

Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients

Doç. Dr. Mehmet Timur Selçuk

Bu çalışmada, kalp yetersizliği ile karaciğer fonksiyon bozukluklarının arasındaki ilişki araştırılmış ve 323 kalp yetersizliği hastası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda santral venöz basınç (SVB) ve kardiyak indeks (Kİ) invaziv olarak ölçülmüştür. Karaciğer fonksiyonları aspartat ve alanin aminotransferaz (AST ve ALT), alkalen fosfataz (ALP), g-glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), direkt ve total bilirubin ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluklarının sık görüldüğü ve özellikle de direkt bilirubin, GGT ve LDH seviyelerinde belirgin artış olduğunu gösterilmiştir. Çoğu karaciğer fonksiyon parametresi SVB ile ilişkili bulunurken; sadece AST, ALT ve total bilirubin düzeyleri düşük kardiyak indeks ile ilişkili bulunmuştur. SVB ve Kİ, karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkileri bakımından birbiri ile ciddi yakın bir ilişkiye sahiptir. Sonuç olarak bu çalışmada GGT ve ALP değerlerinin ve özellikle de AST ve LDH değerlerinin, tüm nedenlere bağlı mortalitenin öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu öngörücülük özelliği SVB ve Kİ' den bağımsız değildir.

GİRİŞ

Kalp yetersizliği hastalarında kısa ve uzun dönem mortalite oranları halen yüksektir. Bu durum kısmen de olsa kalp yetersizliği hastalarında eşlik eden komorbid faktörlerin sık görülmesi ile ilişkilidir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk kalp yetersizliği hastalarında sık izlenen ve kötü prognoz ile ilişkili bir durumdur. Bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında ileri ve geri pompa yetersizliği ile karaciğer fonksiyon anomalilerinin arasındaki ilişki araştırılmıştır.

METOD

Hollanda Groningen Tıp Merkezi 'Üniversitesi' nde 1 Ocak 1989 tarihi ile 31 Aralık 2006 tarihleri arasında sağ kalp kateterizasyonu uygulanmış tüm hastalar analiz edilerek retrospektif chart review oluşturulmuştur. Her bir hasta için doğum tarihi, cinsiyet, kilo, boy değerleri, komorbid durumlar, medikal anamnez, serum kreatinin ve hemoglobin dahil laboratuvar analizleri, ilaç kullanım anamnezi belirlenmiştir. Kalp kateterizasyonu öncesi ve sonrası 6 aylık dönem içinde tüm hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplanmıştır. Kateterizasyon sırasında klinik kalp yetersizliği görülen tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

KALP KATETERİZASYONU

Kateterizasyon sırasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, kardiyak output (termofilüsyon, L/ min), santral venöz basıncın (SVB mmhg) göstergesi olarak sağ atrial basınç ölçülmüştür. Kardiyak indeks (Kİ), kardiyak outputun vücut yüzey alanına bölümü ile elde edilmiştir (L/ min/ m²). Vücut yüzey alanı $0.007184 \times \text{ağırlık}^{0.425} \times \text{length}^{0.725}$ olarak hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi boyun karesinin ağırlığa oranı olarak belirlenmiştir. Kardiyak kateterizasyon sırasında elde edilen değerler, hasta istirahat sırasında iken alınmıştır.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

