T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU

SİROZLU HASTALARDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNİ BELİRLEYEN FAKTÖRLER- OTONOM DİSFONKSİYONUN ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yıldız ORTABURUN

EDİRNE-2015

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük pay sahibi olan çok değerli tez yöneticim Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. A.Muzaffer DEMİR'e ve tezin tüm aşamalarındaki katkılarından ötürü Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, Uz. Dr. Ayten ÜSTÜNDAĞ'a, Dr. Mehmet BAYSAL'a Kardiyoloji Anabilim Dalı'ındaki hocalarım ve tüm çalışanlarına en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

SİROZ **3**

OTONOM SİNİR SİSTEMİ **18**

SİROZDA OTONOM NÖROPATİ **19**

SİROZDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ **22**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **23**

BULGULAR **25**

TARTIŞMA **43**

SONUÇLAR **49**

ÖZET **51**

SUMMARY **53**

KAYNAKLAR **55**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

EKG **:** Elektrokardiyogram

KKH **:** Kronik karaciğer hastalığı

Maks **:** Maksimum

Med **:** Medium

MELD **:** Model For End -Stage Liver Disease (Son dönem karaciğer hastalığı modeli)

Min **:** Minimum

OD **:** Otonom disfonksiyon

SAAG **:** Serum- asit albumin gradiyenti

SF- 36 **:** 36 maddelik kısa form

SS **:** Standart sapma

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, kronik karaciğer hasarını takip eden geri dönüşümsüz rejeneratif nodüllerin oluşumu ile karaterize karaciğer parankiminin aşırı fibrozisidir. Karaciğer sirozunda azalmış periferal vasküler direnç ve periferik arteriyel vazodilatasyon nedeniyle kan volümü azalmakta ve yetersiz arteriyel doluma sebep olmaktadır. Sempatik aktivite, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, vasopressin ve endotelin sistem artışı gibi çeşitli nörohumoral yolakların aktivasyonuyla ödem ve asit gelişmektedir. Karaciğer sirozunda görülen splanknik arteriyel vazodilatasyon, artmış kardiak output ve kalp atım hızı; azalmış sistemik arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans nedeniyle hiperdinamik sirkülasyona sebep olmaktadır. Dolaşan kan volümü splanknik yatakta göllenmekte ve santral ve arteriyel efektif kan volümünün azalmasına veya hipovolemiye sebep olmaktadır. Bu durum volüm ve baroreseptörlerin uyarılmasına ve sempatik sinir sistemi gibi potent vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonuna sebep olmaktadır (1).

Kronik karaciğer hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu görülmektedir (2). Sirozdaki otonomik nöropatinin patogenezi; tam olarak bilinmemekltedir. Karaciğer sirozundaki otonomik nöropati, standart otonomik fonksiyon testlerine göre başlıca baskın olarak vagal bozulma ile ilişkilidir (3). Karaciğer sirozunda parasempatik innervasyonun bozulması; solunum periyodlarında (inspirasyon ve ekspirasyon) kalp hızının azalması ve istirahatte kalp hızının artması şeklinde değişikliğe yol açmaktadır. Bununla birlikte, sempatik innervasyon, sırtüstü yatış pozisyonundan ayağa kalkış pozisyonuna geçildiği zaman kan basıncında azalmaya yol açmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, morbidite ve mortalitenin otonom disfonksiyonu olan kronik karaciğer hastalarında artmakta

olduğu bulunmuştur. Otonom disfonksiyonun tanınması, araştırılması ve yönetilmesi bu şekilde tanımlanan bütün hastalarda önemlidir (2,4).

Çalışmamızın amacı; sirozlu hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirleyen faktörlerin tespit edilmesi ve otonom disfonksiyonun bu konudaki etkisinin belirlenmesidir. Dizayn ettiğimiz bu çalışmada; Ewing Clarke tarafından bulunan kardiyovasküler refleks testler kullanılarak otonom nöropatinin varlığı tespit edilecektir. Bunlar; postural değişiklik, derin nefes alma, valsalva manevrası sırasında kan basıncı değişikliği ve kalp hızının nicel ölçümleri şeklindedir (3-5). Medical Outcomes Study: 36 -Item Short Form Survey Instrument (36 maddelik kısa form : SF- 36) anketi kullanılarak sirozun hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri saptanmaya çalışılacaktır (5).

GENEL BİLGİLER

SİROZ

Siroz Tanımı

Karaciğer sirozu, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenarasyon (yenilenme) nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize kronik ve diffuz bir karaciğer hastalığıdır. Fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodülleri sirozun başlıca unsurlarıdır. Kronik ilerleyici bir hastalık olup klinikle hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreder (6-10).

Etyolojisi

Dekompansayon oluşana kadar siroz hastaları asemptomatik olduğundan genel populasyonda sirozun gerçek insidans ve prevalansının belirlenmesi güçtür. Kronik karaciğer hastalığı (siroz) için dünya genelinde prevalans ortalama 100000 hastada 100 kişi olarak kabul edilmektedir (7,9).

Her kronik karaciğer hastalığı siroza yol açabilir. Ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle hepatit B virüsu, hepatit C virüsu ve hepatit D virüsu önemli rol oynamaktadır. Batı ülkelerinde ise sirozun en sık nedenleri Kronik hepatit C ve Alkolik karaciğer hastalığı olup, bunları Nonalkolik karaciğer yağlanması ve Kronik hepatit B izler (7,9). Sirozun diğer sık nedenleri arasında primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmun hepatit gibi kolestatik ve otoimmun karaciğer hastalıkları ile hemakromatozi, wilson hastalığı, alfa 1 antitripsin eksikliği gibi metabolik hastalıklar rol oynar (Tablo 1).

Tablo 1 . Siroz nedenleri (7,9)

Alkolizm
Kronik viral hepatit
Hepatit B
Hepatit C
Otoimmun hepatit
Nonalkolik steatohepatit
Bilier siroz
Primer biliyer siroz
Primer sklerozan kolanjit
Otoimmün kolanjiopati
Kardiyak siroz
Kalıtsal metabolik karaciğer hastalığı
Hemokromatozis
Wilson hastalığı
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Kistik fibrozis
Kriptojenik siroz

Patogenez

Karaciğer fibrozis ve sirozunun anahtar patogenik özelliği hepatik steallit hücrelerin (perisinüzoidal ya da İto hücrelerinin) aktivasyonudur (9,11). Disse aralığında kollajen birikimi sinüzoidal lümeni daraltır. Sinüzoidal lümen ile hepatositler arasındaki mesafeyi artırır. Kollajenin fibrotik dokuya dönüşümü ve hepatositlerin rejenerasyonu da vasküler sistemin yapısını bozar. Rejenerasyon nodülleri, granülomlar ve portal inflamasyon vasküler yatağa bası yaparak hepatik direncin artmasına neden olur (11,12).

Disse aralığında bulunan stellat hücreleri normalde otokrin ve parakrin görevleri ile hepatik mikrosirkülasyonda rol alırken karaciğer hasarı geliştiğinde yapısal değişikliğe uğrayarak myofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek kolajen sentezleme ve kontraksiyon özelliklerine sahip olarak ekstraselüler matriks ve kolajen depolanmasında rol oynar (11-13).

Karaciğer fibrozisi, ekstraselüler matriksin niceliği ve komponentlerindeki major değişiklikler ile ilişkilidir. İleri evrelerde karaciğer, normal karaciğere göre 6 kat daha fazla kollajen, fibronektin, elastin, laminin, hyaluronan ve proteoglikanlar içermektedir.

Karaciğer fibrozu bütün kişilerde aynı oranda meydana gelmemektedir. Hepatit B ve C'si olan bazı hastalarda fibrozis stabil kalabilmektedir. Bazı faktörler fibrozisin ilerlemesini etkilemektedir. Fibrozis, özellikle 50 yaş üstü yaşlı kişilerde ve erkeklerde kadınlardan daha hızlı meydana gelmektedir. İmmunsuprese ilaç kullanımı veya Human immunodeficiency

virus ile koenfeksiyon gibi immun sistemi bozan durumların fibrozisi hızlandırdığı görülmüştür. Aşırı alkol tüketimi, fibrozis ve sirozun kötüye gidişi ile kuvvetle ilişkilidir. Ayrıca, çalışmalar steatoz(yağlı karaciğer) ve insülin rezistansının, daha hızlı ilerleyen ciddi fibrozisle ilişkili olduğunu göstermiştir (14).

Morfolojik Özellikler

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskobik görüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 morfolojik tip tanımlanır.

1. Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, 1 cm den büyük ve bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu gruba girer.

2. Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Zamanla makronodüler veya miks tiple sonuçlanır. Alkolik siroz bu gruba girer.

3. Karışık siroz: Sirotik karaciğerlerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler tipin özellikleri birlikte gözlenir (9-14)

Görüntüleme

Ultrasografi: Her yerde uygulanabilen ucuz ve non-invazif olması nedeni ile ilk seçenek olarak tercih olarak tercih edilir. Ultrasonografi ile; karaciğerin kontürlerinde düzensizlik, sol lob lateral segmentinin büyümesi, sağ lobun (özellikle anterior segment) atrofisi, kaudal lob hipertrofisi, parankim ekosunda kabalaşma ve heterojenite , portal venöz damar sisteminde genişleme, splenomegali ve asit görülür.

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme: Ultrasografide saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir. Orta-ileri evre fibrozis manyetik rezonans görüntüleme ile gösterebilir. Fibröz septalar fibrozise eşlik eden inflamasyon sebebiyle yağ baskılı T2 ve postkontrast T1 incelemede hiperintens izlenir. Sirozun erken safhalarında hastalığı tanımlamada magnetik rezonans görüntüleme yeterli olmayıp, biopsi tanıyı doğrulamak için seçilecek yöntemdir (8).

Klinik Bulgular

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Etyolojisi ne olursa olsun sirozunun klinik bulguları hemen hemen aynıdır. Başlangıç evresinde hiçbir bulgu olmayabilir, ancak morfolojik ve fonksiyonel bozukluk ilerledikçe hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyona bağlı bulgular ortaya çıkar. Siroz geliştikten sonra etiyoloji ne olursa olsun herhangi bir sirozu klinik ve histolojik olarak birbirinden ayırmak zordur.

Sirozun doğal gidişi kompanse siroz olarak adlandırılan bir başlangıç dönemi ve bunu takip eden portal hipertansiyon yada karaciğer yetersizliği gibi komplikasyonların ortaya çıktığı dekompanse siroz olarak adlandırılan hızlı progresyon dönemi ile karakterizedir.

Kompanse siroz: Bu evrede siroz çoğunlukla asemptomatiktir. Kronik karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için karaciğer biopsisi yapıldığında ya da diğer nedenlerle yapılan rutin fizik muayene, biyokimyasal testler ve görüntülemeler sırasında tesadüfen tanı alır. Kompanse sirozu olan hastaların %40 ında özefagus varisi vardır. Kanama yapmayan asemtomatik özefagus varisleri, dekompansasyon işareti değildir (15).

Dekompanse siroz: Bu evrede dekompansasyon işaretleri olan asit, varis kanaması, sarılık, hepatik ensefalopati görülür. Dekompansasyonun en sık rastlanan bulgusu olan asit, dekompanse sirozlu hastaların %80'inde görülür. Dekompansasyon için geçen ortalama süre yaklaşık 6 yıldır (15).

Etyolojiye özgü bulgular dışında karaciğer sirozunun kliniği başlıca iki olaya; hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyona bağlıdır.

Assit: Genellikle tedricen ortaya çıkabileceği gibi özellikle ateş, hepatik ven trombozu ya da hepatoselüler karsinom gelişimi gibi predispoze edici durumlarda birden ortaya çıkabilir. Assitin yol açtığı intraabdominal basınç artışı umbilikal, inguinal ya da abdominal insizyonlar boyunca herni gelişimini kolaylaştırır. Sirotik hastaların yaklaşık %6'sında plevral sıvı görülmekte, sıklıkla sağ tarafta ortaya çıkmaktadır.

Fetor hepatikus: Metil merkaptan'dan kaynaklanan ve hastanın nefesinde hissedilen bu koku çürümüş meyva kokusuna benzetilir. Ağır karaciğer yetersizliğinin işaretidir.

Flapping tremor: Dorsofleksiyondaki elin bırakılınca düşüp tekrar aynı pozisyona

gelmesidir. Kuşların kanat çırpması şeklinde de tarif edilmektedir. Flapping tremor hepatik prekomaya özgü olmayıp üremi, solunum yetersizliği ya da ağır kalp yetersizliğinde de görülebilir.

Splenomegali, karında venöz kollateraller: Portal hipertansiyonun sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Özofagus varis kanaması: Özofagus varisli hastaların %65'i tanıdan sonraki iki yıl içinde kanamamaktadır; ancak hastaların yarısı ilk kanamada ölmektedirler.

Sarılık: Karaciğer sirozlu olgularda ortaya çıkan sarılık karaciğer hücre yetersizliğinin sonucu olup kötü bir prognoza işaret eder. Sarılık, hepatik hücre yıkımının rejenerasyondan fazla olduğuna işaret eder.

Ateş: Dekompanse sirozlu hastaların yaklaşık üçte birinde genellikle 38 dereceyi aşmayan ateş görülür. Sürekli hafif ateş, gram negatif bakteriyemi, devam eden hepatik hücre nekrozu veya gelişen hepatosellüler karsinom nedeniyle olabilir.

Arteryel spider: Sıklıkla boyun, yüz, önkol ve el sırtı gibi vena cava süperiorun drene ettiği bölgelerde görülür. bir merkez arteriyol ve çevreye doğru yayılan dallarından oluşur. Oluşumunda hepatik hasar sonucu östrojenin yıkımındaki yetersizlik suçlanmaktadır.

Palmar Eritem: Elin hipotenar ve tenar bölgelerinde ve parmaklarda görülen yamalı tarzdaki eritemdir.

Jinekomasti, Parotis büyümesi, Dupuytren kontraktürü: Daha ziyade alkolik sirozlu hastalarda görülmektedir. alkolik sirozda diğer sirozlara göre daha sıktır ve östrojen yıkımındaki yetersizlikle ilişkilidir. Ancak sirotik hastalarda görülen jinekomastinin en sık nedeni spironolakton tedavisidir.

Çomak parmak ve hipertrofik osteoartropati: Özellikle primer biliyer siroz olgularında ortaya çıkmaktadır.

Halsizlik, yorgunluk, adele erimesi ve kilo kaybı bulunabilir. Spontan çürükler ve burun kanaması, protrombin (PT) zamanının uzadığını gösterir (16,17).

Prognoz

Sirozda en sık kullanılan iki skorlama sistemi:

Sirozlu hastaların prognozunu belirlemede Child- Pugh-Turcotte ve MELD skorlama sistemi kullanılmaktadır. Child- Pugh-Turcotte sınıflamasına göre; Child A: 5-6 puan, Child B: 7-9 puan, Child C: 10-15 puandır. Mortalite oranı Child A sınıfındaki sirozlarda %10, Child B de %30, Child C de %75 dir (Tablo 2).

Tablo 2. Child – Pugh- Turcotte Skorlaması

Klinik Değişkenler	**1 Puan**	**2 Puan**	**3 Puan**
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albumin (gr/dl)	>3,5	3,5-2,8	<2,8
PT Uzaması	< 4 sn	4-6 sn	>6 sn

PT: Protrombin zamanı.

MELD (Model For End -Stage Liver Disease) Skoru

(0,957 x Logaritma(kreatinin mg/dl) + 0,378 x Logaritma(bilirubin mg/dl) + 1,12 x Logaritma(INR)+0,643) x10

MELD, son dönem karaciğer hastalığı modelidir. 12 yaş ve daha üzeri yaş grubunda karaciğer transplant hastaları için kullanılır (18).

Komplikasyonlar

Siroz hastalarında hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür. Bunların başlıcaları, portal hipertansiyon ve onun sonucu olarak splenomegali, asit, hepatik ensefaolopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom ve hepatoselüler karsinomdur (Tablo 3).

Tablo 3. Karaciğer sirozu komplikasyonları (8)

1. Portal hipertansiyon
2. Assit ve spontan assit enfeksiyonlar (Spontan bakteriyel peritonit ve benzerleri)
3. Hepatik ensefalopati
4. Hepatoselüler karsinoma
5. Karaciğer yetmezliği
6. Hepatorenal sendrom
7. Hepatopulmoner sendrom
8. Hipersplenizm
9. Enfeksiyonlar
10. Hematolojik bozukluklar
11. Endokrin bozukluklar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

Portal Hipertansiyon

Karaciğer iki ayrı damar sisteminden (vena porta, hepatik arter) kan alan nadir bir organdır. Portal ven, superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle oluşur. Portal ven karaciğere gelen kanın %75'ini (1000-1200ml/dk) , oksijen ihtiyacının ise yarısını karşılar. Hepatik arterle ise yaklaşık 400 ml/dk kan karaciğere gelir. Portal ven sistemindeki basınc direkt ölçümlerde 5-10 mmHg arasında değişir, ortalama 7 mmHg'dır. Karaciğerin venoz drenajı, diyafragmanın hemen altında vena cava inferiora katılan hepatik venlerle sağlanır (19-21).

