededir ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciddiyeti ile korele değildir. Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında bir yıllık sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (67). Diyastolik disfonksiyon ile karaciğer fonksiyon bozukluğunun şiddeti arasında ilişki olmadığını gösteren başka çalışmalar da vardır (99-100). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada sirotiklerde kardiyak değişikliklerin hepatik disfonksiyonun ciddiyetine paralel olduğu belirtilmektedir (101). Subklinik SV sistolik/diyastolik disfonksiyonunu ortaya çıkarmak için dobutamin veya egzersiz stres ekokardiyografisi alternatif modaliteler olarak önerilmiş olsa da, sirotik kardiyomyopatinin kesin tanısı zor olmaya devam etmektedir (102-103). Sol Ventrikül diyastolik fonksiyonu siroz hastalarının yaklaşık %50'sinde etkili bir şekilde kategorize edilmemiştir. Çalışmamızda sol atrium çapı sirozda daha fazlaydı ayrıca E/e' oranı siroz hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlendi. Çalışmamızda E/A oranında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durumlar belirgin bir diastolik disfonksiyon ayırımı yapmamızı zorlaştırdı. Ekokardiyografik indeksler büyük ölçüde ön yüke bağlıdır. Anormal sol ventrikül gevşemesi ve yüksek sol atriyal basınç ortamında, mitral akışın psödonormalizasyonu meydana gelebilir ve böylece diyastolik disfonksiyonun varlığı

maskelenebilir. Bu durum çalışmamızda diyastolik fonksiyon bozukluğu olan bazı hastalarda E/A oranının normal olmasına yol açmış olabilir.

Yapılan çalışmalar, çeşitli klinik bozukluklarda subklinik ventriküler disfonksiyonu saptamada 2B strain'in konvansiyonel ekokardiyografiden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (104-105). Son zamanlarda, çeşitli hastalık gruplarında subklinik sistolik disfonksiyonu değerlendirmek için hassas ve doğru bir yöntem olarak 2B strain analizi önerilmiştir (106-107). Demirtaş ve ark. (108) tarafından yapılan çalışmada karaciğer transplantasyon adayı olan siroz hastalarında ve kontrol grubunda ortalama EF değerleri benzer bulunmuş, 2B longitudinal strain değerleri siroz hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Anish ve ark.'nın (109) yaptıkları çalışmada da, hastalar EF bakımından değerlendirildiğinde sistolik disfonksiyon saptamazken GLS değerinin siroz hastalarında anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır.

4B strain çalışmalarında, GLS'nin patolojik kardiyak koşullar altında erken bozulduğu, subklinik ventriküler işlev bozukluğunun hassas göstergesi olduğu ve miyokardiyal fibrozis ile korele olduğu gösterilmiştir. Chen ve ark. (110) çalışmasında longitudinal strain ile birlikte radial ve sirküferansiyel strain değerlerinin de siroz hastalarında daha düşük olduğunu, Yine aynı şekilde kontrol grubunun 4B EF değeri siroz hastalarından (sırasıyla %63,9 ve %68,44) daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen her iki grubun ortalama 4B EF değerleri %60'ın üzerinde olup normal değerlerde olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sirozlu hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GLS'de istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlemlendi. Aynı zamanda KCN sonrası dönemde GLS değerlerinde izlenen belirgin düzelmeye de sirotik kardiyomyopatinin regresyonu hakkında fikir vericidir. Teorik olarak, KCN sirotik kardiyomyopatiyi iyileştirebilir. KCN 'ni takiben kardiyak disfonksiyonun tersine çevrilebilirliği henüz net olarak belgelenmemiştir. Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sirozlu hastalarda biventriküler dilatasyon ve bozulmuş strain değerlerinin olduğunu göstermiştir. KCN sonrası biventriküler dilatasyon azalmış ve strain değerleri iyileşme göstermiştir (110) Bu bulgu, KCN 'in sirozlu hastalarda biventriküler yeniden şekillenmeyi tersine çevirebileceğine ve miyokard fonksiyonunu iyileştirebileceğine dair sağlam kanıtlar sağlar. Bizim çalışmamız da mevcut bulgulara ek olarak sağ ventrikülde 4 boyutlu EF ve volüm değerlerindeki düzelmeyi göstermiştir.