Laboratuvar ölçümlerinin yapıldığı kan örnekleri, kateterizasyondan 3 gün önce alınmıştır. Karaciğer fonksiyon testleri olarak aminotransferase aspartat aminotransferaz (AST) (sınır değeri 40 u/ l), alanin aminotransferaz (ALT) (sınır değeri 30 u/ l), alkalen fosfataz (ALP) (sınır değeri 120 u/ l), gama glutamil transferaz (GGT) (sınır değeri 65u/ l), laktat dehidrogenaz (LDH) (sınır değeri 235 u/ l), direkt bilirubin (sınır değeri 5 mikromol/ l), total bilirubin (sınır değeri 26 mikromol/ l) olarak belirlenmiştir. Normal değerlerin üzerindeki değerler anormal değer olarak kabul edilmiştir. İlaça bağlı olası karaciğer yetmezliğini belirlemek amacı ile ALT değeri normalin 3 katından fazla olan ya da kolestatik profili olan (ALP değeri normalin 2 katından yüksek veya ALT/ ALP oranı 2 nin üzerinde) ya da miks profil gösteren (ALP ve ALT değerinin yüksek olduğu) hastalarda, hastaların kullandığı ilaçlar araştırılmıştır. Ek olarak, normal değer 5 kat ve üzerinde bozuk karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar da ayrıca tespit edilmiştir. Olası hepatotoksik ilaç kullanımı olan, ilaç kötüye kullanımı anamnezi olan, hepatit anamnezi olan ve kateterizasyondan önceki 3 gün içerisinde kan tahlili yapılmamış olan hastalar dışlandıktan sonra 323 kalp yetersizliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

MORTALİTE BİLGİLERİ

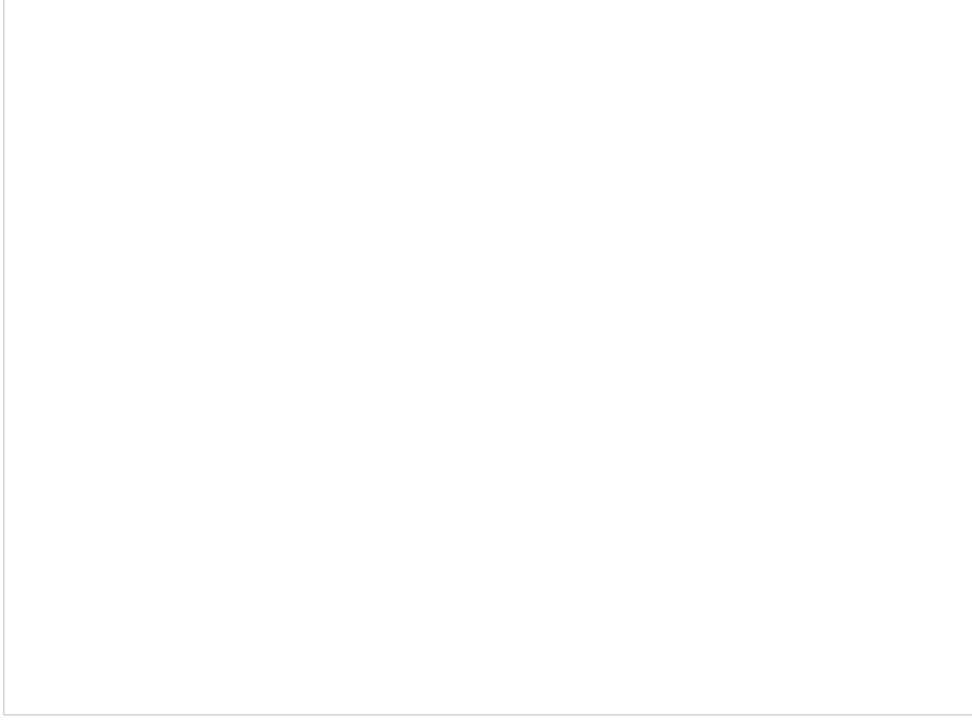
Groningren Tıp Fakültesi' ndeki hasta kayıt bilgileri takip edilerek hastaların sörvi durumu tespit edilmiştir. İzlem, sağ kalp kateterizasyonundan hemen sonra başlamıştır. Sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı ölüm kabul edilmiştir. Kardiyak indeks 2.5' in altı ve üstü değerler olarak, santral venöz basınç ise 8 mmhg' nin altı ve üstü değerler olarak değerlendirilmiştir. Buna bağlı olarak hastalar hemodinamik olarak 4 farklı alt gruba ayrılmıştır:

1. Normal/ yüksek kardiyak indekse sahip (> 2.5) ve düşük/ normal santral venöz basınca sahip(< 8mmhg) hastalar
2. Yüksek/ normal kardiyak indeks (> 2.5) ve yüksek santral venöz basınç (> 8mmhg) grubu
3. Düşük kardiyak indeks(< 2.5) ve yüksek santral venöz basınç (> 8mmhg) grubu
4. Düşük kardiyak indeks(< 2.5) ve düşük/ normal santral venöz basınç (< 8mmhg) grubu

SONUÇLAR

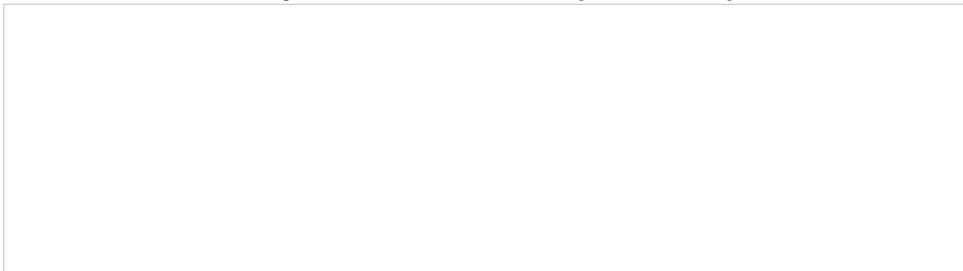
Hastaların bazal karakteristikleri Tablo 1' de verilmiştir. Yaş 53 ± 15 ve hastaların %60' ı erkek olarak bulunmuştur. Direkt bilirubin (%62) ve LDH (%65) değerleri bu kalp yetersizliği kohortlarında genelde anormal olarak saptanmıştır. Aksine AST(%18) ve ALT (%43) değerlerinin anormallikleri daha az oranda izlenmiştir (Figür 1). Karaciğer fonksiyon testleri

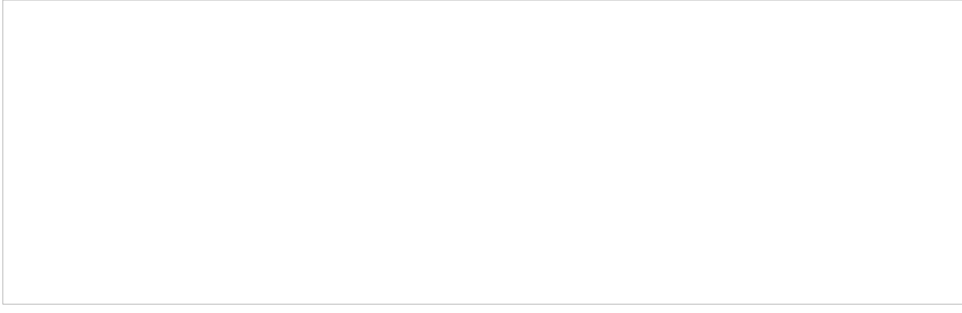
açısından bu 4 altgrup arasında belirgin farklılıklar izlenmiştir. Genel olarak daha düşük kardiyak indekse sahip hastalarda karaciğer fonksiyonları daha bozuk bulunmuştur. Buna rağmen, kardiyak indeks ile paralel ama daha az ciddiyette olmak üzere, santral venöz basıncı yüksek olup da kardiyak indeksi daha iyi olan hastalarda da karaciğer fonksiyonlarında bozukluk izlenmiştir. Yüksek santral venöz basınçlı ve düşük kardiyak indeksli hastalarda ise çoğu karaciğer fonksiyon testleri en yüksek oranda bozuk olduğu saptanmıştır.



KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE HEMODİNAMİK PARAMETRELER

Tablo 2' de kardiyak indeks ve santral venöz basıncın yaşa, cinsiyete ve tüm karaciğer fonksiyon parametrelerine göre yeniden düzenlenmiş lineer regresyon analizleri verilmiştir. Tüm karaciğer fonksiyon testleri santral venöz basınçla ciddi oranda doğru, kardiyak indeks ile ciddi oranda ters orantı göstermiştir. SVB ve Kİ' yı karşılaştırdığımızda, tüm karaciğer fonksiyon testlerinin SVB ile ilişkisi Kİ ile ilişkisine göre daha kuvvetli bulunmuştur. SVB ve Kİ ile total bilirubin, AST ve ALT arasında önemli; total bilirubin, LDH ve GGT arasında ise önemsiz bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 3). Figür 2' de SVB ve Kİ' nin yüksek ve düşük değerlerine göre anormal karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırılması gösterilmiştir. Çoğu karaciğer fonksiyon testi SVB arttıkça ve Kİ azaldıkça yükselme göstermiştir. AST ve ALT özellikle Kİ düştükçe, GGT ise özellikle SVB arttıkça yükselmiştir. Bilirubin değerleri hem SVB yükseldikçe hem de Kİ düştükçe artmıştır. Çok değişkenli analizlerde de SVB' nin çoğu karaciğer fonksiyon testi ile önemli derecede ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 3). Aksine, Kİ sadece AST, ALT ve total bilirubin değerleri ile önemli oranda ilişkili bulunmuştur.





KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ VE PROGNOZ

Medyan 7.9 yıllık izlemde (4.1- 11.8), 112 hasta ölmüştür (%36). Tablo 4' de her bir karaciğer fonksiyon testi ile prognoz arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tek değişkenli analizde GGT, AST ,ALP ve LDH tüm nedenlere bağlı mortaliteyi göstermede önemli birer parametre olduğu görülmüştür. İlave olarak, hem SVB hem de Kİ prognozu belirlemede önemli bulunmuştur. Noninvasif kovariantlara göre düzenleme yapıldığında AST ve LDH bozuk sürvi ile ilişkili bulunmuş, ALT ise ilişkili bulunmamıştır. Fakat, hemodinamik parametrelere göre düzenleme yapıldığında (SVB ve Kİ), hiçbir karaciğer fonksiyon testi bozulmuş sürvi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durumun nedeni olarak hem SVB' nin hem de Kİ' nın dahil edilmesi gösterilmiştir.



TARTIŞMA

Bu çalışma, kalp yetersizliği hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluklarının sık görüldüğünü ve özellikle de direkt bilirubin, GGT ve LDH seviyelerinde belirgin artış olduğunu göstermiştir. Çoğu karaciğer fonksiyon parametresi SVB ile ilişkili bulunurken; sadece AST, ALT ve total bilirubin düzeyleri düşük kardiyak indeks ile ilişkili bulunmuştur. SVB ve Kİ, karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkileri bakımından birbiri ile ciddi yakın bir ilişkiye sahiptir. Sonuç olarak bu çalışmada GGT ve ALP değerlerinin ve özellikle de AST ve LDH değerlerinin, tüm nedenlere bağlı mortalitenin öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu öngörücülük özelliği SVB ve Kİ' den bağımsız değildir.

KALP YETMEZLİĞİNDE KARACİĞER FONKSİYON ANORMALLİKLERİNİN SIKLIĞI VE PATOFİZYOLOJİSİ

Kalp yetersizliğinde gözlenen karaciğer fonksiyon anomallikleri öteden beri bilinen birşeydir. Bu çalışmada, karaciğer fonksiyon bozukluğunun, bozukluğun tipine ve tanımına göre %15 ile %65 arasında değişen bir prevalansa sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, Lau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde AST, ALT, GGT ve bilirubin değerlerinde anormal yüzdesel değişimler saptanmıştır. Yine bu çalışmada CHARM çalışmasına benzer şekilde ALP değerlerinde anormallikler saptanmıştır. Ancak diğer karaciğer fonksiyon testlerinde, CHARM' a nazaran daha yüksek oranda anormal değerler izlenmiştir. Kalp yetersizliğinde gözlenen karaciğer fonksiyon bozukluğu, ya santral venöz