Portal hipertansiyon; portal basıncın 12 mmHg üzerine çıkması ya da vena porta-hepatik ven basınç gradientinin 5 mmHg üzerine çıkması şeklinde tanımlanabilir. Gradient 10-12 mmHg üzerine çıkarsa özofageal varisler gibi klinik olarak aşikar bulgular ortaya çıkar.

Sirozda portal hipertansiyon; portal akıma olan rezistans ve portal venöz sisteme gelen kan akımı artışı sonucu gelişir.

Artmış intrahepatik vasküler rezistans portal akıma olan rezistansın sebebidir. İntrahepatik vasküler rezistansı başlatan mekanizma ise sinuzoidal fibrozis ve rejeneratif nodüllerin basısı gibi sabit komponentler ve hemodinamik vazoaktif faktörlerin oluşturduğu fonksiyonel komponentlerin bileşimiyle oluşmuş sinuzoidal hipertansiyondur. Rejenerasyon nodülleri, granülomlar ve portal inflamasyon vasküler yatağa bası yaparak hepatik direncin artmasına neden olur (19-24).

Portal hipertansiyon sirozun iki komplikasyonu olan varis kanaması ve asit oluşumundan direkt olarak sorumludur. Portal hipertansiyonun nedenleri genellikle prehepatik , intrahepatik ve posthepatik olarak alt gruplara ayrılır. İntrahepatik nedenler, portal hipertansiyon vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturur ve sirozun major formları oluşturur. Portal hipertansiyonun en sık nedeni siroz'dur ve sirozlu hastaların %60'ından fazlasında klinik olarak önemli portal hipertansiyon vardır (23,24).

Portal hipertansiyon nedenleri prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olarak alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Portal Hipertansiyon Sınıflaması (19-26)

Prehepatik
Portal ven trombozu
Splenik ven trombozu
Hepatik
Presinüzoidal
Şistozomiazis
Konjenital hepatik fibrozis
Sinüzoidal
Siroz
Alkolik hepatit
Postsinüzoidal
Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon (Venooklüzif sendrom)
Posthepatik
Budd-Chiari sendromu
İnferior vena cava webleri
Kardiyak nedenler
Restriktif kardiyomyopati
Konstriktif perikardit
Ağır konjestif kalp yetmezliği

Özefagus Varis Kanaması

Gastroözefagial özefagus varis kanamaları, siroz kaynaklı portal hipertansiyonun en önemli komplikasyonudur ve üst gastrointestinal sistem kanamalarının yaklaşık %10-30'unu oluşturmaktadır. Sirozda yıllık gastroözefagial varis gelişme olasılığı %8 dir. Varis varlığı hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır. Child A olgularda düşük trombosit değeri (<140000 /mm3), portal vende dilatasyon (>13 mm) yada USG 'de kollateral saptanması portal hipertansiyon varlığını gösterir ki mutlaka bu olgular varis açısından taranmalıdır. Child B ve C siroz olgularında tanı konulduğu anda endoskopik olarak varis varlığına bakılmalıdır. Varis oluşmasını göstermede en önemli prediktör hepatik venöz basınç gradiyentinin 10 mmHG'nin üzerine çıkmasıdır (24-26).

Assit

Normal olarak periton boşluğunda, diğer seröz boşluklarda olduğu gibi az miktarda (<50 cc) ve yüksek protein içerikli (4 g/dL) bir sıvı vardır. Periton boşluğunda normalden fazla, patolojik miktarda sıvı birikmesine asit denir .

Etyolojiden bağımsız olarak, sirozlu bir hastada asit gelişimi, dekompanzasyon ve kötü prognoz göstergesidir. Asit ortaya çıktığında, öngörülen iki yıllık mortalite yaklaşık %50'dir. Asit aynı zamanda ilerlemiş portal hipertansiyon göstergesidir ve sirozun üç önemli komplikasyonundan (asit, hepatik ensefalopati ve varis kanaması) en sık görülenidir.

Sirozlu hastaların birçoğunda, hepatoselüler kanser gelişmeden önce ortaya çıkan en sık komplikasyon asittir. Asit nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık %40'ı iki yıl içinde ölmektedir. Çünkü asit gelişimi, düşük yaşam kalitesi, artmış enfeksiyon riski, renal yetmezlik ve böylece kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Asit tedavisinde birinci basamak, asit nedeninin belirlenmesidir. Serum- asit albumin gradiyenti (SAAG) bu konuda oldukça yardımcıdır. Parasentez sıvısında ve eş zamanlı serumda bakılan albumin düzeyleri ile SAAG kolayca hesaplanabilir:

SAAG = (serum albumini) mg/dL-(asit albumini) mg/dL

Bulunan değer 1.1 g/dL ve üzerinde ise (SAAG ≥ 1.1 g/dL, yüksek gradiyentli asit) portal hipertansif asit söz konusudur ve bu durumun en sık nedeni karaciğer sirozu dur. SAAG < 1.1 g/dL ise nonportal hipertansif asit / düşük gradiyentli asit söz konusudur. Serum-asit albumin gradiyenti ≥1,1 portal hipertansif tipte olan grupta ön planda siroz ve kalp yetmezliği yer alırken; serum-asit albumin gradienti <1,1 nonportal tipte olan grupta ise Peritonitis karsinomatoza ve tüberküloz peritonit bulunmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Serum- asit albumin gradiyentine göre sınıflandırma

Yüksek albumin gradientli asit (SAAG ≥1,1)
Siroz
Kalp yetmezliği
Budd-Chiari sendromu
Venookluzif hastalık
Düşük albumin gradientli asit (SAAG <1,1)
Peritonitis karsinomatoza
Tüberküloz peritonit
Pankreatik asit
Nefrotik sendrom

SAAG: Serum- asit albumin gradiyenti

Asitli her hasta öncelikle karaciğer sirozu yönünden araştırılmalı, ancak başta malignite olmak üzere diğer nedenlerde irdelenmelidir(24,27,28).

Spontan Bakteriyal Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit , ileri evredeki siroz hastalarında ortaya çıkan, düzelebilen ancak pronozu kötü olan bir enfeksiyöz komplikasyondur. Cerrahi olarak tedavi edilebilecek herhangi bir intraabdominal enfeksiyon olmaksızın, asit sıvısının pozitif bakteriyel kültürü ve asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının ≥ 250/mm3 olması durumunda SBP söz konusudur.

Asit sıvısı enfeksiyonunun, polimorfonükleer lökosit sayısı, kültür sonucuna göre 5 şekli tanımlanmıştır. Spontan bakteriyel peritonit, prototip olup en sık görülenidir. Bunlar; spontan bakteriyel peritonit, kültür-negatif nötrositik asit, monomikrobiyal nonnötrositik bakteriasit, sekonder bakteriyel peritonit ve polimikrobiyal bakteriasitdir (Tablo 6).

Tablo 6. Asit sıvısı enfeksiyonu sınıflaması

Polimorfonükleer lökosit sayısı		
	Tanı (sayı/mm3)	**Kültür**
• Spontan bakteriyel peritonit	≥ 250	monomikrobiyal
• Kültür-negatif nötrositik asit	≥ 250	negatif
• Monomikrobiyal nonnötrositik bakteriasit	< 250	monomikrobiyal
• Sekonder bakteriyel peritonit	≥ 250	polimikrobiyal
• Polimikrobiyal bakteriasit	< 250	polimikrobiyal

Spontan bakteriyel peritonit olgularında genellikle enterik gram-negatif bakterilerin (olguların %50'sinden fazlasında Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae) saptanması, enfeksiyonun başlıca kaynağının bağırsaklar olduğuna işaret etmektedir. Asit sıvısında bulunan makrofaj ve nötrofiller bakterileri yok etmekte yetersiz kalmakta ve bu etkenlerin kontrolsüz çoğalmalarına yol açmaktadır.

Asitli tüm sirotik hastalar spontan bakteriyel peritonit gelişme riskine sahip olup, üst gastrointestinal sistem kanaması gelişen olgularda daha sık ortaya çıkmakta ve görülme sıklığı %17-21 oranında bildirilmektedir. Daha önce SBP geçirmiş hastalarda ise, bir yıl içinde SBP 'nin tekrarlama riski %70 olarak bildirilmektedir.

Spontan bakteriyel peritonitli hastaların büyük çoğunluğunda ağır hepatik disfonksiyon mevcut olup, %96'sının Child B veya C evresinde olduğu gözlemlenmiştir. Hastalar genellikle semptomatik olup, en sık ateş, karın ağrısı, titreme, bulantı ve kusma görülmektedir.

Spontan bakteriyel peritonit şüphe edilir edilmez, kültür sonucu elde edilene kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. En yaygın kullanılan antibiyotik sefotaksim olup, intravenöz olarak 3x2 g/gün dozunda uygulanması önerilmektedir (28,29).

Hepatik Ensefalopati

Hepatik Ensefalopati, ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda görülen, farklı nedene bağlı bir nörolojik ve/veya metabolik hastalık olmaksızın, bir dizi nöropsikiyatrik değişikliklerle karekterize bir sendromdur.

Hastalığın patogenezi tamamen aydınlatılamamış olmasına rağmen bazı nedenler klinik tablonun oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Amonyağın beyindeki nörotoksin etkisi, beyinde gamma-aminobütirik asit nörotansmisyonunda artış (nöroinhibisyon etkisi gösterir), glutamat azalması (nöroeksitasyonu azaltır) endojen benzodiazepinlerde ve nörosteridlerde artış suçlanan önemli mekanizmalardır. Bunların yanında gastrointestinal kanama, sepsis, hipokalemi, dahidratasyon, azotemi, çinko eksikliği gibi predispozan faktörlerde hepatik ensefalopati gelişimine katkı sağlamaktadır (30-32).

Hepatik ensefalopatide hastaların %90'ında kan amonyak seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hiperamonyemi durumlarında hepatik ensefalopatiye benzer klinik bulguların ortaya çıkması (üre siklüsü enzim defektlerinde olduğu gibi), laktüloz ve antibiyotikler ile amonyak konsantrasyonlarında düşme sağlandığında hepatik ensefalopatide iyileşme gözlenmesi, amonyağı arttıracak maddeler aldıklarında sirozlu hastalarda hepatik ensefalopatinin kolaylaşması etyolojide amonyağın önemini gösteren gözlemlerdir(30-32).

Hastanın mental durumundaki değişikliklere dayanan ve yukarıdaki klinik biçimlerde de ölçüt olarak kullanılan bir evreleme mevcuttur. Hepatik ensefalopati, hipersomni, öforiden somnolans ve komaya doğru sınıflanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7 . Hepatik Ensefalopatide Evreleme (31,32)

Evre 0 : Bilinçte, entelektüel fonksiyonda, kişilik veya davranışta değişiklik, yoktur.
Evre 1: Hipersomni, insomni, öfori veya anksiyete, kısa dikkat süresi, irritabilite.
Evre 2: Letarji, dizoryantasyon, bozulmuş kavrama, uygunsuz davranış, konuşma bozukluğu, ataksi.
Evre 3 : Somnolans, belirgin konfüzyon; ağrılı uyaranlara cevaplılık.
Evre 4 : Koma; ağrılı uyaranlara cevapsızlık
Tedavide; protein kısıtlaması, laktüloz , neomisin , metronidazol , rifaksimin , L-Ornitin L-Aspartat, Flumazenil kullanılmaktadır.

Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS) tanısı, spesifik bir test bulunmadığı için sirozda akut böbrek hasarına neden olan diğer hastalıkların dışlanmasına dayanmaktadır. HRS tanısı için albumin uygulaması (1 g/kg) ve diuretik tedavisi olmaksızın minimum 2 gün geçmesine rağmen serum kreatinin değerinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması yanında potansiyel nefrotoksik ilac kullanımının olmaması, şok bulunmaması ve renal parankimal hastalığı düşündüren bulguların (idrarda protein ekskresyonu >500 mg/gün, >50 eritrosit/yüksek büyütmede veya ultrasonografide anormal böbrekler) yokluğu gerekmektedir. Hepatorenal sendromun tanısında 5 major kriter yer almaktadır (Tablo 8).

Tablo 8 . Hepatorenal Sendromun Majör Tanı Kriterleri

1. Karaciğer yetmezliği ve asit
2. Kreatinin >1,5 mg/dl (133 μmol/L)
3.Şok, devam eden bakteriyel enfeksiyon, nefrotoksik ajanlar ve sıvı kayıplarının bulunmaması
4. Diüretik kesildikten sonra ve sıvı resusitasyonunu takiben iyileşme olmaması
5. Proteinüri <500 mg/gün, normal renal ultrasonografi

Tanı enfeksiyon (genellikle spontan bakteriel peritonit), şok, hipovolemi, parankimal hastalık ve/veya ilaca bağlı renal yetmezlik ekarte edildikten sonra konur.

Klinik olarak iki tipte sınıflandırılır. Tip 1 Hepatorenal sendrom, iki haftadan daha kısa süre içinde 2.5 mg/dl düzeyinin üzerine çıkan serum kreatinin artışı ile tanımlanan şiddetli ve hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile karakterizedir**.** Tip 1 Hepatorenal sendrom,

spontan şekilde gelişebilmesine karşın, sıklıkla ağır bakteriyel infeksiyon, gastrointestinal kanama, major cerrahi girişim veya siroz üzerine eklenen akut hepatit gibi presipitan faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Tip 1 Hepatorenal sendrom**,** başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi yalnızca iki hafta olan en kötü prognoza sahip siroz komplikasyonudur Tip 2 Hepatorenal sendrom**,** böbrek fonksiyonlarında orta derecede ve sürekli azalma ile karakterizedir (serum kreatinini < 2.5 mg/dl). Tip 1 Hepatorenal sendromlu hastalardan daha hafif seyreder. Baskın olan klinik belirti diüretiklere yanıtsız ya da iyi yanıt vermeyen şiddetli asittir.

Tedavisinde ornipressin, terlipressin, oktreotid, midodrine, noradrenalin gibi vazokonstruktör ajanlar albumin ile kombine verilmektedir. Farmakolojik tedavinin amacı hastaların en az morbidite ile karaciğer transplantasyonuna hazırlanmasıdır. Bu hazırlık sürecinde hemodiyaliz de kullanılmaktadır (33-36).

Hepatopulmoner Sendrom

Hepatopulmoner sendrom; primer kalp ve akciğer hastalığı yokluğunda kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon, arteryel hipoksemi (Parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg), alveolo-arteryel oksijen gradientinde artış (> 20 mmHg) ve intrapulmoner vasküler dilatasyonların bulunduğu bir triattır.

Kronik karaciğer hastalığı bulgularının yanı sıra, çomak parmak, siyanoz, nefes darlığı, platipne (yatar durumdan oturur duruma gelindiği zaman ortaya çıkan nefes darlığı) ve ortodeoksi (dik durumda arteriel deoksijenizasyon olması ve yatar durumda hipoksinin düzelmesi) gibi bulguları da içerir. Hepatopulmoner sendromlu hastalarda düzelme sağlayan tedaviler uzun dönem oksijen desteği ile karaciğer transplantasyonu olarak görülmektedir. Hepatopulmoner sendromda kullanılan henüz etkili bir medikal tedavi yoktur (37-39).

Hepatasellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinom dünya genelinde en sık görülen 5. kanserdir ve yılda 500.000 den fazla kişi de görülmektedir.

Hepatosellüler karsinom gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sirozdur. Ülkemizde sirozun en sık nedenleri viral hepatitler (hepatit B virusu, hepatit C virusu) ve alkoldür. Bunların dışında hepatoma riskini arttıran diğer faktörler; nonalkolik karaciğer yağlanması, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hemokromatosiz, alfa-1-antitiripsin eksikliğidir.

Hepatosellüler karsinom gelişimindeki en önemli olay karaciğerdeki rejenerasyondur. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra

sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken hepatoma ve mutlak hepatoma gelişir (40-42).

Sirotik Kardiyomyopati

Kalp debisinde artış ilk kez, elli yıldan uzun bir süre önce sirozlu hastalarda tanımlanmıştır. Daha sonra çeşitli gözlemler, gizli bir kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulunduğunu göstermiştir ve bu durum kalp kontraktilitesinde azalma, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikler kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu sendroma sirotik kardiyomiyopati adı verilmektedir (43,44).

Nihayi olarak farklı otörlerin kendi derlemelerinde genellikle tanımlamaları şu şekildedir.

1) İstirahatte normal veya artmış sol ventriküler sistolik kontraktilite

2) Farmakolojik, fizyolojik ve cerrahi stresle karşılaşıldığında azalmış veye bozulmuş sistolik kontraksiyon veya diastolik relaksasyon

3) Kardiyak elektiriksel anormallikler (44-46)

Sirotik kardiyomyopati patogenezinde; sirotik hastalardaki asit nedeniyle intraabdominal basınç artışının, artmış intratorasik basınç ve sonuçta myokard disfonksiyonuna sebep olması muhtemeldir. Bununla birlikte asiti olmayan hastalarda da SKM görülmesi; ilerleyen kardiyak bozulmaya sebep olan başka faktörlerin varlığını ortaya koymuştur.