Sol kalbin tersine sağ kalp ön yük ve art yükteki herhangi bir değişikliğe sol kalbe göre daha duyarlıdır (111). Buna göre, KCN bekleyen adaylar için kardiyak fonksiyonun, özellikle RV fonksiyonunun doğru tespiti, kardiyak komplikasyonlar için risk sınıflandırmasında anahtar rol oynar. Sağ ventrikül fonksiyonlarının, kardiyak hastalarda sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğu kabul edilmiştir (112). Bir çalışmada, sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde RV dilatasyonu olduğu gösterilmiştir (113). Bu çalışmanın bulgularına benzer şekilde, diğer çalışmalarda da sirozu olan hastaların kontrollerden daha büyük bir RV boyutuna sahip olduğunu göstermiştir (114-115). Karaciğer transplantasyonu sonrası, hem portosistemik şant hem de pulmoner arter basıncının azalması RV boyutundaki azalmayı kısmen açıklayabilir (116). Bizde çalışmamızda sirotik hastalarda konvansiyonel yöntemlerin yanında 4B EF de sınırda düşüklük izledik. KCN sonrası anlamlı olarak RV EF de düzelmeye izledik. LV deki ne benzer şekilde subklinik fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan RV strain değerlerindeki nakil sonrası düzeldiğini çalışmamızda göstermiş olduk. Karaciğer transplantasyonunu takiben sağ ventrikül boyutlarının küçülmesi ve fonksiyonel parametrelerinin düzelmesinde altta yatan mekanizmayı ayırt etmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pulmoner dolaşımın, mikrosirkülasyon kaybının neden olduğu damar yatağında erken değişiklikleri önleyen düşük basınçlı ve yüksek kapasitanslı bir sistem olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, PAH teşhisi konan hastalarda erken dönemde asemptomatik olmalarından dolayı hastalıkta önemli ölçüde ilerleme görülür. Bu nedenle, teşhis açısından, önemli bir RV disfonksiyonu gelişmeden önce pulmoner vaskülatürdeki erken değişiklikleri teşhis etmek klinik olarak önemlidir. Bu nedenle bu hastalarda erken tanı için sadece ekokardiyografik sPAP ölçümlerinin kullanılması yanıltıcı olabilir. Belirlenmesi basit ve kolay bir ekokardiyografik parametre olan PAS'ın, PAH hastalarında daha kötü bir sağkalım ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (117). Ayrıca, PAS ile RV disfonksiyonu arasında bağımsız ve anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (118). PAS değerlendirmesinde altın standart yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. İnvaziv yöntemlere alternatif olarak EKO, BT ve MRG gibi noninvaziv yöntemlerde kullanılmaktadır. EKO, kullanım kolaylığı, düşük maliyeti, radyasyon ve kontrast gereksiniminin olmaması nedeniyle daha avantajlıdır (119-120). Greiner ve arkadaşları transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen sPAB değerlerinin sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen değerlerle iyi korelasyon gösterdiğini gözlemlemişlerdir (121).

Daha önce yapılmış olan araştırmalarda, PAH'ı olmayan sirotik hastaların sağlıklı kişilere göre daha yüksek PAS değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (122). Çalışmamızda PAS değerlerinin siroz grubunda kontrol grubuna kıyasla artmış olduğunu izledik.