konjesyona sekonder hepatik konjesyona ya da düşük kardiyak outputa sekonder hipoksik hepatik hasara bağlanmaktadır. Ayrıca hepatik venöz konjesyona bağlı hepatik lobullerde santral nekroz izlenmektedir. İlginç olarak, düşük hepatik perfüzyon daha az önemli gibi görülmektedir. Çünkü hepatik kan akımı azaldığında karaciğerin perfüzyonunun %70' i portal sistemden, %30' u hepatik arterden sağlanır. Bir başka olası mekanizma ise genellikle kalp yetersizliği hastalarında malnütrasyon görülmesi ve buna bağlı karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozu gelişimidir. Bu çalışmada, gerek konjesyonun gerekse azalmış perfüzyonun karaciğer hasarlanması üzerine etkisi daha derin incelenmiştir. Geçmişte, kalp yetersizliği hastalarında artmış AST ve ALT değerleri düşük perfüzyona bağlanmışken, artmış bilirubin, LDH düzeyi ve azalmış ALT/ ALP oranı ise kalp yetersizliğinde gözlenen artmış venöz konjesyona sekonder gelişen kolestatik karaciğer hasarına bağlanmıştır. Kubo ve arkadaşları, kalp yetersizliğinin ciddiyeti artıkcı karaciğer fonksiyon bozukluğu görülme ihtimalinin arttığını göstermiştir. Bu durum artmış SVB' ye ve azalmış KI' ya paralel bir durumdur. Fakat bunu kanıtlayan çok değişkenli analizler yapılmamıştır. Sunulan bu çalışmada yapılan tek değişkenli analizlerde, daha önceki çalışmaların bulgularına paralel bulgular elde edilmiş ve SVB ile karaciğer fonksiyon testleri arasında orta dereceli, KI ile ise daha düşük dereceli ilişki varlığı gösterilmiştir. Ama bu kabul görmüş kavramı destekleyen daha başka bilgilerin mevcut olmaması ilginçtir. Sunulan bu çalışmada SVB ve KI ile karaciğer fonksiyon testleri arasında önemli ilişkiler gösterilmiştir. Temel olarak ALT ve AST hariç diğer tüm karaciğer fonksiyon parametreleri SVB arttıkça ve KI azaldıkça artış göstermiştir. Hem AST hem de ALT, sadece kardiyak indeksin düşük olduğu vakalarda artmıştır. Bu anormallikler sıklıkla beraber bir arada bulunduğu için, kalp yetersizliğinde izlenen karaciğer fonksiyon testleri bozukluklarının patofizyolojisinde, hem düşük perfüzyonun hem de santral konjesyonun beraber rol aldığı hipotezi desteklenmektedir. Shinagawa ve arkadaşları tarafından 183 akut kalp yetersizliği hastasında yapılan bir çalışmada, bu çalışmaya benzer şekilde konjesyonla beraber seyreden düşük perfüzyonun total bilirubin düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak diğer karaciğer fonksiyon testleri hakkında bilgi yoktur. Lau ve arkadaşlarının gösterdiği gibi, özellikle GGT ve bilirubin düzeyleri SVB ile beraber artmaktadır. Lau ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, yeni sunulan bu çalışmayla beraber değerlendirildiğinde; GGT, ALP, LDH ve total bilirubin düzeylerindeki artış hem düşük perfüzyona hem de artmış konjesyona bağlanırken, AST ve ALT artışı esas olarak düşük perfüzyona bağlanabilir. Yani, düşük karaciğer perfüzyonu temel olarak hepatosit hasarına neden olurken (AST ve ALT artışı), santral venöz basınç yüksekliği kolestatik karaciğer hasarına neden olmaktadır (bilirubin, ALP, GGT artışı). Ek olarak, sunulan bu çalışma ışığında anormal değerlere bakarak ya da diğer fonksiyon testlerini kombine ederek farklı hemodinamik parametrelere sahip hastalar tespit edilebilir (Tablo 5).