Sirotik hastalar azalmış periferal vasküler direnç, artmış kardiyak output ve stroke volüm, artmış organ kan akımı , düşük sistemik arter basıncı, ve azalmış arteriovenöz oksijen değişimi ile birlikte hiperdinamik sirkülasyona sahiptir. Vasoaktif intestinal peptid, glukagon, tümör nekroz faktör -alfa, prostasiklin, nitrik oksit, endotelin -1 ve endotelin -3 gibi vasoaktif maddeler karaciğerde inaktive edilemediğinden dolayı kandaki seviyeleri artmıştır (43-46).

Kardiyak kontraktilitenin patogenezinde, beta adrenerjik reseptör sisteminde sinyalizasyon yolağının bozulması ve hücrenin temel fonksiyonlarının idamesinde görevli olan membran akışkanlığında azalma oluşmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Siroz hastalarında görülen hiperdinamik sirkülasyon; kardiyak output venöz dönüş, kalp kontraktiltesi ve kalp hızıyla birincil olarak tespit edilmektedir. Bu mekanizmalar otonom sinir sistemi ile kontrol edilmektedir; ancak sirotik hastalarda bu fizyolojik mekanizmaların büyük bir çoğunluğu bozulmuştur (43-47).

Sirotik kardiyomyopatinin özeliklerinin çalışıldığı birçok çalışmada; ventriküler sistolik disfoksiyon istirahatte normal iken fakat fiziksel stres durumunda (cerrahi , infeksiyon, kanama ve egzersiz), fizyolojik ve farmakolojik stres (dobutamin, sodyum yüklemesi) ile etkilenmektedir. Sirotik kardiyomiyopatide ejeksiyon periyodu kısalmış ve ejeksiyon öncesi dönem uzamıştır (43-48).

Sirotik olgularda sol ventrikül diyastol sonu basıncı egzersiz sonrası artarken, kardiyak atım indeksi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artmamaktadır. Yalnız egzersizde değil; yemek yeme, Valsalva manevrası, buzla cilt stimulasyonu gibi diğer fizyolojik stres durumlarında da azalmış kardiyovasküler yanıtlar (düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, azalmış kalp hızı) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer taraftan sirotik olgular farmakolojik stres durumlarında da bu körelmiş yanıtı sergilerler. Anjiyotensin, oubain, izoproterenol ve dobutamin gibi ilaçlara karşı da azalmış kardiyak yanıt söz konusudur.

Sistolik fonksiyonlarda bozukluk yalnızca inotropik yanıttaki bozuklukla sınırlı değildir. Yapılan klinik çalışmalarda ve hayvan modellerinde, beta adrenerjik uyarıya kronotropik yanıtta da bozukluk söz konusudur (44,45).

Sirozdaki diyastolik disfonksiyonun oluşumundan miyokard hipertrofisi, fibrozis, ve subendotelyal ödem nedeniyle miyokard duvarının sertliğinin artması sorumlu tutulmuştur.
Bu durum sol ventrikülün hipertrofisi ve her diyastolik volümde azalmış ventriküler kompliyansı ve artmış diyastolik basıncına neden olur. İntravasküler volümde küçük artışlar, diyastolik basınçta ciddi artışa neden olabilir, takiben bu basıncın geriye doğru yansımalarıyla, sol atriyumda genişleme ve basınç artışı, pulmoner sistemde basınç artışı ve pulmoner ödem gelişebilir.

Diyastolik disfonksiyon, Doppler Ekokardiyografi kullanılarak saptanabilir. Bu yöntemle sol atriyumdan sol ventriküle geçen kan akım hızı erken diyastol boyunca ve geç diyastol boyunca ölçülebilir ve erken diyastolik akım/ geç diyastolik akım oranı hesaplanabilir. Düşük erken diyastolik akım / geç diyastolik akım oranı diyastolik disfonksiyonun göstergesidir. Yapılan bazı çalışmalarda sirotik hastaların sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük erken diyastolik akım / geç diyastolik akım oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Diyastolik disfonksiyon prevalansı %45-56 bulunmuştur (43-46).

Altta yatan karaciğer yetmezliğinin derecesi ile sistolik ve diyastolik disfonksiyonun şiddetinin korele olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Altta yatan karaciğer yetmezliği kötüleştikçe sirotik kardiyomyopati bulguları da belirginleşir ve semptomatik hale gelebilir (43-47).

Elektrofizyolojik Değişiklikler

Sempatik sinir sistemi aktivitesi kalp hızı ve elektromekanik eşleşme birkaç mekanizma ile etkiler. Bunlar; beta reseptörlere noradrenalin bağlanması, guanin nükleotid bağlayıcı proteinin reseptörle etkileşimi, sonuç olarak adenilat siklazın uyarılması, siklik adenozin monofosfat bağımlı fosfokinaz A nın ve fosforilasyon kanallarının aktivasyonudur (46-49)

Beta reseptör yoğunluk ve duyarlılığının azalması, G protein ve kalsiyum kanal fonksiyonun değişmesi sirozda tanımlanan reseptör ve post reseptör defektleridir. Tüm bu kusurlar bozulmuş kronotropik yanıtları ve elektromekanik eşitsizliği açıklayabilir. Kalp kasılmaları ve arteriyel sistem arasındaki bu bağlantı sol ventrikül myokardı tarafından gerçekleştirilen çalışma miktarı ve böylece kalp üzerindeki gerginlik açısından büyük önem taşımaktadır. Buna ilaveten sirotik sıçanlarda ventriküler kardiyomyositlerde potasyum akımında düşüklüğü ile birlikte kalsiyum kanallarının anormal fonksiyonunun Q-T intervalinde uzamaya neden olduğu bildirilmektedir(45-50).

Düzeltilmiş Q-T intervalindeki (dQTi) uzama (< 44 sn) oranı, siroz hastalarında %30-60 olarak bulunmuştur. Uzamış Q-T intervali, kronik karaciğer hastalığında sıklıkla ventriküler aritmi (özellikle ventriküler taşikardinin bir tipi olan torsade de pointes) ve ani kardiyak ölüme yol açmış olabileceği gösterilmiştir. Bernardi ve arkadaşları Q-T intervalinde uzamanın; ciddi karaciğer hastalığı, plazma noradrenalin ve sürvi ile kaydadeğer bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Karaciğer fonksiyonlarındaki düzelme (örneğin ortotropik karaciğer transplantasyonu gibi) Q-T intervalinde tersine dönmesine yol açmaktadır. . Düzeltilmiş Q-T süresinin oral betabloker tedavisinden sonra kısmen normale döndüğü gösterilmiştir (49-51).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi; kan basıncı, vücut ısısı, terleme, idrar çıkarma, sindirim sistemi düzenlenmesi, salgı bezleri, genitoüriner sistem, dolaşım sistemi gibi istemsiz, bilinç dışı çalışan faliyetlerini yönetir. Bütün düz kasları ve kalbi innerve eden otonom sinir sistemi, iç ortamın belli bir düzen içerisinde sabit ve kararlı kalmasını sağlar. Otonom sinir sistemi, sempatik sistem (adrenerjik), parasempatik sistem (kolinerjik) ve enterik sistem (non-adrenerjik-nonkolinerjik) olmak uzere 3 komponentten oluşur. Bu sınıflama, santral sisteminden çıkış yerine, periferik gangliyonların dağılımına, iç organların üzerinde fizyolojik açıdan farklı etkilerine ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göredir (46-51).

SİROZDA OTONOM NÖROPATİ

Otonom disfonksiyon, hem alkolik hem non alkolik nedenlerle oluşan karaciğer sirozunda yaygın görülmektedir. Otonom nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Sirozda oluşan dolaşım sistemi değişiklikleri, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, aşırı nitrik oksit üretimi, oksidatif stres ve inflamatuar sitokinler, interlökinler ile oluşan nörohormonal ve metabolik değişikliklikler patogenezde savunulan birkaç mekanizmadır. Siroz hastalarında otonom disfonksiyon standart otonom fonksiyon testleri ile değerlendirilmektedir. Bu testlere göre genellikle vagal sistemdeki hasardan kaynaklanmaktadır (43,44,52,53).

Ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkma ile olan baş dönmesi, ,baygınlık hissi, bulantı, kusma, yemek sonrası epigastrik bölgede şişkinlik hissi, erken doygunluk, gece ishali, barsak alışkanlığında değişiklik, terlemede azalma yada aşırı terleme, üriner retansiyon, idrar kaçırma, impotans, ani kardiyak ölüm, solunum arresti gibi semptom ve bulgular ' otonom disfonksiyon 'a bağlı olarak gözlenmiştir (44,54).

Diabet, otonom disfonksiyonun önde gelen sebeplerinden biridir ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yaygın görülmektedir. İatrojenik hipoglisemisi olan diabetlilerde hipoglisemi ile ilişkili otonomik disfonksiyon bulunmuştur. Bu santral sinir sisteminin hipoglisemi ve adrenaline cevabının azalmasının bir sonucudur. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu hipoglisemiye neden olabilmekte ve buda hipoglisemi ile ilişkili otonomik disfonksiyonu meydana getirebilmektedir (47-55).

Otonom Nöropati Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Parasempatik disfonksiyonu gösteren testler: Klinik olarak otonom nöropatinin önemi anlaşıldıkça; otonom nöropatinin ortaya konulabilmesi için gerekli olan objektif ve basit testlerin tanınırlığı artmıştır. Bu testler genel anlamda kardiyovasküler refleksler üzerine dayandırılmış testlerden oluşmaktadır. Bu testler ile otonom sinir sistemi üzerinde oluşan hasarın yansıtılması amaçlamaktadır. Otonom nöropati testleri , parasempatik fonksiyonları yansıtan testler ve Sempatik fonksiyonları yansıtan testler şeklinde iki ana bölümde ele alınmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Otonom öropati testlerinin değerlendirilmesi

	Normal	**Sınırda**	**Anormal**
Parasempatik fonksiyonları yansıtan testler			
Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	≥1.21	1.11-1.20	1.10
Derin inspiryum esnasında kalp hızı değişikliği (maksimum/minimum kalp hızı)	≥15 atım/dk	11-14 atım/dk	≤10 atım/dk
Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (30:15 oranı)	≥1.04	1.01-1.03	≤1.00
Sempatik fonksiyonları yansıtan testler			
Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (sistolik KB düşme)	≤10 mmHg	11-29 mmHg	≥30 mmHg
Avucu sıkmaya kan basıncı yanıtı (diastolik KB artma)	≥16 mmHg	11-15 mmHg	≤10 mmHg

KB: Kan Basıncı.

Sonuçlara göre hastalar dört gruba ayrılabilir:

1- Normal

2- Erken parasempatik hasar: Üç testten biri anormal

3- Kesin parasempatik hasar: Üç testten en az ikisi anormal

4- Kombine sempatik ve parasempatik hasar: Kesin parasempatik hasara ek olarak bir ya da iki sempatik test anormal (52-55).

Valsalva manevrasına karşı kalp atışı yanıtı: Valsalva manevrası bireyin glottisi kapalı iken ekspiryuma zorlanması esasına dayanmakta olup sol ventrikül fonksiyonlarının, kardiyak üfürümlerin, otonom nöropatinin ayırım değerlendirilmesinde kullanılan bir yardımcı tanı yöntemidir. İdeal olarak test özel olarak hazırlanmış 40 mmHg basınçlı civalı bir manometreye hastanın 10-15 saniye boyunca üflemesiyle yapılır. Bu esnada elektrokardiyogram (EKG) ile devamlı olarak kayıt tutulur. Test bir dakika ara ile 3 kez tekrarlanır. Normalde valsalva manverası uygulandığında, hasta ıkınma yaptığından kan basıncında düşme ve kalp atışında yükselme gözlenir. Kan basıncı yükselmesi kaybolduktan sonra kalp hızı yavaşlar. Otonom nöropatisi bulunan hastalarda ise kan basıncı ıkınma periyodundayken yavaş yavaş azalır ve hasta rahatlayınca da yavaşça normale gelir. Bu

hastalarda kan basıncı yükelmesindeki artış aşırı olmaz ve kalp hızında bir değşiklik gözlenmez. Sonuç 'Valsalva Oranı' olarak ifade edilir ve manevra sonrası en uzun R-R aralığının manevra esnasındaki en kısa R-R aralığına oranıdır. Üç testin ortalaması alınarak sonuç bulunur (52-55).

Derin nefes esnasındaki kalp atım hızı yanıtı: Normalde sağlam bir parasempatik sistem varlığında kalp atım hızı değişkenlik gösterir. Hastadan bir dakika esnasında 6 kez derin nefes alıp vermesi istenir ve bu arada EKG ile kayıt alınır. EKG derin nefes periyotlarını tamamıyla kaydeder. Her bir nefes periyodun esnasındaki maksimum ve minimum R-R aralıkları cetvel ile ölçülür. Bundan sonrada kalp atım hızına çevrilir. Bir dakika esnasında meydan gelen 6 siklustaki maksimum ve minumum kalp atım hızları birbirlerine oranlanır. Test kolayca yapılabilir ve objektiftir (52-55).

Ayağa kalkmaya ani kalp hızı cevabı: Ani olarak ayağa kalma esnasında kalp hızı cevabı iki şekilde gözlenir. Kişi ani olarak ayağa kalktığında yaklaşık olarak 15. atım esnasında kalp hızında ani ve hızlı bir artış gözlenir. Daha sonrasında ise yaklaşık olarak 30. atım civarında kalp hızında rölatif olarak bir azalma meydana gelir. Otonom nöropati varlığında ise bu yanıtlar kısmen izlenir ve hemen hemen hiç değişiklik ortaya çıkmaz. Test şu şekilde uygulanır; hasta oturur durumda bir EKG ile kayıt altına alınırken ani olarak ayağa kaldırılır ve bu esnada EKG cihazı ile kayıt alınmaya devam edilir. 15. atım esnasındaki en kısa R-R aralığı ile 30. atım civarındaki en uzun R-R aralığı işaretlenerek bir cetvel yardımıyla ölçülür. Daha sonrasında ise birbirlerine oranlanır (52-55).

Sempatik Disfonksiyonu Gösteren Testler

Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı: Bir kişi ayağa kalktığı esnada kanın periferde göllenmesi nedeniyle hastanın kan basıncı düşer. Daha sonrasında ise periferik vazokonstrüksiyon cevabı devreye girer. Bu sayede hastanın kan basıncı normale gelir. Otonom disfonksiyonu olan bir hastada ayağa kalktığı durumda düşük olarak kalmaya devam eder. Test şu şekilde uygulanır; yatar durumda bulunan bir hastanın kan basıncı sfingomanometre ile ölçülür ve daha sonrasında hasta ayağa kaldırılarak kan basıncı yeniden ölçülür. Bunun akabinde her iki ölçümün arasındaki sistolik kan basıncının farkı alınır (52-55).

Avuç sıkmaya kan basıncı yanıtı: Hasta yumruğunu sıktığında kan basıncındaki keskin yükselmenin nedeni değişmemiş periferik vasküler direnç ile kalp hızına bağımlı

kardiyak outputtaki artıştır. Bunu saptamak için el sıkma dinamometresi kullanılır. Arteriyel kan basıncının hastanın maksimal konsantrasyonun %30'u civarında dinamometreyi sıkması öncesi ve sonrasında birer dakika arayla üç defa ölçümü yapılır. Sonuç, el sıkma öncesinde ölçülen diyastolik kan basıncı ortalamasıyla el sıkılıykenki en yüksek diyastolik basınç arasındaki farktır (52-55).

SİROZDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Kronik karaciğer hastalığı , dünya genelinde kronik hastalıkların en önemli bir sebebi haline gelmektedir. Bu nedenle, kronik karaciğer hastalığının epidemiyolojik yükü , hastaların sağlığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki potansiyel etkisi önem kazanmaktadır. Gerçekten kronik karaciğer hastalığı olan hastalar; kuvvetten düşüren yorgunluk, kaşıntı, depresyon, hepatik ensefalopati, asit, spontan bakteriyel peritonit ve tekrarlayan varis kanamaları gibi sirozun komplikasyonları nedeniyle etkilenmektedir. Bu komplikasyonların hastaların refahı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini üzerinde derin olumsuz etkisi olabilmektedir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi düşüklüğü, kronik karaciğer hastalığının seyrinde erken tespit edilebilir, ancak bu bozulma hastalığın şiddeti ile kötüleşebilir görünmektedir (54). Siroz hastalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini geniş bir şekilde değerlendirebilmek için, SF-36 (36 maddelik kısa form) kullanılabilmektedir.

SF-36' nın özelliklerinin başında, bir kendini değerlendirme ölçeği olması gelmektedir. Beş dakika gibi kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ölçeğin avantajları arasında sayılmaktadır. Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde). Ölçek son 4 hafta göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir ve 0- kötü sağlık durumunu içerirken, 100- iyi sağlık durumuna işaret etmektedir (55-58)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2013/109 protokol nolu kararı ile 22/5/2013 tarihinde onay verildi (Ek 1). Çalışmaya dahil edilen her hastaya çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını belgeleyen " Bilgilendirilmiş Olur Formu " (Ek 2) imzalatıldı.