Yapılan korelasyon ve regresyon analizlerinde Sağ ventrikül serbest duvar strain değerini ile 6 değerken arasında korelasyon izlendi. Bunlardan PAS, Yaş, Vena kava inferior çapının Sağ ventrikül serbest duvar değeriminin bağımsız bir prediktörü olduğu izlendi. Buna ek olarak siroz hastalarındaki, bir konvansiyonel ekokardiyografi parametresi olan PAS değerini yksekliliğinin KC nakil sonrası dönemde sağ ventrikül sistolik fonksiyonlardaki düzelmeyi ngrdrebileceği söylenbilir. Ancak bunun için invaziv hemodinamik tetkiklerle desteklenen daha yüksek volümlü ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak literatür araştırmalarımıza göre daha önce KCN hastalarında birçok konvansiyonal ekokardiyografi çalışması yapılmasına karşın 4B Ekokardiyografi ile prospektif bir takip çalışması yapılmamıştır. Çalışmamızda Sirotik hastalarda konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere ek olarak subklinik kardiyak disfonksiyonun göstergesi olan LV 4B strain değerlerinde bozulma nakil sonrası ise bu parametrelerde düzelmeyi gösterdik. Bu bulguların yanında nakil hastalarında önemli bir prognostik belirtec olan RV fonksiyonlarında çalışmamızda değerlendirdik. Sirozlu hastalarda 4B RV volümlerinde artış EF de anlamlı düşüklük izledik. Benzer şekilde bu değerler nakil sonrası 6. Ayda düzelme gösterdi. Yapılan korelasyon analizinde ekokardiyografi ile kolay ve hızlı bakılabilen PAS değerinin sağ venrikl fonksiyonlarındaki düzelmeyi ngerebileceğini tespit ettik. Çalışmamızın KCN hastalarında kardiyak fonksiyonlardaki değişimlerin değerlendirmesi ve sirotik kardiyomyopatinin reversibilitesini dökümante etmesi sebebiyle literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu alışma aynı zamanda sirozlu hastalarda RV değerlendirmesinin önemini vurgulamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmamızın en büyük kısıtlılığı küçük örneklem büyüklüğüdür; daha büyük popülasyonlarla yapılacak daha ileri alışmalar, 4B Ekokardiyografi kullanılarak KCN hastalarında kardiyak fonksiyonunun belirlenmesine yardımcı olacaktır. Ek olarak PAS'ı değerlendirmek için invaziv hemodinamik ölçümler gerekleştirmedik. Ayrıca hastalar 6 ay kadar takip edilmiş olup, daha uzun dönem takip ve sonuçlarının değerlendirilememesi çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarındandır.

KAYNAKLAR

1. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 7;21(41):11502-21.
2. Navarro-Vergara DI, Roldan-Valadez E, Cueto-Robledo G, Jurado-Hernandez MY. Portopulmonary Hypertension: Prevalence, Clinical and Hemodynamic Features. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100747.
3. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011;31:534–40
4. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2395–401
5. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61: 1–52.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):21731.
7. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ.* 2018 Jul 18;362:k2817.
8. Emmanuel A Tsochatzis, Jaime Bosch, Andrew K Burroughs, Liver cirrhosis, *The Lancet*, Volume 383, Issue 9930, 2014, Pages 1749-1761.
9. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S et al. Etiological distribution of chronic hepatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 1998; 9(2): 113-5.
10. Nalbantoglu I, Jain D. Cryptogenic cirrhosis: Old and new perspectives in the era of molecular and genomic medicine. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(6):389-94.
11. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21: 1238–47

12. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604–20.
13. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, Afeltra A, Sanyal AJ. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:539–49.
14. Schuppan D, Afdhal NH: Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
15. Berg T: Diagnostik bei erhöhten Leberwerten. *Der Gastroenterologe* 2009; 4: 557–72.
16. Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW: The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(27–28): 477–83.
17. Heidelbauch, Joel, and Michael Bruderly. "Cirrhosis and chronic liver failure: Part I Diagnosis and evaluation." (2006).
18. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-68.
19. Uygun, A., Sirozun Laboratuvar Tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2007. 3(16): p. 28-33.
20. Gine`s P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128
21. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2877.
22. Durand, François, and Dominique Valla. "Assessment of prognosis of cirrhosis." *Seminars in liver disease*. Vol. 28. No. 01. © Thieme Medical Publishers, 2008.
23. Asrani SK, Jennings LW, Kim WR, Kamath PS, Levitsky J, Nadim MK, Testa G, Leise MD, Trotter JF, Klintmalm G. MELD-GRAIL-Na: Glomerular Filtration Rate and Mortality on Liver-Transplant Waiting List. *Hepatology*. 2020 May;71(5):1766-1774.

24. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56: 1283–1290.
25. Møller, Søren, and Jens H. Henriksen. "Cirrhotic cardiomyopathy." *Journal of hepatology* 53.1 (2010): 179-190.
26. Ahmed SS, Howard M, ten Hove W, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac function in alcoholics with cirrhosis: absence of overt cardiomyopathy—myth or fact? *J Am Coll Cardiol* 1984;3:696–702.
27. Laffi G, Barletta G, Lavilla G, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in non alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:891–8.
28. Pagourelis ED, Sotiriou P, Papadopoulos CE, Cholongitas E, Giouleme O, Vassilikos V. Left ventricular myocardial mechanics in cirrhosis: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography* 2016;33:223-232.
29. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-1137.
30. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, Vilstrup H. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int* 2011; 31:534-540
31. Eimer MJ, Wright JM, Wang EC, Kulik L, Blei A, Flamm S, et al. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation. *Am J Cardiol* 2008;101:242-244.
32. Liu H, Lee SS. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology* 2005;42:1203-1205.
33. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321-1360
34. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and

- etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
35. Bilchik TR, Heyman S. Skeletal scintigraphy of pseudoosteomyelitis in Gaucher's disease. Two case reports and a review of the literature. *Clin Nucl Med* 1992; 17:279-282.
 36. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P et al. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24:861.
 37. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2013; 19(45):8252-7.
 38. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesh DB et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48: 196-203
 39. Krowka MJ, Edwards WD. A spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000;6:241-2
 40. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D34-41.
 41. Krowka MJ, Weisner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013; 59(2): 367-74.
 42. Chen H, Wang F, Xiao J, Qi X, Yang F, Wang L et al. Natural killer cell-mediated immune deficiency or compromise in patients with portopulmonary hypertension. *Arch Med Sci* 2014; 10(5): 1055-6.
 43. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(18): 5442-60.
 44. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8072-81.
 45. Machicao VI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 11-16

46. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288
47. Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Roca J, Navasa M, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange mechanism of orthodeoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40: 660-666
48. European Liver Transplant Registry. Data analysis booklet. Paris 2007.
49. O'Leary, Jacqueline G., Rita Lepe, and Gary L. Davis. "Indications for liver transplantation." *Gastroenterology* 134.6 (2008): 1764-1776.
50. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.
51. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surg Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 1996 Nov;2(6):426–30.
52. Postoperative care: immediate, in: Maddrey, Sorrell (eds.), *Transplantation of the Liver*, vol. 19, Appleton Lange, New York, NY, pp. 180–188
53. Sanchez-Bueno F, Robles R, Ramirez P et al. Hepatic artery complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8: 399–404
54. Badano LP, Gingham C, Easaw J, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(1):27-37.
55. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle—current state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):551-563.
56. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16(10):653-720

57. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73 (12):1463-1482
58. Vitarelli A, Terzano C. Do we have two hearts? new insights in right ventricular function supported by myocardial imaging echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2010;15(1):39-61
59. Naeije R, Brimiouille S, Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover conference series). *Pulm Circ*. 2014;4(3):395-406.
60. Agüero J, Ishikawa K, Hadri L, et al. Characterization of right ventricular remodeling and failure in a chronic pulmonary hypertension model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(8): H1204-H1215
61. Acierno LJ, Worrell LT. Inge Edler: ekokardiyografinin babası. *Clin Cardiol* 2002;25:197–9.
62. Gustafson A, Edler I, Dahlback O, Kaude J, Persson S. Ultrason kardiografi ile teşhis edilen sol atriyal miksoma. *Anjiyoloji* 1973;24:554–62.
63. Feigenbaum H. The evolution of echocardiography. *Circulation* 1996;93:1321–7.
64. Sharma A, Bertog S, Tholakanahalli V, Mbai M, Chandrashekar YS. 4D Intracardiac Echocardiography-Guided LA Appendage Closure Under Conscious Sedation: Initial Experience and Procedural Technique. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov 18:S1936-878X(20)30903-7.
65. Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol* 2015 Jul;12(7):426-40
66. Steeds RP. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. *Br J Radiol* 2011;84 Spec No 3(Spec Iss 3):237–45
67. Sahn DJ: Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12:1354–1365.
68. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, et al.: Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989, 64:66–75.