PROGNOZ

Kalp yetersizliğinde karaciğer fonksiyon testlerinin prognostik önemi birkaç çalışmada gösterilmiştir. Batin ve arkadaşları, tek tek saptanan anormal karaciğer fonksiyon testlerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna bilirubin ve AST de dahildir. İlave olarak Shinagawa, total bilirubin artışının önemini vurgulamıştır. Ancak direkt bilirubin, GGT ve ALP değerleri de kardiyak olaylarla ilişkilidir. Allen ve arkadaşları, bilirubinin bağımsız prognostik önemini CHARM çalışma popülasyonunda göstermiştir.

Yeni sunulan bu çalışmada ise bilirubin ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Aksine, tek değişkenli analizlerde AST, LDH, GGT, ALP değerleri artmış mortalite ile ilişkilidir. Diğer bazı noninvaziv değişkenlere göre yapılan değerlendirmelerde bile AST ve LDH halen önemli bir prognostik faktör olarak varlığını sürdürmektedir. İlginç olarak, SVB ve KI' ya göre yeniden değerlendirmeler yapıldığında, anormal karaciğer fonksiyon testlerinin hiçbirisi azalmış sürvi ile ilişkili bulunmamıştır. Buna göre karaciğer fonksiyon anomalilerinin ciddiyeti, karaciğer fonksiyon testinin tipine ve SVB ve KI' nin göreceli katkısına bağlı olduğu söylenebilir. Bu anomalilerin prognostik önemi, altta yatan sekonder hepatik hastalıktan ziyade hastalığın mevcut kötü hemodinamik durumuyla ilgilidir.

SINIRLANDIRMALAR

Bu çalışma seçilmiş hasta popülasyonunun kullanıldığı retrospektif bir çalışmadır ve 1990' ların başında seçilen hastalar dahil edilmiştir. Son zamanlarda kalp yetersizliği tedavisinde bulunan yeni tedavi modaliteleri gözönüne alındığında, bu çalışmadaki kalp yetersizliği popülasyonu günümüz kalp yetersizliği hastalarıyla karşılaştırıldığında daha fazla karaciğer fonksiyon bozukluğu prevalansına sahip olabilir. Bu çalışmada, sınırlı sayıda hasta üzerinde çok sayıda karşılaştırma yapılmış ve bu durum önemli ilişki bulma ihtimalini de arttırmıştır. Bu nedenle bu çalışmanın bulguları ileride başka çalışmalarla teyit edilmelidir. Ek olarak, karaciğer fonksiyon anormalliklerindeki değişiklikler değerlendirilmemiş ve bu anormalliklerin geçici olup olmadığı ortaya konmamıştır. Nörohumoral aktivasyon değerlendirilmesi, triküspit kapağın eko ile değerlendirilmesi ya da hepatik kan akım miktarı gibi parametrelerin hiçbirine bakılmamıştır. Halbuki bu parametreler de sonuçları etkileyebilir. Çalışmanın analizlerinde hepatotoksik ilaç kullanan hastalar dışlanmaya çalışılmış ama asetaminofen gibi " over-the-counter" ilaçların kullanılıp kullanılmadığı değerlendirilememiştir. Sonuç olarak bu kalp çalışmasında karaciğer anormalliğine yol açan hemokromozitosis gibi diğer etkenler değerlendirilmemiştir. Çünkü ferritin ölçümü rutin olarak yapılmamış ve bu nedenle analizlere dahil edilmemiştir.

SONUÇ

Kalp yetersizliği hastalarında karaciğer fonksiyon anomalileri sık görülür. Bu anomalilerin gelişmesinde en güçlü etkiye sahip olan artmış santral venöz basınçtır. KI ile SVB arasındaki etkileşime rağmen, sadece AST, ALT ve total bilirubin hem SVB hem de KI' den etkilenmiştir. Halbuki GGT ve total bilirubin, KI normal iken SVB ile ilişkili en belirgin parametrelerdir. Sonuç olarak, yüksek santral venöz basınç ve azalmış kardiyak indeks varlığı kalp yetersizliği hastalarında izlenen karaciğer fonksiyon testi bozukluklarının prognostik önemini anlamayı zorlaştırmakta ve bu hastalarda sadece kötü hemodinamik durumun varlığını yansıtmaktadır.