Çalışmamıza 01.09.2013 ve 01.09.2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları AnaBilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ve karaciğer sirozu teşhisi konulmuş hastalar dahil edildi. Karaciğer sirozu tanısı, karaciğer biyopsi materyallerinin histolojik olarak incelenmesi ya da klinik, biyokimyasal veya direkt ve indirekt ultrasonografik bulgularla (karaciğer parankiminde heterojenite, kontur düzensizliği, kaudat lob/sağ lob oranının 0.65'in üzerinde olması, splenomegali, portal ven çapında artma, asit gibi portal hipertansiyon bulguları) konuldu.

Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'mızca yapılan power analizine göre 100 adet hastanın çalışmaya dahil edilmesi kararlaştırıldı. Hastalara sakin bir odada kalibrasyonu yapılmış Nihon Kohden 6453 model 12 derivasyonlu EKG çekilerek düzeltilmiş QT mesafesi hesaplandı. Yaşam kalitesi açısından 36 maddelik kısa ölçek formu hastalar tarafından cevaplandı (Ek 3). Bu ölçek formu, fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu olarak iki ana başlık altında hastaların yaşam kalitiesini ölçmeyi planlamaktadır. Fiziksel sağlık durumu başlığı altında fiziksel fonksiyon, fiziki rol, ağrı ve genel sağlık durumunun anket sorularıyla değerlendirilmesi; mental sağlık durumu başlığı altında ise yaşamsallık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental durumun değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bunların

yanında hastaların otonom disfonksiyonunu gösterebilmek amacıyla Ewing ve Clarke tarafından standardize edilmiş postural değişiklik, derin nefes alma, valsalva manevrası sırasında kan basıncı değişikliği ve kalp hızının nicel ölçümü uygulandı. Testlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde, yukarıda anlatıldığı gibi; normal sonuç dışında; 3 tane parasempatik fonksiyon testinden birinin anormalliği erken parasempatik hasar; parasempatik fonksiyon testlerinden en az ikisinin anormalliği kesin parasempatik hasar ve anormal parasempatik test sonuçlarının yanına sempatik test anormalliğinin eklenmesi ise kombine parasempatik ve sempatik hasar varlığının göstergesi olarak kabul edildi. Siroz hastası olup arteriyel hipertansiyonu (diastolik kan basıncı > 90 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı > 140 mmHg), konjestif kalp yetmezliği, iskemik valvüler veya başka etyolojilere bağlı olarak kronik kalp hastalığı veya insülin bağımlı diabetes mellitusu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmamızda %80 güç, effect size 0.5, α 0.05 alınarak G-Power© 3.0.10 PC software (Fraz Faul, Universtat Kiel, Almanya) programıyla örneklem büyüklüğü 100 hasta olarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-median-maksimum) olarak verildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede kesikli değişkenlerin analizinde Ki Kare kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde ise değişkenler normal dağılıma uymadığında, grup sayısı iki ise bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U); grup sayısı üç ve daha fazla ise bağımsız gruplarda nonparametrik varyans çözümlemesi (Kruskal Wallis) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde değişkenler normal dağılıma uyduğunda ise bağımsız gruplarda parametrik t testi (Student T Testi) kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar Statistical Package for the Social Sciences PC Ver.22 (IBM© SPSS Inc. USA) software programı kullanılarak yapıldı.

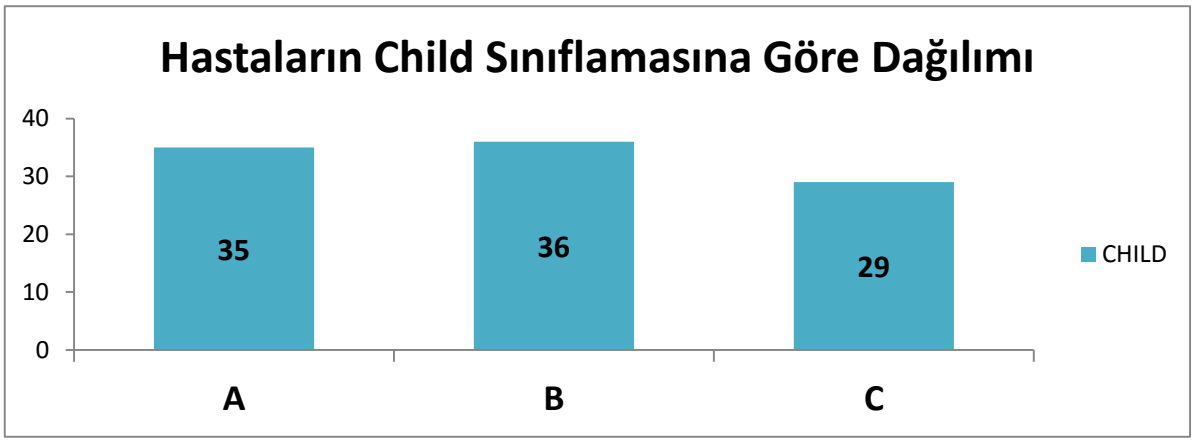
BULGULAR

Çalışmamıza 25'i kadın 75'i erkek karaciğer sirozu tanısı bulununan 100 hasta dahil edildi. Hastarın etyolojine bakıldığında; %46 hepatit B, %22 etanol kullanımı, %15 kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı, %5 Hepatit C, %3 otoimmmün hepatit, %2 primer bilier siroz primer, %2 sklerozan kolanjit, %2 hastada Budd-Chiari sendromu olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların etyolojik özellikleri

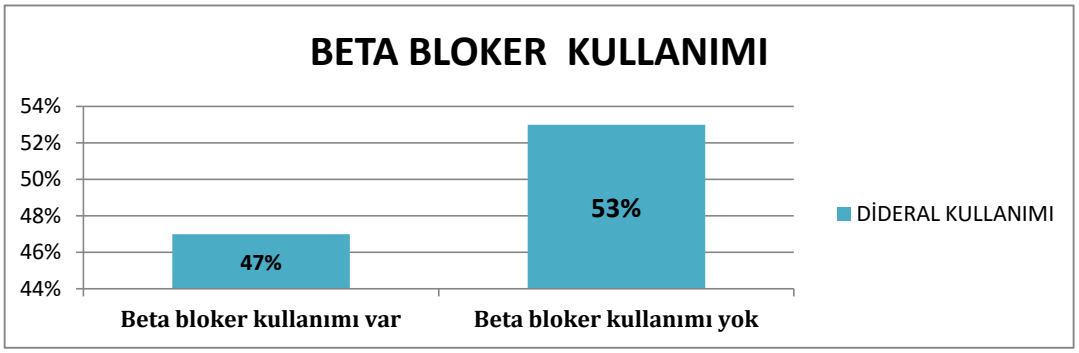
Değişken	**Sayı**	**%**
Cinsiyet		
Kadın	25	25
Erkek	75	75
Etiyoloji		
Hepatit B	46	46
Etanol	22	22
Hepatit C	6	6
Otoimmün	3	3
Wilson	2	2
Kriptojenik	15	15
Primer bilier siroz	2	2
Primer sklerozan kolanjit	2	2
Budd-chiari	2	2
Child sınıflaması		
A	35	35
B	36	36
C	29	29

Child sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise Child A grubunda 35 hasta, Child B grubunda 36 hasta, Child C grubunda ise 29 hasta olduğu saptandı (Şekil 1).



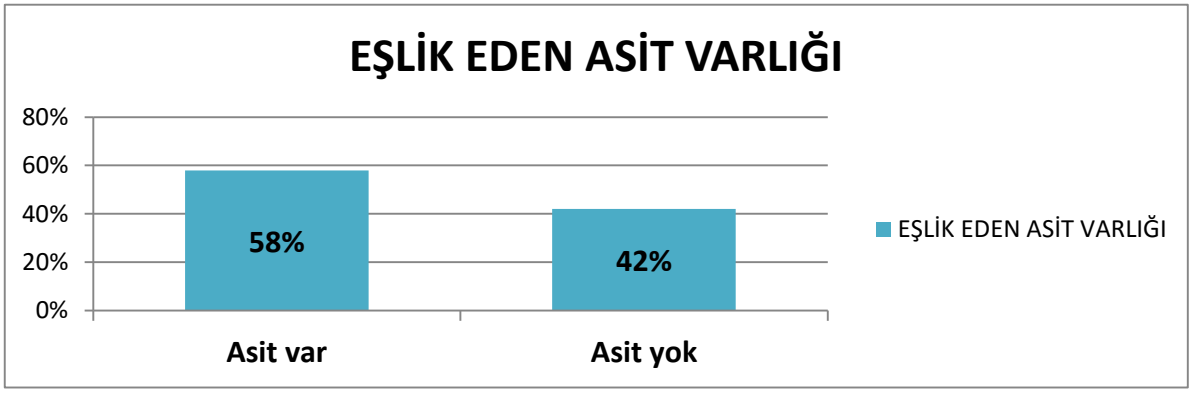
Şekil 1. Hastaların child sınıflamasına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 47 tanesi non selektif beta bloker (propranolol) kullanmakta olup, 53 adet hasta ise beta bloker kullanmamaktadır (Şekil 2).



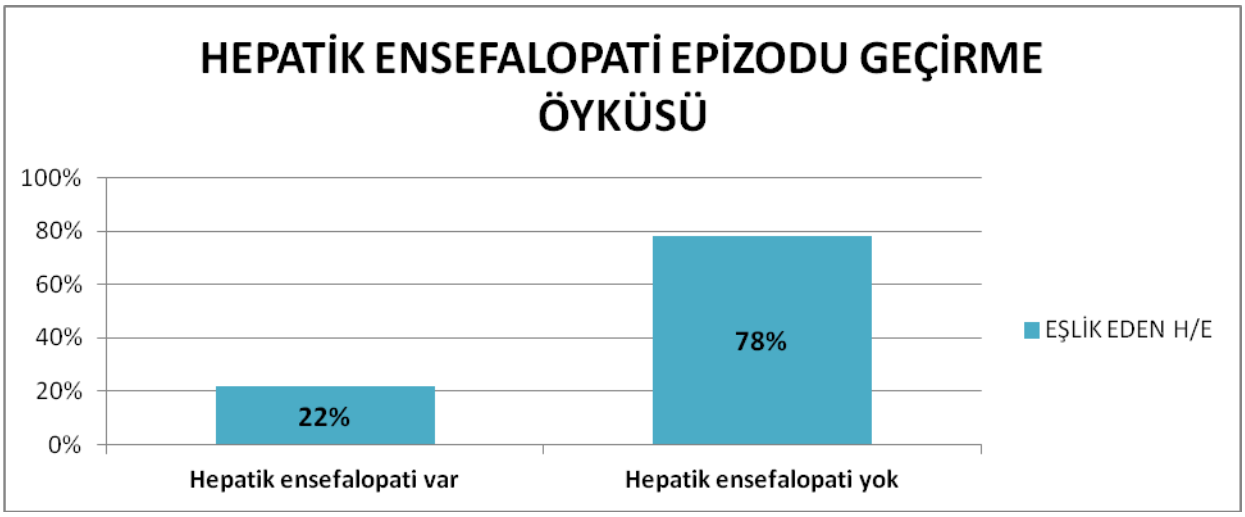
Şekil 2. Hastaların beta bloker kullanımına göre dağılımı

Hastalarımızın % 42'sinde asit mevcut olup %58'inde asit saptanmadı (Şekil 3).



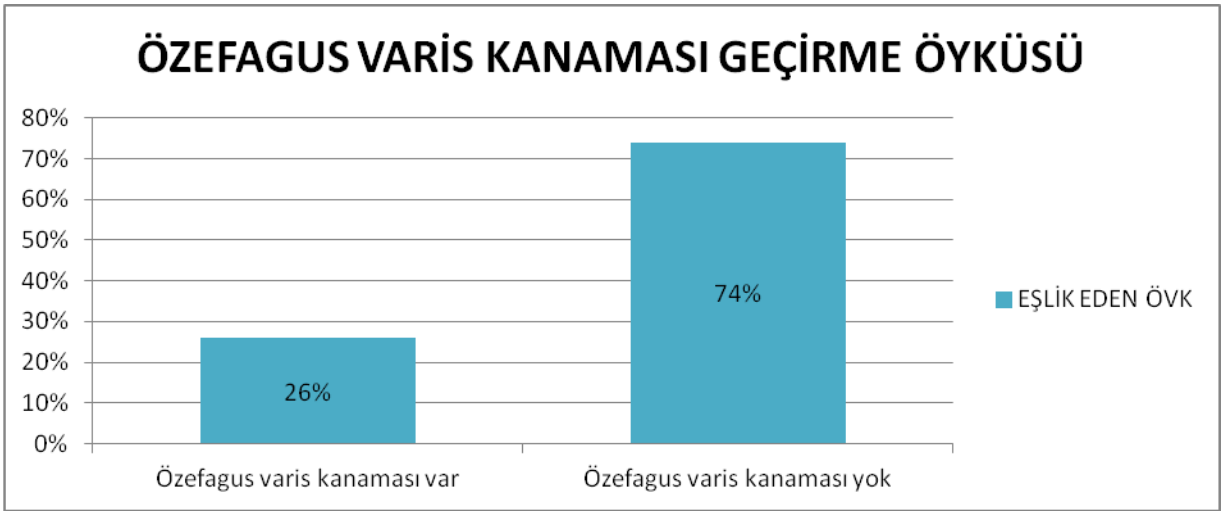
Şekil 3. Hastaların eşlik eden asit varlığına göre dağılımı

Çalışmamızda en az bir kez hepatik ensefalopati epizodu geçirme sıklığı %22 olarak tespit edildi (Şekil 4).



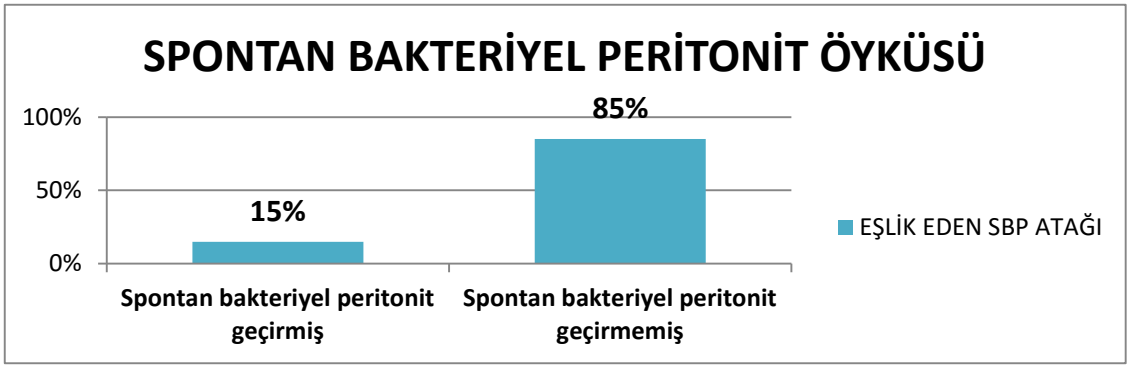
Şekil 4. Hastaların Hepatik Ensefalopati Epizodu Geçirme Öyküsüne Göre Dağılımı

Hastalarımızın %26'sında özefagus varis kanaması(ÖVK) öyküsü mevcuttu %74'ünde ise kanama yönünden böyle bir anamnez mevcut değildi (Şekil 5).



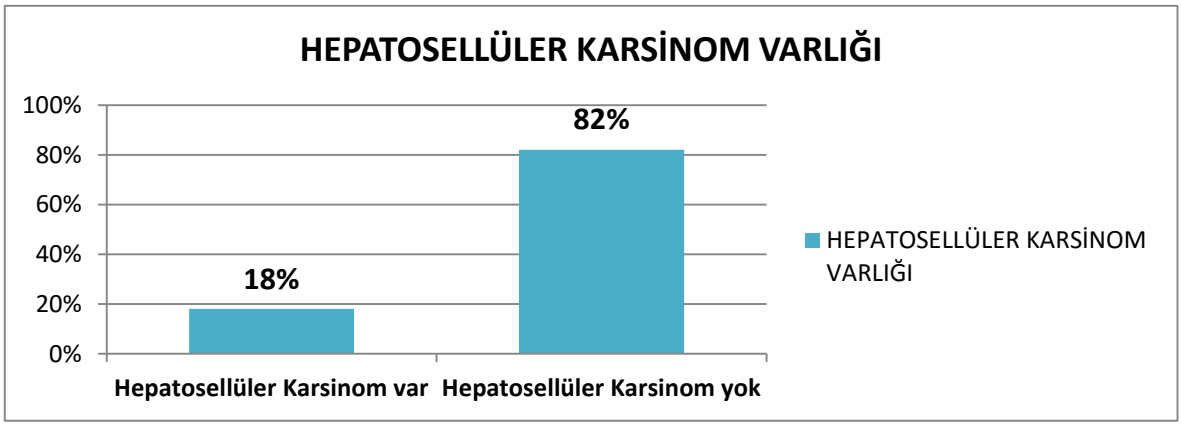
Şekil 5. Hastaların özefagus varis kanaması geçirme öyküsüne göre dağılımı

Hastalarımızın %15'inde en az bir kez spontan bakteriyel peritonit geçirme öyküsü mevcuttu, %85'inde ise bu şekilde bir hikaye mevcut değildi (Şekil 6).