69. Sengupta PP, Khandheria BK, Narula J. Twist and untwist mechanics of the left ventricle. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Apr 3];4(3):315–24.
70. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000; *1*: 154–170
71. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hirama M, Yamagishi M. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol*. 1995; *26*: 217–223.
72. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, et al. Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):303-8.
73. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73
74. Somani PO, Contractor Q, Chaurasia AS, Rathi PM. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2014;66(6):649-55.
75. Hammami R, Boudabbous M, Jdidi J, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: is there any correlation between the stage of cardiac impairment and the severity of liver disease?. *Libyan J Med*. 2017;12(1):1283162.
76. Mor-Avi V, Lang RM. Is echocardiography reliable for monitoring the adverse cardiac effects of chemotherapy? *J Am Coll Cardiol* 2013; *61*:85–7.
77. Lorenzini C, Lamberti C, Aquilina M, Rocca A, Cortesi P, Corsi C. Reliability of left ventricular ejection fraction from three-dimensional echocardiography for cardiotoxicity onset detection in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1103–10.
78. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Amzulescu M, et al. Three-dimensional echocardiographic quantification of the left-heart chambers using an automated

adaptive analytics algorithm: multicentre validation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:47–58.

79. Maffessanti F, Patel AR, Patel MB, et al. Non-invasive assessment of the haemodynamic significance of coronary stenosis using fusion of cardiac computed tomography and 3D echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:670–80.
80. Jenkins C, Chan J, Bricknell K, Strudwick M, Marwick TH. Reproducibility of right ventricular volumes and ejection fraction using real-time three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac MRI. *Chest*. 2007; *131*: 1844–1851.
81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
82. Addetia K, Maffessanti F, Muraru D, et al. Morphologic analysis of the normal right ventricle using three-dimensional echocardiography-derived curvature indices. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31 (5):614-623.
83. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):41-51.
84. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol*. 2016;214:54-69
85. Nagata Y, Wu VC, Kado Y, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):e005384.
86. Lammers S, Scott D, Hunter K, Tan W, Shandas R, Stenmark KR. Mechanics and function of the pulmonary vasculature: implications for pulmonary vascular disease and right ventricular function. *Compr Physiol*. (2012) 2:295–319.

87. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* (2007) 132:1906–12.
88. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. (2013) 62:D4–12.
89. Hunter KS, Lammers SR, Shandas R. Pulmonary vascular stiffness: measurement, modeling, and implications in normal and hypertensive pulmonary circulations. *Compr Physiol*. (2011) 1:1413–35.
90. Turhan S, Tulunay C, Ozduman CM, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91 (9):3490-3
91. Ueti OM, Camargo EE, Ueti Ade A, Lima-Filho EC, Nogueira E. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002;88:244-8
92. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-21.
93. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, Herzog W et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004;66(8):8316
94. Gorgulu S, Eren M, Yildirim A, Ozer O, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Nurkalem Z, Bagirtan B, Tezel T (2003) A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness. *Anadolu Kardiyol Derg* 3:92–97.
95. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008;57:268–78.
96. Navasa, Miquel, et al. "Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis." *Hepatology* 17.3 (1993): 355-360.