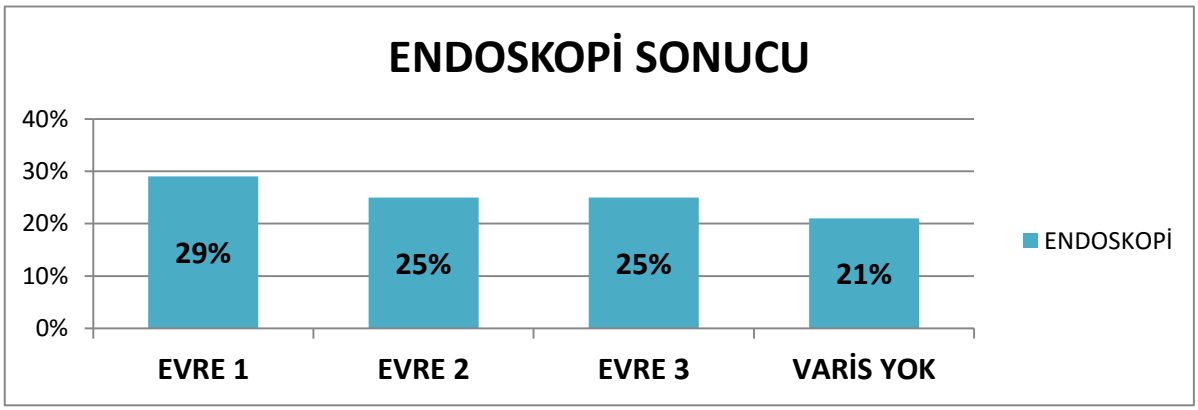
Şekil 6. Hastaların spontan bakteriyel peritonit öyküsüne göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'inde hepatosellüler karsinom varlığı saptanırken 82 hastada ise hepatosellüler karsinom bulunmamaktaydı (Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların hepatosellüler karsinom varlığına göre dağılımı

Hastalarımızı daha önceden yapılmış olan endoskopi sonuçalarına göre değerlendirdiğimizde 21 hastamızda varis saptanmazken, 29 hastamızda evre-1, 25 hastamızda evre-2 ve 25 hastamızda da evre-3 varis saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların endoskopi sonucuna göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 24 ile 84 arasında olmakla birlikte ortalama ve standart sapması 59.39 ± 10.16 olarak saptanmıştır. Child-pugh puanları ise 5 ile 14 arasında değişmekte olup 8.22 ± 2.44 ortalama ve standart sapmaya (SS) sahiptir. MELD puanları değerlendirildiğinde ise 7 ile 34 arasında bulunmakla birlikte ortalama ve SD 14.28 ± 5.46 olarak bulunmuştur.

Hastaların düzeltilmiş QT mesafesi 369 ile 467 arasında değişirken ortalama ve standart sapması 408,04 ± 19,01 olarak saptanmıştır. Protrombin zamanlarına bakıldığında 12,6 ile 34 arasında bulunmakla birlikte ortalama ve standart sapması 17,89 ± 3,56 olarak bulunmuştur. Albumin değeri (gr/dl) 2 ile 4,2 arasında değişirken ortalama ve standart sapması 3,11 ± 0,57 olarak saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların yaşı, laboratuvar değerleri, meld ve child puanı ile düzeltilmiş QT mesafesi

Değişken	**Ortalama ± Standart Sapma (Min.-Med.-Maks.)**
Yaş	59,39 ± 10,16 (24-60-84)
Child puan	8,22 ± 2,44 (5-7-14)
MELD puan	14,28 ± 5,46 (7-13-34)
dQTi (msn)	408,04 ± 19,01 (369-408-467)
Hemoglobin (gr/dl)	11,46 ± 2,06 (7,6-11,25-15,8)
Lökosit (mm^3)	5585 ± 2697 (1680-5230-15800)
Nötrofil (mm^3)	3482 ± 2146 (985-37075-13600)
Trombosit (mm^3)	120652 ± 54418 (14300-109500-334000)
Protrombin zamanı (sn)	17,89 ± 3,56 (12,6-17-34)
INR	1,52 ± 0,38 (1-1,41-2,82)
Albumin (gr/dl)	3,11 ± 0,57 (2-3,11-4,20)
Üre (mg/dl)	38,60 ± 24,42 (9-32,55-147,70)
Kreatinin (mg/gl)	0,94 ± 0,68 (0,25-0,80-6,34)
ALT (U/L)	42,27 ± 52,51 (6-26-422)
AST (U/L)	55,26 ± 47,97 (8-43-348)
LDH (U/L)	245,50 ± 99,15 (101-214,50-599)
Total bilirubin (mg/dl)	2,49 ± 2,84 (0,30-2,49-17,30)
Direkt bilirubin (mg /dl)	1,32 ± 1,95 (0,10-0,70-13,80)

MELD : Son dönem karaciğer hastalığı modeli **, dQTi:** Düzeltilmiş QT intervali, , **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran,, **ALT:** Alanin transferaz, **AST:** Aspartat transferaz, **LDH :** Laktat dehidrojenaz .

Hastaların otonom disfonksiyonu gösteren testlere göre dağılımı değerlendirildiğinde, valsalva manevrasına karşı kalp atışı yanıtı 33 hastada anormal olarak değerlendirilirken, derin nefes esnasındaki kalp atım hızı yanıtı ise 32 hastada saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların otonom disfonksiyonu gösteren testlere göre dağılımı

Testler	**Sayı**	**Yüzde**
Valsalva Manevrasına Karşı Kalp Atışı Yanıtı		
Normal	45	45
Sınırda	22	22
Anormal	33	33
Derin Nefes Esnasındaki Kalp Atım Hızı Yanıtı		
Normal	35	35
Sınırda	33	33
Anormal	32	32
Ayağa Kalkmaya Ani Kalp Hızı Cevabı		
Normal	66	66
Sınırda	20	20
Anormal	14	14
Ayağa Kalkmaya Kan Basıncı Yanıtı		
Normal	57	57
Sınırda	30	30
Anormal	13	13

Hastalar otonom disfonksiyonu gösteren testlere göre değerlendirildiğinde; 52 hastada otonom disfonksiyon saptandı. 48 hasta normal olarak saptanırken, 21 hastada erken parasempatik hasar, 17 hastada kesin parasempatik hasar izlenmekteydi. 14 hastamızda ise kombine sempatik ve parasempatik hasar mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların otonom disfonksiyon testlerinin sonuçlarına göre dağılımı

Test sonucu	**Sayı**	**Yüzde**
Normal	48	48
Erken parasempatik hasar	21	21
Kesin parasempatik hasar	17	17
Kombine sempatik ve parasempatik hasar	14	14

Hastaların cinsiyete göre otonom disfonksiyon varlığı değerlendirildiğinde, otonom disfonksiyonu olan 52 hastanın 42'si erkek olup; 10'u ise kadındı. Cinsiyet ile otonom disfonksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların cinsiyetine göre otonom disfonksiyon varlığı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)		**Otonom Disfonksiyon Var (n=52)**		**p***
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	
Erkek	33	43,8	42	50,0	0,166
Kadın	15	56,2	10	50,0	
Toplam	48	100	52	100	

*Kikare, p<0,05

Otonom disfonksiyon varlığının hastaların etyolojilerine göre dağılımına bakıldığında, Hepatit B virusune bağlı karaciğer hastalığı olan 44 hastanın 19'unda otonom disfonksiyon saptandı. Etyolojisinde ise etanolün olduğu 22 hastanın ise 13'ünde otonom difonksiyon saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Otonom disfonksiyon varlığının etyolojilere göre dağılımı

Etyoloji	**Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)**		**Otonom Disfonksiyon Var (n=52)**	
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**
Hepatit B	25	52,1	19	36,5
Etanol	9	18,8	13	25
Hepatit C	2	4,2	4	7,7
Otoimmün	2	4,2	1	1,9
Wilson	0	0	2	3,8
Kriptojenik	6	12,5	11	21,2
PBS	2	4,2	0	0
PSK	1	2,1	1	1,9
Budd-Chiari	1	2,1	1	1,9
Toplam	48	48	52	52

PBS: Primer Biliyer Siroz; **PSK:** Primer Sklerozan Kolanjit.

Hastalarımızın sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği puanları alt gruplarına göre değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon alt grubu puanları 0 ile 100 arasında olmakla birlikte ortalama ve standart sapması 53 ± 23,59 olarak saptanmıştır. Fiziksel rol alt grubu puanları ise 0 ile 100 arasında değişirken 29,75 ±34,94 ortalama ve standart sapmaya sahipti.

Ağrı alt grubu puanları 0 ile 100 arasında değişirken 63,59 ±24,26 ortalama ve standart sapmaya sahipti. Genel sağlık durumu puanları 20 ile 85 arasında değişmekle birlikte 43,80 ±13,41 ortalama ve standart sapmaya sahipti. Canlılık alt grubunda ise yaşam kalitesi ölçeği puanları 44,48 ±19,64 ortalama ve standart sapmaya sahip olmakla birlikte 0 ile 85 arasında değişmekteydi. Sosyal fonksiyon alt grubu puanları ise 0 ile 100 arasında değişmekteyken 59,32 ±29,86 ortalama ve standart sapmaya sahipti. Emosyonel rol puanları 0 ile 100 arasında saptanırken ortalama ve standart sapması 30,99 ±35,21 olarak bulundu. Ruhsal sağlık puanlarının en düşük 8 en yüksek ise 100 puan olarak gözlemlenmekle birlikte ortalama ve standart sapması 55,55 ±16,42 olarak saptandı. Fiziksel sağlık durumu puanı 47,53 ± 20,01 ortalama ve standart sapmaya sahipken mental sağlık durumu puanları ise 47,58 ±19,44 ortalama ve standart sapmaya sahipti (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği skorları

Ölçek Sonuçları	**Ortalama ± Standart Sapma (Min.-Med.-Maks.)**
Fiziksel Fonksiyon	53 ± 25,29 (0-50-100)
Fiziksel Rol	29,75 ± 34,94 (0-33,33-100)
Ağrı	63,59 ± 24,26 (0-65-100)
Genel Sağlık Durumu	43,80 ± 13,41 (20-45-85)
Canlılık	44,48 ± 19,64 (0-45-85)
Sosyal Fonksiyon	59,32 ± 29,86 (0-51,25-100)
Emosyonel Rol	30,99 ± 35,21 (0-33,33-100)
Ruhsal Sağlık	55,55 ± 16,42 (8-56-100)
Fiziksel Sağlık Durumu	47,53 ± 20,01 (6,25-44,37-91,25)
Mental Sağlık Durumu	47,58 ± 19,44 (5,25-46,33-91,75)

Hastaların Child sınıflamasına göre otonom disfonksiyon varlığı değerlendirildiğinde, Child sınıflaması ile otonom disfonksiyon varlığı arasındaki ilişkinin istatiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Otonom disfonksiyonu olmayanların %50'si Child A iken, Otonom disfonksiyonu olanların % 44,2'si Child B ve %34,6'sı Child C olarak tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların child sınıflamasına göre otonom disfonksiyon varlığı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)		Otonom Disfonksiyon Var (n=52)		P*
	Sayı	%	Sayı	%	
Child A	24	50	11	21,2	**0,010**
Child B	13	27,1	23	44,2	
Child C	11	22,9	18	34,6	
Toplam	48	100	52	100	

*Ki kare, p<0,05.

Hastaların yaşam kalitesi puanlarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımı değerlendirildiğinde; Hastaların yaşam kalitesi puanlarının belirleyen alt gruplar olan Fiziksel Fonksiyon (p: 0,042), Genel Sağlık Durumu (p: 0,047), Canlılık (p: 0,016), Sosyal Fonksiyon (p: 0,017), Ruhsal sağlık (p: 0,018), Fiziksel Sağlık Durumu (p: 0,028), Mental Sağlık Durumu (p: 0,033) değerlendirme puanlarının otonom disfonksiyon varlığı arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Yaşam Kalitesi Puanlarının Otonom Disfonksiyon Varlığına Göre Dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Otonom Disfonksiyonu Olanlar (n=52)	Otonom Disfonksiyonu Olmayanlar (n=48)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	48,08 ± 25,46 (0-47,50-95)	58,33 ± 24,26 (0-55-100)	**0,042**
Fiziksel Rol	23,56 ± 31,86 (0-0-100)	36,46 ± 37,17 (0-25-100)	0,065
Ağrı	60,43 ± 23,60 (0-57,5-100)	67,03 ± 24,77 (0-70-100)	0,176
Genel Sağlık Durumu	41,25 ± 10,93 (20-40-65)	46,56 ± 15,30 (25-47,50-85)	**0,047**
Canlılık	39,96 ± 19,14 (0-40-85)	49,38 ± 19,20 (0-50-85)	**0,016**
Sosyal Fonksiyon	53,22 ± 25,15 (0-50-100)	65,94 ± 27,35 (0-62,5-100)	**0,017**
Emosyonel Rol	29,48 ± 35,94 (0-0-100)	32,64 ± 34,72 (0-33,33-100)	0,442
Ruhsal sağlık	51,85 ± 16,62 (8-52-84)	59,56 ± 15,40 (24-60-100)	**0,018**
Fiziksel Sağlık Durumu	43,33 ± 18,12 (7,5-41,56-87,50)	52,10 ± 21,13 (6,25-49,69-91,25)	**0,028**
Mental Sağlık Durumu	43,63 ± 19,08 (5,25-40,29-83,91)	51,88 ± 19,12 (6-52,90-91,75)	**0,033**

*Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05.

Değişken normal dağılıma uymadığında ise bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, p<0.05.

Özefagus varis kanaması öyküsü olanlarda hastaların yaşam kalitesi puanlarından özellikle genel sağlık durumu kriterinde istatistiksel olarak anlamlı olasrak düşük bulunmuştur (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının özefagus varis kanaması öyküsüne göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Özefagus Varis Kanaması Öyküsü Olanlar (n=26)	Özefagu Varis Kanamsı Öyküsü Olmayanlar (n=74)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	50,58 ± 22,47 (5-50-95)	53,85 ± 26,31 (0-50-100)	0,483
Fiziksel Rol	28,85 ± 35,14 (0-12,5-100)	30,07 ± 35,11 (0-25-100)	0,832
Ağrı	60 ± 23,94 (0 -57,5-100)	64,86 ± 24,42 (0-66,25-100)	0,359
Genel Sağlık Durumu	39,23 ± 10,65 (25-37,5-65)	45,41 ± 13,97 (20-45-85)	**0,041**
Canlılık	45,77 ± 18,04 (10-42,5-80)	44,03 ± 20,28 (0-45-85)	0,813
Sosyal Fonksiyon	57,89 ± 26,06 (0-56,25-100)	59,83 ± 27,30 (0-51,25-100)	0,804
Emosyonel Rol	25,62 ± 33,07 (0-0-100)	32,88 ± 35,97 (0-33,33-100)	0,297
Ruhsal sağlık	57,58 ± 14,68 (32-56-84)	54,84 ± 17,04 (8-54-100)	0,490
Fiziksel Sağlık Durumu	44,66 ± 18,39 (7,50-42,19-83,75)	48,55 ± 20,57 (6,25-45-91,25)	0,425
Mental Sağlık Durumu	46,71 ± 17,79 (10,50-45,85-88,75)	47,89 ± 20,11 (5,25-46,33-91,75)	0,768

*Mann Whitney U Testi, p< 0,05

Hastaların yaşam kalitesi puanlarının hepatik ensefalopati geçirme öyküsüne göre dağılımı incelendiğinde; hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsü olan grupta yaşam kalitesi kriterlerinin tüm alt gruplarında anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının hepatik ensefalopati geçirme öyküsüne göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Hepatik Ensefalopati Epizodu Geçirme Öyküsü Olanlar (n=22)	Hepatik Ensefalopati Geçirme Öyküsü Olmayanlar (n=78)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	36,14 ± 25,77 (0-35-90)	57,76 ± 23,18 (0-55-100)	**<0,001**
Fiziksel Rol	14,77 ± 26,34 (0-0-100)	33,98 ± 36,03 (0-25-100)	**0,016**
Ağrı	48,52 ± 18,80 (0-51,25-77,50)	67,85 ± 24,04 (0-70-100)	**0,001**
Genel Sağlık Durumu	33,86 ± 8,44 (20-35-50)	46,60 ± 13,25 (20-45-85)	**<0,001**
Canlılık	32,73 ± 17,30 (0-35-75)	47,80 ± 19,08 (0-50-85)	**0,001**
Sosyal Fonksiyon	40,91 ± 29,68 (0-50-100)	64,52 ± 23,74 (0-62,52-100)	**0,001**
Emosyonel Rol	15,14 ± 26,67 (0-0-100)	35,47 ± 36,17 (0-33,33-100)	**0,010**
Ruhsal sağlık	47,32 ± 14,53 (8-48-72)	57,87 ± 16,27 (16-58-100)	**0,007**
Fiziksel Sağlık Durumu	33,32 ± 15,45 (7,50-28,44-74,38)	51,55 ± 19,38 (6,25-45,94-91,25)	**<0,001**
Mental Sağlık Durumu	34,02 ± 16,27 (5,25-31,56-66,13)	51,41 ± 18,62 (6-48,56-91,75)	**<0,001**

*Mann Whitney U Testi, p< 0,05

Hastaların yaşam kalitesi puanlarının asit varlığına göre dağılımı değerlendirildiğinde; ruhsal sağlık dışındaki tüm yaşam kalitesi kriterlerinin ortalama değerlerinin asiti olanlarda anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının asit varlığına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Asit Saptanan Hastalar (n=58)	Asidi Olmayan Hastalar (n=42)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	48,28 ± 24,58 (0-45-95)	59,52 ± 25,11 (0-60-100)	**0,027**
Fiziksel Rol	21,98 ± 31,79 (0-0-100)	40,48 ± 36,61 (0-25-100)	**0,006**
Ağrı	58,10 ± 22,96 (0-55-100)	71,19 ± 24,23 (0-77,50-100)	**0,007**
Genel Sağlık Durumu	40,43 ± 13,81 (20-40-85)	48,45 ± 11,45 (25-47,50-75)	**0,003**
Canlılık	41,03 ± 18,44 (0-40-75)	49,24 ± 20,48 (0-50-85)	**0,039**
Sosyal Fonksiyon	52,03 ± 26,41 (0-50-100)	69,41 ± 24,37 (0-68,75-100)	**0,001**
Emosyonel Rol	25,28 ± 33,22 (0-0-100)	38,89 ± 36,75 (0-33,33-100)	0,035
Ruhsal sağlık	54,17 ± 17,50 (8-52-100)	57,45 ± 14,81 (16-60-92)	0,327
Fiziksel Sağlık Durumu	42,20 ± 18,27 (7,5-38,13-87,50)	54,91 ± 20,17 (6,25-51,25-91,25)	**0,001**
Mental Sağlık Durumu	43,13 ± 18,98 (5,25-39,75-91,75)	53,75 ± 18,59 (6-54,52-83,91)	**0,006**

*Bağımsız gruplarda t testi, $p<0.05$.