97. Gadano, Adrian, et al. "Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects." *Hepatology* 22.2 (1995): 458-465.
98. Torregrosa, Mireia, et al. "Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation." *Journal of hepatology* 42.1 (2005): 68-74.
99. M. Merli, A. Calicchia, A. Ruffa, et al. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease *Eur J Intern Med*, 24 (2013), pp. 172-176
100. Jacob Alexander, Peeyush Mishra, Nutan Desai, Shekhar Ambadekar, Bharat Gal, Prabha Sawant Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario *J Gastroenterol Hepatol*, 22 (2007), pp. 395-399
101. A.Nazar, M. Guevara, M. Sitges, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction *J Hepatol*, 58 (2013), pp. 51-57
102. Moller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1101–8.
103. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Perez-Pena J, Lo Iacono O, et al. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 2008;85(12):1766–72.
104. Manas Kumar Behera, Surendra Nath Swain, Manoj Kumar Sahu, Gaurav Kumar Behera, Debakanta Mishra, Jimmy Narayan, Ayaskant Singh, Shobhit Agarwal, Pradeep Kumar Mallick, Fredric D. Gordon *International Journal of Hepatology*. 2021; 2021: 1¹
105. Leung DY, Ng AC. Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart Lung Circ*. 2010;19(3):161-74.
106. Yiu KH, Schouffoer AA, Marsan NA, Ninaber MK, Stolk J, Vlieland TV, Scherp-tong RW, Delgado V, Holman ER, Tse HF, Huizinga TW, Bax JJ, Schuerwegh AJ. Left ventricular dysfunction assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias. *Arthritis Rheum* 2011;63:3969–78,
107. Zhao CT, Yeung CK, Siu CW, Tam S, Chan J, Chen Y, Chan HH, Tse HF, Yiu KH. Relationship between parathyroid hormone and subclinical myocardial dys-

function in patients with severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:461–8.

108. Demirtaş İnci S, Sade LE, Altın C, Pirat B, Erken Pamukcu H, Yılmaz S, Müderrisoğlu H. Subclinical myocardial dysfunction in liver transplant candidates determined using speckle tracking imaging. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019 Dec;47(8):638-645.
109. Anish P G, Jayaprasad N, Madhavan S, George R. Echocardiographic abnormalities in patients with cirrhosis and relation to disease severity. *Heart India* 2019;7:26-30
110. Chen Y, Chan AC, Chan SC, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol.* 2016;67(2):140-6.
111. Kjaergaard J, Snyder EM, Hassager C, Oh JK, Johnson BD. Impact of preload and afterload on global and regional right ventricular function and pressure: a quantitative echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19: 515–21.
112. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31
113. Ortiz-Olvera NX, Castellanos-Pallares G, Gomez-Jimenez LM, Cabrera-Munoz ML, Mendez-Navarro J, Moran-Villota S, Dehesa-Violante M. Anatomical cardiac alterations in liver cirrhosis: an autopsy study. *Ann Hepatol* 2011;10:321–6
114. Karabulut A, İltumur K, Yalcin K, Toprak N. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. *Echocardiography* 2006;23:271–8.
115. Lo´pez-Candales A, Menendez FL, Shah SA, Friedrich A. Measures of right ventricular systolic function in end stage liver disease patients awaiting transplant. *Int J Cardiol* 2014;171:277–8.
116. Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–9

117. Agoston-Coldea L, Lupu S, Mocan T. Pulmonary artery stiffness by cardiac magnetic resonance imaging predicts major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2018;8(1):14447.
118. Stevens GR, Garcia-Alvarez A, Sahni S, Garcia MJ, Fuster V, Sanz J. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:378-387.
119. Bateman ED, Hurd S, Barnes P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–178.
120. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2016;17:1321–1360.
121. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e001103.
122. Öz A, Çınar T, Taş E, Çağan Efe S, Ayça B, Karabağ T. Assessment of pulmonary arterial stiffness in patients with cirrhosis: A prospective cohort study. *Echocardiography*. 2021 Jan;38(1):57-63.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İleri Ekokardiyografik Yöntemler ile Karaciğer Transplantasyon Hastalarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/59

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Jülide AKAYCAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input checked="" type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İleri Ekokardiyografik Yöntemler ile Karaciğer Transplantasyon Hastalarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/59

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.04.2022	4.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.03.2018	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	31.05.2022	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	ILAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/59	Tarih: 15.06.2022					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Saim YOLOĞLU					

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ (raportör)	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim-YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İleri Ekokardiyografik Yöntemler ile Karaciğer Transplantasyon Hastalarının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/59

Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet KODAL	Sivil Üye	Apartman Görevlisi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kuruldan da izin alınması gerekmektedir.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Salim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.