Değişken normal dağılıma uymadığında ise bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p<0.05$

Spontan bakteriyel peritonit geçirme öyküsü olan hastaların yaşam kalitesi puanlarının; fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık durumu, sosyal fonksiyon, fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının spontan bakteriyel peritonit öyküsüne göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	SBP Öyküsü Olanlar (n=15)	SBP Öyküsü Olmayanlar (n=85)	p*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	39,67± 22,72 (0-45-70)	55,35 ± 25,12 (0-50-100)	**0,041**
Fiziksel Rol	13,33 ± 20,85 (0-0-50)	32,65 ± 36,19 (0-25-100)	0,055
Ağrı	48,17 ± 25,80 (0 -45-100)	66,32 ± 23,09 (0-67,5-100)	**0,013**
Genel Sağlık Durumu	38,33 ± 15,31 (20-40-85)	44,77 ± 12,91 (20-45-75)	**0,026**
Canlılık	36,33 ± 19,32 (5-35-75)	45,92 ± 19,46 (0-45-85)	0,071
Sosyal Fonksiyon	42,50 ± 31,27 (0-50-100)	62,30 ± 25,07 (0-62,5-100)	**0,016**
Emosyonel Rol	17,78 ± 24,77 (0-0-66,66)	33,33 ± 36,37 (0-33,33-100)	0,152
Ruhsal Sağlık	49,87 ± 15,92 (16-48-84)	56,55 ± 16,40 (8-56-100)	0,083
Fiziksel Sağlık Durumu	34,88 ± 14,97 (7,50-34,38-61,25)	49,77 ± 20,02 (6,25-45-91,25)	**0,020**
Mental Sağlık Durumu	36,62 ± 18,77 (5,25-34-69,96)	49,52 ± 19,02 (6-47,88-91,75)	**0,018**

SBP: Spontan bakteriyel peritonit.

*: Mann Whitney U Testi, p< 0,05.

Beta bloker kullanımı olan grup ile beta bloker kulanımı olmayan grup arasında hastaların yaşam kalitesi puanları kıyaslandığında; beta bloker kullanımının yaşam kalitesi kriterlerinden sadece genel sağlık durumunda anlamlı derecede farklılık yaratmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının beta bloker kullanımına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Beta Bloker Kullanımı Olanlar (n=47)	Beta Bloker Kullanımı Olmayanlar (n=53)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	52,56 ± 23,90 (0-50-95)	53,30 ± 26,69 (0-50-100)	0,900
Fiziksel Rol	26,06 ± 34,17 (0-0-100)	33,02 ± 35,62 (0-25-100)	0,282
Ağrı	65 ± 21,59 (22,50 -65-100)	62,35 ± 26,57 (0-65-100)	0,589
Genel Sağlık Durumu	40,21 ± 10,68 (20-40-65)	46,98 ± 14,82 (25-45-85)	**0,011**
Canlılık	44,58 ± 17,81 (0-45-80)	44,40 ± 21,32 (0-45-85)	0,964
Sosyal Fonksiyon	56,01 ± 24,59 (0-50-100)	62,26 ± 28,64 (0-62,5-100)	0,247
Emosyonel Rol	29,78 ± 36,27 (0-0-100)	32,07 ± 34,57 (0-33,33-100)	0,598
Ruhsal Sağlık	55,13 ± 14,37 (28-52-100)	55,93 ± 18,19 (8-56-92)	0,810
Fiziksel Sağlık Durumu	45,98 ± 16,91 (10,63-45-83,75)	48,91 ± 22,48 (6,25-43,75-91,25)	0,468
Mental Sağlık Durumu	46,37 ± 16,97 (14,13-44,46-88,75)	48,66 ± 21,52 (5,25-47,25-91,75)	0,560

*Bağımsız gruplarda t testi, $p<0.05$.

Değişken normal dağılıma uymadığında ise bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p<0.05$.

Hastaların yaşam kalitesi puanlarının endoskopi sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde; varisi olan gruplarda genel sağlık durumu puanlarının daha düşük olduğu ve varisin evresinin artması ile genel sağlık durumundaki bozulmanın arttığı gözlemlenmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının endoskopi sonuçlarına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Varis yok (n=21)	Evre 1 Varis (n=29)	Evre 2 Varis (n=25)	Evre 3 Varis (n=25)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	56,19 ±25,44 (0-55-90)	52,59±27,41 (5-50-100)	54,40±22,14 (0-50-95)	49,40±26,63 (0-50-95)	0,794
Fiziksel Rol	33,33 ±28,87 (0-25-100)	36,21±40,96 (0-25-100)	22,00±30,03 (0-0-100)	27±36,74 (0-0-100)	0,409
Ağrı	57,25 ±26,98 (0-55-100)	66,38 ±25,36 (0-65-100)	68,40±24,54 (22,50-75-100)	60,90±19,87 (22,50-57,50-100)	0,473
Genel Sağlık Durumu	47,14 ±14,96 (25-45-75)	47,07 ±15,27 (25-50-85)	44,80±9,63 (30-45-65)	36,20±10,34 (20-35-55)	**0,012**
Canlılık	41,10 ±23,53 (0-45-85)	46,38 ±19,77 (10-50-85)	44,20±17,95 (0-45-75)	45,40±18,37 (20-40-80)	0,903
Sosyal Fonksiyon	61,31±26,78 (0-62,5-100)	65,17±27,17 (0-62,5-100)	55,20±24,82 (0-50-100)	55±28,64 (0-50-100)	0,344
Emosyonel Rol	33,33±31,62 (0-33,33-100)	34,48±37,25 (0-33,33-100)	33,32±36,00 (0-33,33-100)	22,66±35,64 (0-0-100)	0,376
Ruhsal sağlık	52,95±18,11 (16-48-92)	56,72±16,29 (8-56-92)	52,72±15,11 (16-56-82)	59,20±16,49 (32-52-100)	0,479
Fiziksel Sağlık Durumu	48,48±20,68 (6,25-45-84,38)	50,56±23,97 (7,5-43,13-91,25)	47,40±14,96 (16,88-45,62-79,38)	43,38±19,28 (10,63-40-83,75)	0,611
Mental Sağlık Durumu	47,17±21,85 (6-45,33-91,75)	50,69±20,40 (10,50-48,21-83)	46,36±18,30 (5,25-46,75-75,04)	45,57±18,02 (19,50-44,46-88,75)	0,757

*Kruskall Wallis Varyans Analizi, p< 0,05.

Hastaların yaşam kalitesi puanlarının Child –pugh gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; Child A, Child B ve Child C grupları arasında yaşam kalitesi kriterleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlendi. Özellikle Child C grubundaki hastaların yaşam kalitesi puanlarının Child A, Child B ye göre çok daha düşük olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının child–pugh gruplarına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Child A (n=35)	Child B (n=36)	Child C (n=29)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	61,86 ± 22,27 (15-60-100)	58,47 ± 21,61 (20-52,50-100)	35,52 ± 24,98 (0-35-90)	**<0,001**
Fiziksel Rol	43,57 ± 30,05 (0-50-100)	29,86 ± 33,71 (0-25-100)	12,93 ± 28,05 (0-0-100)	**<0,001**
Ağrı	72,21 ± 21,77 (22,50-77,50-100)	66,60 ± 22,99 (32,50-68,75-100)	49,47 ± 23,13 (0-52,50-100)	**0,001**
Genel Sağlık Durumu	51 ± 13,22 (30-50-85)	44,44 ± 11,07 (25-45-65)	34,31 ± 10,58 (20-35-60)	**<0,001**
Canlılık	50,66 ± 21,54 (0-50-85)	47,50 ± 15,92 (15-45-75)	32,28 ± 17,18 (0-35-70)	**0,001**
Sosyal Fonksiyon	70,07 ± 22,46 (25-75-100)	67,85 ± 21,81 (25-62,50-100)	35,78 ± 23,08 (0-37,50-75)	**<0,001**
Emosyonel Rol	39,05 ± 36,59 (0-33,33-100)	37,03 ± 37,18 (0-33,33-100)	13,78 ± 24,42 (0-0-100)	**0,004**
Ruhsal sağlık	58,86 ± 16,99 (16-60-92)	57,92 ± 16,83 (8-58-100)	48,62 ± 13,39 (16-48-82)	**0,013**
Fiziksel Sağlık Durumu	57,16 ±18,43 (21,88-54,38-91,25	49,84 ± 17,54 (26,88-45-91,25)	33,06 ± 16,70 (6,25-29,38-75)	**<0,001**
Mental Sağlık Durumu	54,66 ± 19,95 (10,25-56,59-91,75)	52,57 ± 16,15 (19,50-52,35-83)	32,86 ± 14,45 (5,25-34,08-66,13)	**<0,001**

*Kruskall Wallis Varyans Analizi, p< 0,05

Hastaların beta bloker kullanımına göre otonom disfonksiyon varlığı incelendiğinde; beta bloker kullanımı olan ve olmayan gruplar arasında otonom disfonksiyon mevcudiyeti açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların beta bloker kullanımına göre otonom disfonksiyon varlığı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)		Otonom Disfonksiyon Var (n=52)		P*
	Sayı	%	Sayı	%	
Beta bloker kullanımı var	21	43,8	26	50,0	0,532
Beta bloker kullanımı yok	27	56,2	26	50,0	
Toplam	48	100	52	100	

*Ki kare, p<0,05.

Hastaların Child puanlaması ve MELD skorlarının otonom disfonksiyon göstergeleri olan Erken Parasempatik Hasar, Kesin Parasempatik Hasar, Kombine Parasempatik ve Sempatik Hasara göre dağılımı incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 27).

Tablo 27. Hastaların child puanlaması ve Model For End -Stage Liver Disease skorlarının otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar durumuna göre dağılımı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)	Erken Parasempatik Hasar (n=21)	Kesin Parasempatik Hasar (n=17)	Kombine Parasempatik ve Sempatik Hasar (n=14)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Meld Puanı	13,48 ± 5,50 (7-11,5-27)	15,14 ± 4,98 (8-14-28)	14,59 ± 4,71 (9-14-29)	15,36 ± 6,89 (9-13,50-34)	0,251
Child Puanı	7,77 ± 2,54 (5-7-14)	8,19 ± 2,42 (5-7-13)	8,82 ±2,33 (6-9-13)	9,07 ± 2,09 (7-8,50-13)	0,062

*Kruskall Wallis Varyans Analizi, p< 0,05

Hastaların Child puanlaması ve MELD Skorları otonom disfonksiyonu olan grup ile OD olmayan gruba göre kıyaslandığında; ortalama ve stadart sapmadeğerlerinde istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 28).

Tablo 28. Child puanlaması ve Model For End -Stage Liver Disease Skorlarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)	Otonom Disfonksiyon Var (n=52)	P*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
MELD Puanı	13,48 ± 5,50 (7-11,5-27)	15,02 ± 5,37 (8-14-34)	**0,047**
Child Puanı	7,77 ± 2,55 (5-7-14)	8,63 ± 2,29 (5-8-13)	**0,021**

MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli.

*Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05

Bu tablo incelendiğinde; beta bloker kullanımı olan ve olmayan grup arasında otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar durumuna göre dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Hastaların beta bloker kullanımının otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar durumuna göre dağılımı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)		Erken Parasempatik Hasar (n=21)		Kesin Parasempatik Hasar (n=17)		Kombine Parasempatik ve Sempatik Hasar (n=14)		P*
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Beta Bloker kullanımı var	21	43,8	7	33,3	8	47,1	11	78,6	0,061
BetaBloker kullanımı yok	27	56,2	14	66,7	9	52,9	3	21,4	
Toplam	48	100	21	100	17	100	14	100	

*Ki kare, p<0,05

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı (KKH) dünya genelinde oldukça yaygın bir hastalıktır. Hepatit B, C ve alkol kullanımı en önde gelen sebeplerini oluşturmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı, morbidite ve mortalite ile dikkate değer derecede ilişkili ciddi bir hastalıktır. Hastalar hepatik ensefalopati, asit ve varis kanaması gibi siroza ait komplikasyonlar ile muzdarip olmaktadır. Ayrıca; yorgunluk, eklem ağrısı, kaşıntı, iştah kaybı, depresyon, karın ağrısı, hastalığın komplikasyonları hakkındaki kaygılar, seksüel aktivitede azalma, yalnızlık, ümitsizlik, sosyal aktivite ve bellek, konsantrasyon ile ilgili problemler kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak bulunabilmektedir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi testleri, KKH'nın hastalar üzerindeki birçok etkilerini değerlendirmekte ve KKH tedavisinde önemli bir sonuç ölçütü olarak düşünülmektedir (55-58).

Afendy ve ark. (5) 2009 yılında 1103 kronik karaciğer hastası üzerinde sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçen Kısa Form-36 (SF-36) ile yaptığı bir çalışmada; dermografik ve klinik veriler yaş 54 ± 12 yıl , %40 kadın , %69 siroz hastası şeklinde bulunmuş. Analiz, yaş faktörünün SF-36 nın her skalasındaki sağlıkla ilgili yaşam kalitesindeki kötüye gidiş ile korele olduğunu açığa çıkarmıştır ($p < 0,05$). Kadın hastalar, SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık durumu, canlılık, mental sağlık durumu kriterlerine göre sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde daha fazla bozulmaya sahip bulunmuştur ($p < 0,05$).

Saab ve ark. (58) 2005 yılında, SF-36 ve CLDQ (Kronik karaciğer hastalığı soru formu) testlerini kullanarak karaciğer transplantasyonu bekleyen 150 erişkin hastada sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmeye çalışmıştır. Bu çalışmada, SF-36'nın her bir ilgi alanını kendi hastalarında normal kontrol grubuna göre kayda değer şekilde düşük bulmuşlardır ($p < 0,001$) Child-Pugh skorlaması ile SF-36'nın fiziksel komponenti arasında orta derecede negatif

korelasyon (r=-0.39) (P<0,001) mevcut iken, Child-Pugh skorlaması ile SF-36'nın mental komponenti arasında zayıf korelasyon (r=-0.10) bulunmuştur. MELD skoru ile değerlendirilen karaciğer hastalığının ciddiyeti, karaciğer transplant adaylarında yaşam kalitesi hakkında öngördürücü değildi. Asit ve ensefalopatinin varlığı, kaydadeğer bir şekilde düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuş, Child-Pugh skorlaması asit ve ensefalopatiyi de değerlendirdiği için, yaşam kalitesi ile daha iyi şekilde ilişkili bulunmuştur .

Bizim çalışmamızda, otonom disfonksiyonu (OD) olan hastaların SF-36 ile belirlenen yaşam kalitesi puanlarının alt grupları olan fiziksel fonksiyon (p<0,042), genel sağlık durumu (p<0,047), canlılık (p<0,016), sosyal fonksiyon (p<0,017), ruhsal sağlık (p<0,018), fiziksel sağlık durumu (p<0,028), mental sağlık durumu (p<0,033) değerlendirme puanlarının anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Hastalığın ciddiyeti ve evresini gösteren Child sınıflaması ve MELD sisteminde daha ileri evre olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları daha düşük olarak saptanmıştır(P<0.005). Ayrıca yaptığımız çalışma sonucunda, OD sahip olan hastaların Child ve MELD puanlarının daha yüksek değerlerde olduğu görüldü (p<0,05).

Portal hipertansiyon varlığında otonom nöropati ve bozulmuş adrenal yanıtın mekanizması tam anlaşılamamıştır. Portal venleri daralmış sıçanlarda periferal ve santral beta adrenerjik fonksiyon değişmesi, anormal kardiyak beta adrenerjik duyarlılığın gelişmesi ile gösterilmiştir. Böylece, hemodinamik homeostasiste, intrahepatik ve portal ven otonom lifleri kritik rol oynamakta olduğu ve bu otonom liflerin portal hipertansiyon ve sirozda etkilenebildiği anlaşılmıştır. Hepatik baroreseptör, intravasküler volümünün durumunun değişimi ve basınç reseptörinin portal ven uyarılarını yüklenmenin uzun dönem etkileri olarak; otonomik fonksiyonu değiştirebilmesi ve bu değişiklileri ölçebilmemiz mümkün olabilmektedir (59,60).

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, diabetes mellitus ve alkol kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bir komplikasyon olmakla birlikte sirozlu hastalarda da sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Son dönem karaciğer hastalarında sıklıkla görülen Otonom disfonksiyon yüksek mortalite oranları ile birlikte olan bir durumdur. Otonom nöropatisi olan karaciğer sirozlu hastaları sepsis veya varis kanaması gibi mortalitesi son derece yüksek olan durumlara uygun yanıt veremediğine ya da oluşan yanıtın yetersiz olduğuna dair yapılmış çalışmalar vardır. Bu kanıtları dikkate alarak, otonom disfonksiyonu olan bu hastaların erken karaciğer transplantasyonuna verilmesi gerektiği düşüncesi savunulmaktadır (61,62).

Dillon ve ark. (62) sirozlu hastalarda standart kardiyovasküler refleks testleri ile %60, 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin ölçümü ile % 70 oranında otonom disfonksiyon varlığını

rapor etmişlerdir. Voigt ve ark. (63) sirozlu hastaların %75'inde, portal ven trombozlu hastaların %62'sinde otonom disfonksiyon bulunduğunu bildirmişlerdir.

Kempler ve ark. (64) sirozlu hastaların %83'ünde, primer bilier sirozlu hastanın %85'inde, HBsAG pozitif kronik karaciğer sirozlu hastanın %85'inde otonom disfonksiyon varlığını rapor etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise, sirotik hastalardaki otonom disfonksiyonu prevelansı %52 olarak saptandı. Valsalva manevrasına karşı kalp atışına anormal yanıt %33 olarak saptanırken, derin nefes esnasındaki kalp atım hızına anormal yanıt %32 olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastaların etyolojilerine bakıldığında ise %52 hastada Hepatit virüsleri %22 hastada etanol kullanımı ön plana çıkarken % 15 hastada kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı ve %12 hastada diğer nedenler saptandı.

Barter ve Tanner (65) alkol kullanan hastalar ile yaptığı kohort çalışmasında; %16' sında parasempatik hasar ve buna ilaveten bunların %20'sinde parasempatik ve sempatik hasarının olduğunu belirlediler. Hendrikse ve ark. (3); kronik karaciğer hastalığı olan hastaların %45'inde vagal nöropati olduğunu buldular. Gentile ve ark. (66); hastalarının %60'ında otonom nöropati olduğunu raporlamıştır. Bu son çalışmada yüksek Child-Pugh puanları ve düşük serum albumin seviyeleri tarafından tespit edilen daha ileri evre karaciğer hastalığı ve ileri yaş, otonom disfonksiyon ile paralellik gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmamızda; Child A grubunda olan 35 hastanın 11'inde otonom disfonksiyon saptanırken, Child B olan 36 hastanın ise 23'ünde otonom disfonksiyon mevcuttu. Child C grubunda olan 29 hastanın ise 18'inde otonom disfonksiyon varlığı saptandı. Yapılan istatistiksel analizde ise Child sınıflamasında daha ileri olan hastalarda otonom disfonksiyon varlığının arttığı bulundu ($p=0.010$).

Jain ve ark. (67). 199 siroz hastası ile yaptığı çalışmada ise; otonom nöropati sıklığının %70,9 olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada etyolojide %70,1 ile çoğunluğu alkol kullanımı, %22,2 kriptojenik siroz, %4,4alkol ve hepatit B birlikteliği ,%2,9 yalnızca hepatit B'ye bağlı olduğu saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde hepatit C infeksiyonu görülmemiştir. Çalışmada karaciğer sirozunun şiddeti değerlendirildiğinde %53,4 Child B, %30,4 Child C ve %16,2 Child A olduğu saptanmıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada; valsalva manevrasına karşı kalp hızı yanıtı %55, derin nefes alma esnasındaki kalp hızı yanıtı %65 saptanmıştır. J.Jain ve ark. (67) nın yaptığı çalışmada ise; valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı %66,3, derin nefes alma esnasında kalp hızı yanıtı %81,9 olarak bildirilmiştir.

Jain ve ark. (67) yaptığı çalışmada; %92 parasempatik hasar ve %44,4 sempatik hasar, %36,2 kesin hasar ve %34,7 erken otonom sinir hasarı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise; %21 erken parasempatik hasar, %17 kesin parasempatik hasar ve %14 kombine sempatik ve parasempatik hasar mevcudiyeti ile daha düşük oranlar tespit edilmiştir. Bununla birlikte Bajaj ve arkadaşları (61) 20 siroz hastası ile yaptığı çalışmada ise; %15 erken parasempatik hasar, %25 kesin parasempatik hasar ve %40 kombine hasar varlığı ile bizim çalışmamıza benzer oranlar saptamışlardır.

Johnson ve ark. (68) 79 kronik alkolik erkek hasta üzerinde otonom nöropati testlerini kullanarak yaptıkları çalışmada; 32 hastada vagal nöropati olmadığını, 25 hastada 1 anormal test sonucu, ve 22 hastada 2 yada daha fazla anormal sonuç test etmişlerdir. 2 kişide ise otonom fonksiyon testlerinin hepsinde bozukluk olduğu bulunmuş. Kronik alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalarında vagal nöropatinin varlığı, mortalite ile genel popülasyona göre anlamlı şekilde daha fazla ilişkili bulunduğu ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümlerin önemli bir sebebi olduğu bulunmuştur. Kronik alkol kullanımında görülen otonom nöropati, özellikle parasempatik yolda hasarlanmaya yol açmakta olduğu ve bunun; kardiyovasküler refleks, pupiller fonksiyon, seksüel impotans ve uyku apnesi üzerinde patofizyolojik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Siroz hastalarında otonom disfonksiyon birlikteliğinin, kötü prognostik faktör olduğu savunulmaktadır. Trevisani ve ark. (69) ileri evre bir grup hastada yaptıkları çalışmada; sürvide belirgin azalmaya yol açan hiperdinamik dolaşımın şiddeti ile otonom disfonksiyon arasında önemli derecede ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Hiperdinamik dolaşım ve otonom disfonksiyonunu birleştiren bu mekanizma yakın zamanda Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açıkça aydınlatılmıştır. Liu ve ark. (70) bu çalışması; portal hipertansiyonun aracılık ettiği vagal sinir sisteminin hiperaktivitesinin, deneysel prehepatik portal hipertansiyonu olan sıçanlarda hiperdinamik dolaşımı yöneten ana mekanizmaları uyardığını göstermişlerdir.

Ayrıca siroz hastalarındaki anatomik bozulmanın QT-intervalindeki uzama ve elektromekanik birleşememe, kardiyak kronotropik yetersizlik benzeri bazı kardiyak değişiklikler ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Böylece kardiyovasküler değişikliklerin, malign aritmilere bağlı bazı ani ölümleri açıklayabileceğini göstermişlerdir (2,51,71,72).

Stevens ve ark.(72) bir küçük kohort grubunda; primer bilier sirozlu hastalarda otonom disfonksiyonun sık sık meydana geldiğini ve ayrıca bunların çoğunun presirotik evrede oluştuğunu ve yorgunluk, kan basıncında postüral dengesizlik gibi semptomlar ile de yakından ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda primer bilier sirozu olan 2 hasta olmakla birlikte primer sklerozan kolanjiti olan da 2 hastamız mevcuttu. primer bilier sirozu olan 2 hastamızda otonom disfonksiyon saptanmazken primer sklerozan kolanjiti olan 2 hastamızın birinde otonom disfonksiyon mevcuttu. Çalışmamız primer bilier sirozu ve primer sklerozan kolanjiti hastalarının otonom disfonksiyon prevalansı ve sıklığı ile ilgili veri sağlama konusunda hasta sayısı yetersiz olup; daha fazla sayıda primer bilier sirozu ve primer sklerozan kolanjit hastasını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik karaciğer hastalığında görülen otonom disfonksiyon genellikle asemptomatik, etyolojiden bağımsız ve varlığı kötü prognozun habercisi olarak kabul edilen bir bulgudur. Etyolojide aldosteronun myokard fibrozisine yol açması ve otonom dengeyi bozması, nitrik oksitin yol açtığı vazodilatasyona bağlı sempatik tonus artışı, reseptör ve post reseptör düzeyinde bozukluk olması gibi sebepler öne sürülmüştür. Kardiyak otonom disfonksiyonun tespitinde 1970'li yılardan beri kardiyovasküler refleks manevraları kullanılmaktadır (73,74).

Siroz hastalarındaki ana elektrokardiyografik değişiklik , kalp hızını ayarlayan QT-intervalindeki uzamadır. QT-intervalindeki uzama etyolojiyle ilşikili bulunamamıştır. Bununla birlikte , sirozda otonom disfonksiyonun belirleyicilerinden biridir ve karaciğer nakli sonrasında bir kısmı düzelmektedir. Bernardi ve ark. (74) 107 siroz hastası ile yaptıkları çalışmada; QT-intervalindeki uzamanın karaciğer yetmezliğinin derecesi ve plazma noradrenalin dolaşımı ile ilişkili bulmuştur. bu çalışmada ayrıca QT-interevalinin sürvi ve mortalite ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

Trevisani ve ark. (69), Bernardi ve ark. (74), Baik ve ark. (75) Gentile ve ark. (66) yaptıkları çalışmalarda siroz hastalarında düzeltilmiş QT-intervalindeki uzama görülme oranını % 30-60 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda hastaların düzeltilmiş QTc (msn) ortalama ve standart sapma değeri 408,04 ± 19,01 olarak bulunmuştur. Literatürde (2,51,72) QT-intervalindeki uzama, yüksek ani kardiak ölüm riski ile korele bulunmuştur. Patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Kardiyomyosit membranında artmış kolesterol miktarını içeren yapısal değişiklikler, kalsiyum ve potasyum pompası ile uyarılan membran akışkanlığını ayarlamaktadır. Ayrıca siroz hastalarında artmış östrojen seviyelerinin QT-intervalindeki uzama üzerinde olumsuz yönde etkili olabileceği savunulmaktadır (51,72).

Kempler ve ark. (64) sirozlu hastalarda otonom disfonksiyon ile düzeltilmiş QT mesafesi uzaması arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Histopatolojik ya da klinik olarak siroz tanısı konan her olgu özofagial ya da gastrik varis açısından değerlendirilmelidir. Sirozda yıllık gastro-özofagial varis gelişme olasılığı

%8'dir. Bizim yaptığımız çalışmada, hastalarımızın %26'sında özefagus varis kanaması öyküsünün mevcut olduğu görülmüştür (24-28).

Asit, karaciğer sirozunun en sık görülen major komplikasyonudur. Literatürde siroz hastalarında asit gelişimi; düşük yaşam kalitesi, artmış enfeksiyon riski, renal yetmezlik ve böylece kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (27-29). Çalışmamızda hastalarımızın %42'sinde asit mevcudiyeti saptanmıştır. Çalışmamızda asit varlığı olan grupta hastaların yaşam kalitesi (genel sağlık durumu, sosyal fonksiyon, fiziksel sağlık durumu, mental sağlık durumu, ağrı) puanlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Jain ve ark. (67) yaptığı çalışmada ise; hastaların %67,8'inde asit, %39,7'sinde gastrointestinal kanama görüldüğünü tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada hastaların %22'sinde en az bir kez hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsü mevcudiyeti tespit edilmiştir. Hastaların yaşam kalitesini belirleyen tüm alt grup kriterleri puanlarının, hepatik ensefalopati epizodu geçirmiş olanlarda istatiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada sirotik hastalarda otonom disfonksiyon varlığı %52 olarak saptanmış olup otonom disfonksiyonu olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları daha düşük olarak bulunmuştur. Bunların yanında asit varlığı, SBP öyküsü ve hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarının daha düşük olarak izlendiği saptanmıştır.

Literatür bulgularıyla birlkte değerlendirildiğinde saptadığımız bulgular dikkat çekici olup; otonom disfonksiyon sıklığının sirotik hastalarda arttığının göstergesidir. Bunların yanında otonom disfonksiyonun klinik önemi bugüne kadar net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Bütün bu bulgular bir araya getirildiğinde otonom disfonksiyonu varlığının klinik önemi konusunda daha kapsamlı ve geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda; Trakya Universitesi Tıp Fakultesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen histopatolojik veya klinik , laboratuar olarak siroz tanısı alan 100 hasta değerlendirilmiş olup; sirozlu hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirleyen faktörler ve otonom disfonksiyonun bu konudaki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1 -) Karaciğer sirozunun etyolojileri açısından değerlendirdiğimizde %52 hastada Hepatit virüsleri %22 hastada etanol kullanımı ön plana çıkarken %15 hastada kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı ve %12 hastada diğer nedenler saptandı.

2 -) Sirotik hastalardaki otonom disfonksiyonu sıklığı %52 olarak saptandı.

3 -) Otonom disfonksiyonu olan hastalarda Child ve MELD puanları daha yüksek olarak değerlendirildi.

4 -) Otonom disfonksiyonu olan hastalarda sağlık ilgili yaşam kalitesi puanları istatiksel olarak anlamlı olacak ölçüde daha düşük olarak saptandı.

5 -) Hastalığın ciddiyeti ve evresini gösteren Child sınıflaması ve MELD sisteminde daha ileri evre olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları daha düşük olarak saptandı.

6 -) Hastalarımızın %22 en az bir kez hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsüne sahipti. Hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları daha düşük bulundu.

7 -) Hastalarımızın %42'sinde asit mevcuttu ve asidi olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları olmayanlara göre daha düşük bulundu.

8 -) Hastalarımızın %26'sında özefagus varis kanaması öyküsü mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'inde hepatosellüler karsinom varlığı saptandı. Hastalarımızın %15'inde en az bir kez SBP geçirme öyküsü mevcut olduğu saptandı.

ÖZET

Çalışmamızın amacı; sirozlu hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirleyen faktörlerin tespit edilmesi ve otonom disfonksiyonun bu konudaki etkisinin belirlenmesidir.

Çalışmamıza karaciğer sirozu tanısı bulunan toplam 100 hasta dahil edildi. Tüm hastalara otonom disfonksiyonunu gösterebilmek amacıyla Ewing ve Clarke tarafından standardize edilmiş postural değişiklik, derin nefes alma, valsalva manevrası sırasında kan basıncı değişikliği ve kalp hızının nicel ölçümü uygulandı. Medical Outcomes Study: 36 - Item Short Form Survey Instrument anketi kullanılarak sirozun hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri saptanmaya çalışıldı.

Çalışmamıza yaşları 24 ile 84 arasında değişen 25'i kadın, 75'i erkek toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i Child A, 36'sı Child B ve 29'u Child C grubunda idi. Çalışmamızda siroz hastalarındaki otonom disfonksiyonu sıklığı %52 olarak tespit edildi. (%21 erken parasempatik hasar, %17 kesin parasempatik hasar, %14 kombine sempatik ve parasempatik hasar). Test sonuçlarına göre hastaların %48'i normal olarak saptandı. Otonom disfonksiyonu olan hastaların SF-36 ile belirlenen yaşam kalitesi puanları, otonom disfonksiyonu olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Hastaların yaşam kalitesi puanlarını belirleyen alt gruplardan fiziksel fonksiyon, genel sağlık durumu, canlılık değerlendirme puanlarının otonom disfonksiyon varlığı arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı derecede daha fazla etkilendiği gözlendi ($p<0,005$). Çalışmamızdaki hastaların Child sınıflaması ve MELD skoru puanları otonom disfonksiyonu olanlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sirotik hastalardaki otonom disfonksiyonu sıklığı %52 olarak saptandı. Otonom disfonksiyon; özefagus varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati gibi siroz hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kötü prognostik faktörlerden birisidir.

Anahtar kelimeler: Siroz, otonomik hastalıklar, yaşam kalitesi

EFFECT OF AUTONOMIC DYSFUNCTION AND RELATED FACTORS ON HELATH RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY

The aim of our study is to evaluate the factors which may affect health related quality of life and the contribution of autonomic dysfunction in patients with liver cirrhosis.

One hundred patients with liver cirrhosis were enrolled in our study. To assess autonomic dysfunction, blood pressure and heart rate were determined during postural diversification, deep inspiration and valsalva maneuvre which were standardized by Ewing and Clarke. Quality of life was evaluated by using Medical Outcomes Study: 36 Item Short Form Survey Instrument Questionnaire. This survey was consisted of 36 items over 8 dimensions. These dimensions were physical role functioning, social role functioning, vitality, bodily pain, general health perceptions, emotional role functioning, physical functioning and mental health.

Twenty five female and seventy five male patients with age 24 to 84 were enrolled in our study. 35 of the patients had Child A, 36 Child B and 29 were Child C liver cirrhosis. 52% patients had autonomic dysfunction. 21% had parasympathetic damage, 17% had absolute parasympathetic damage. Combined sympatheticand parasympathetic damage prevalence was 14%. According to test results, 48% of the patients were normal. SF-36 scores of patients with autonomic dysfunction were significantly lower than patients who do not have autonomic dysfunction. Dimensions such as physical functioning, vitality and general

ehalth perceptions were significantly related with autonomic dysfunction and were considered as poor prognostic risk factors ($p<0.005$). Child and MELD scores of patients with autonomic dysfunctions were higher with statistical significance. Patients with these complications showed worse SF-36 scores and had poor prognosis.

The prevalence of autonomic dysfunction in patients with cirrhosis is 52%. Autonomic dysfunction is a poor prognostic factor affecting quality of life like esophageal variceal bleeding, scites and hepatic encephalopathy.

Key words: Cirrhosis, autonomic diseases, quality of life

KAYNAKLAR

1. Henriksen JH, Kiszka-Kanowitz M, Bendtsen F,Moller S. Volume expansion in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(5):12–23.

2. Salerno F, Cazzaniga M. Autonomic dysfunction: often present but usually ignored in patients with liver disease. Liver Int 2009;29(10):1451-3.

3. Hendrickse MT, Triger DR. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Clin Auton Res 1993;3(4):227-31.

4. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Hepat Med 2011; 23(3):81-7.

5. Afendy A, Kallman JB, Stepanova M, Younoszai Z, Aquino RD, Bianchi G et al. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;30(5):469-76.

6. Gunnarsdottir SA, Olsson R, Björnsson ES. Characteristics, prognosis and outcome of patients with oesophageal varices in a university hospital in Sweden 1994-1999. Scand J Gastroenterol 2005;40:1462-8

7. Guadalupe GT, Joseph L. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the department of veterans affairs hepatitis C resource center program and the national hepatitis C program. Gastroenterol 2009; 104:1802–29.

8. Garcia TG. Siroz ve komplikasyonları. (çeviri: S.ÜNAL). Cecil medicine.23. Baskı. Ankara:Güneş Kitabevleri; 2011: 1140-2.

9. Özbay G. Karaciğer Sirozunun Patolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikler, hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları ,sempozyum dizisi. 2002;1: 97-100.

10. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. Hepatol Int 2009;3(1):294-304.

11. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115(2):209-18.

12. Giacomo G, Prodromos H, Anastasia F, Andrew K, Burroughs, Amar P. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies. Semin Liver Dis 2011;31(1):82-90.

13. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. Scand J Gastroenterol 2012;47(6):702-9.

14. Acar M. Sirozda doku ve lezyon karakterizasyonu. İstanbul medeniyet üniversitesi göztepe eğitim ve araştırma hastanesi radyoloji anabilim dalı. www.tmrd.org.tr/2013mr/sunumlar/murat_acar_2.pdf

15. Özdemir S. Karaciğer sirozunun kliniği. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları, sempozyum dizisi 2002;1(28):93-6.

16. Karagöz İ , Haktanır A. Kronik karaciğer hastalıkları. Afyon Kocatepe Ünversitesi Tıp Fakültesi Tıp Araştırmaları Dergisi 2004;2 (2):33-40.

17. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE. Yoğun bakım tanı ve tedavi (Çeviri: M.Güven, R. Coşkun). Current diagnosis and treatment serisi.3.Baskı.Ankara:Güneş tıp kitapevleri;2005:720.

18. Coşar MA. Karaciğer sirozlu hastada asit gelişimi ve tedavisi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:145-51.

19. Sonsuz A. Nonalkolik karaciğer yağlanması.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi. No:58.2007:91-8.

20. Okten A. Turkiye'de karaciğer sirozunun etyolojisi. Hepatolojide güncel gelişmeler sempozyumu kitabı.1998: 67.

21. Korkmaz M , Ünal H. Portal hipertansiyon fizyopatolojisi ve güncel yenilikler. Güncel Gastroentroloji 2013;3(1):163-6.

22. 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):217-31.

23. Akdoğan M. Karaciğer sirozunda takip. www.vhsd.org/files/file/2009_sunumlar/243.pd

24. Kumar P, Clark M. Clinical Medicine (çeviri: F. Tabak, Ö. Tabak) İstanbul: İstanbul tıp kitapevi;2005:378.

25. Sonsuz A, Rahmanoğlu D. Portal hipertansiyon. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. Hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları sempozyum dizisi No: 28.2002; s.101-10

26. Ala IS, Don CR. Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. N Engl J Med 2001; 345:669-81.

27. Sonsuz A. Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar, Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları, akciğer kanserine güncel yaklaşım sempozyum dizisi. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. 2007:99-112.

28. Özdemir S. Sirotik asit. Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:1-7.

29. Özdemir S. Spontan bakteriyel peritonit. Bakırköy tıp dergisi 2012;8:1-5.

30. Öztürk O, Tuncer İ, Doğanay L, Yorulmaz E, Çolak Y,Yılmazenç F. Sirozlu hastalarımızda hepatik ensefalopatiyi tetikleyici faktörler. Göztepe Tıp Dergisi 2010;25(4):164-8.

31. Dişibeyaz S. Hepatik ensefalopati. Güncel Gastroenteroloji 2002;6(1):9-19

32. Akın P, Erden B . Hepatik ensefalopati. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. Hepato-bilier sistem ve pankreas hastalıkları sempozyum dizisi 2002;1(28):111-20.

33. Zeyneloğlu P. Hepatorenal sendrom. Journal of the turkish society of intensive care. 2010;23(3):34-9.

34. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International ascites club. Hepatology 1996;23:164-76.

35. Akil İ, Kasırga E . Heptorenal sendrom. Erciyees Med J 2004;26 (3):132-40.

36. Kalkan İ, Öztaş E, Oğuz D. Güncel bilgilerimiz doğrultusunda hepatorenal sendrom. Güncel Gastroenteroloji 2008;12(1):39-46.

37. Gülbay E, Gülbay M, Kaya M, Acıcan T. Hepatopulmoner sendrom. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003;51(2):197-206.

38. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. J Hepatol 2006;45:617-25.

39. Bağlar E, Türkay C. Hepatopulmoner sendrom. Güncel gastroentroloji 2012;16(2):147-55.

40. Bruix J, Sherman M.American Association for the Study of liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53(3):1020-2.

41. Bosch FX, Ribes J, Diaz M. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology 2004;36:127.

42. Taş A. Hepatosellüler karsinom tanı ve tedavisi. Güncel Gastroentroloji 2010;14(3):145-8.

43. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J hepatol 2010; 53: 179-90.

44. Öztaş E, Oğuz D. Sirotik kardiyomyopati. Güncel Gastroentroloji 2008;12(2):98-145

45. Sawant P, Vashishtha C, Nasa M. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. Int J Hepatol 2011;20:280-6.

46. Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Scand J Gastroenteroloji 2001;8:20-2.

47. Moller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013;167(4):1101-8.

48. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. European heart journal 2013;34(36):2804-11.

49. Moller S, Henriksen; Cardiopulmonary complications in chronic liver disease; World J Gastroenterol 2006 January 28; 12(4): 526-38.

50. Baik SK, Tamer R, Samuel L. Cirrhotic cardiomyopathy. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:1-15.

51. Akyüz G, Leblebiciler MA.Otonom sinir sistemi anatomisi ve değerlendirilmesi.Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58(1);1-5.

52. Milovanovic B, Milinic N, Trifunovic D, Krotin M, Filipovic B, Bisenic V et al. Autonomic dysfunction in alcoholic cirrhosis and its relation to sudden cardiac death risk predictors. Gen Physiol Biophy 2009;28:251–61.

53. Maria I, Millas R, Rubies J, Navarro X, Josep M, Sola R. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease. J Hepatol 1991;26: 1242-8.

54. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Hepat Med 2011;3:81–7.

55. Roman E, Cordoba J, Torrens M, Guarner C, Soriano G. Falls and cognitive dysfunction impair health-related quality of life in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25(1):77-84

56. Kalantar K, Joel D, Mıchael H. Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2012;200: 2797–806.

57. Gutteling JJ, Man RA, Busschbach JJV, Darlington SE. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. Neth J Med 2007;65:227-34.

58. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A,Younossi ZM, Lee C, Durazo F et al. MELD Fails to Measure Quality of Life in Liver Transplant Candidates. Liver Transplantation 2005;11:218–23.

59. Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan CR, Sarin KS. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. J Gastroenterol Am 2002;97:113-24.

60. Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. Hepatology 1996;23:471-5.

61. Bajaj BK, Agarwal MP, B Krishna Ram. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. Postgrad Med J 2003;79:408–11.

62. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, Ewing DJ, Neilson JM, Bouchier IA at all. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. Am J Gastroenterol 1994;89(9):1544-7.

63. Voigt MD, Trey G, Levitt NS, Raine R, Lombard CJ, Robson SC et al. Autonomic neuropathy in extra-hepatic portal vein thrombosis: evidence for impaired autonomic reflex arc. J Hepatol 1997;69(3):634-41.

64. Kempler P, Szalay F, Varadi A, Keresztes K, Kadar E, Tanczos E et al. Prolongation of the QTc-interval reflects the severity of autonomic neuropathy inprimary biliary cirrhosis and in other non-alcoholic liver diseases. Z Gastroenterol 1993;31(2):96-8.

65. Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in alcoholic population. Postgrad Med J 1993;3:227–31.

66. Gentile S, Marmo R, Peduto A, Montella K, Coltorti M. Autonomic neuropathy in liver cirrhosis: relationship whit alcoholic ethiology and severity of disease. Ital J Gastroenterol 1994;89:1544-7

67. Jain J, Banaiti S, Sing R, Udan V, Rao T. Magnitude and pattern of autonomic neuropathy in cirrhosis of liver. J Mahatma Gandhi Inst Med Sci 2015;20(1):66-73.

68. Johnson RH and Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51(4):476-80.

69. Trevisani F, Sica G, Mainquà P, Caraceni P, Domenicali M, Zaca F et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. Hepatology. 1999 Dec;30(6):1387-92 (Abstract)

70. Liu H, Schuelert N, Mc Dougall JJ, Lee SS. Central neural activation of hyperdynamic circulation in portal hypertensive rats depends on vagal afferent nerves.Gut 2008;57:966-73.

71. Prabha S, Vashishtha C, Nasa M. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. Int J Hepatol 2011;19(9):89-94.

72. Stevens S , Allen J, Murray A, D Jones, Newton J. Microvascular optical assessment confirms the presence of peripheral autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis. Liver Int 2009;29:1467-72

73. Sözen AB, Erten N, Tükek T, Karan MA, Akkaya V, Taşçıoğlu C. ve ark. Sirozlu hastalarda otonomik disfonksiyon: bir kalp hızı değişkenliği çalışması. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1999;62(3):286-90

74. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympatho-adrenergic stimulation in patients with cirrhosis. J Hepatol 1991;12:207-16

75. Baik SK, Lee SS, Valla D. Cirrhotic cardiomyopathy. Hepatology 2005;23:471-5.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/109	
	PROTOKOL ADI	Sirozlu Hastalarda Sağlıkla İlgili yaşam Kalitesini Belirleyen Faktörler – Otonom Disfonksiyonun Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/ 03** **Tarih:22.05.2013**
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yıldız ORTABURUN'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İZİNLİ

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
(HASTA GRUBU İÇİN)

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/05/2013 tarih ve 2013/109 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0536 550 58 25 numaralı cep telefonundan Dr. Yıldız Ortaburun'a başvurabilirsiniz.

1. **Araştırmayla İlgili Bilgiler:**

   a. Araştırmanın bilimsel adı: Sirozlu hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirleyen faktörler - otonom disfonksiyonun etkisi

   b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Sirozun (Karaciğer yetmezliğinin) sebep olduğu rahatsızlıkların belirlenmesi, bunların siroz hastalarının yaşam şekli üzerindeki oluşturduğu olumsuzlukları ve günlük hayatlarını ne ölçüde etkilediğinin tespit edilmesi; Sirozun kalp atım sayısı ve tansiyon ölçümü değerleri üzerindeki etkisinin araştırılması

   c. Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri: Prof. Dr. Ali Rıza Soylu, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B. D. Gastroentroloji Bilim Dalı

   d. Araştırmanın içeriği: Rutin poliklinik ve servis takipleri sırasında sizlerden ve kontrol grubundan tansiyon , nabız, kalp tepe atımı ölçümü ve elektrokardiyografik ölçümler yapılacaktır. Araştırmamız sırasında sizlere beş aşamadan oluşan otonom disfonksiyon varlığını tespit etmek için testler yapılacaktır. Bu testler basitçe anlatımla şu şekilde olacaktır:

*** Hasta oturur durumda iken kalp hızı sayılacak ve EKG aleti ile hastanın kalp atışları gözlenirken 15 saniye nefes vermeye zorlanıp kalp hızındaki değişiklikler ölçülür. EKG aleti ile elde edilen veriler hesaplanır.
***Hasta oturur pozisyonda dinlenme halinde iken kalp hızı ölçülüp kaydedilecek. Daha sonra hasta derin derin nefes alıp vermesi sağlanır. 1 dakika süre ile her biri 5 sn süren toplam altışar (6) adet derin nefes alma ve nefes vermesi sağlanır. Nefes alış verişleri sırasında en yüksek ve en düşük kalp hızları not edilir.
***Hasta yatar durumda EKG cihazı ile kalp atışları ölçülür iken ayağa kalkar ve tekrar kalp atışları ölçülür. Bu ölçüm sırasında 30 kalp atım sayısı izlenir ve EKG kağıdındaki değerler hesaplanır.
***Hasta yatağa yatırılıp istirahat halinde iken tansiyon aleti ile kan basıncı ölçülecek ve not edilecek. Daha sonra ayağa kalkması istenilen hastanın ayakta dururken tekrar tansiyonu ölçülecek ve not edilecek. Bu elde edilen değerler arasındaki fark hesaplanacak.
***Hastanın istirahat halinde iken kalp atışları sayılacak ve tansiyon aleti ile tansiyonu ölçülecek. Daha sonra ellerini bir şeyi kavrar gibi sıkıca yumruk yaparak sıkması istenilecek. 1 dakika süre ellerini bu şekilde açıp kapatması sağlanacak. Sonra tekrar kalp atım sayısı ve tansiyonu ölçülerek not edilecek.

*** Sizlere 36 sorudan oluşan kısa bir anket sunulacak ve onları cevaplamanız istenecektir. Sizlerden ve size ait poliklinik ve servis dosyalarınızdan araştırma için gerekli olabilecek kişisel ve tıbbi özgeçmişiniz ile ilgili bilgiler temin edilecektir.

e. Araştırmanın amacı: Kronik karaciğer hastalığı dünya genelinde artmakta olup, kronik hastalıklarının önemli bir sebebi olarak yer almaktadır. Epidemiyolojik olarak hastalara ve topluma büyük bir yük getiren kronik karaciğer hastalığının hastanın sağlığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine olan etkileri oldukça önemlidir. Dizayn ettiğimiz bu çalışma ile karaciğer sirozu olan hastalarda otonom disfonksiyonun prevelansı ve önemi; Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ölçülmesi ve derecelendirilmesi; Bu hastalardan otonom nöropati tespit edilenler ve tespit edilmeyenler olarak gruplandırılması ve bu gruplar arasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi oranları karşılaştırılması ve bunlar arasında fark olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

f. Araştırmanın niteliği: Tez Çalışması

g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi: 01 . 05 . 2013.
Öngörülen sure yaklaşık 1 yıl olup servisten veya poliklinikten takipli kronik karaciğer parankim hastalığı (siroz) tanısı almış olan yaklaşık 100 hastaya ulaştıktan sonra çalışma sonlandırılacaktır.

h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı: Araştırmaya kronik karaciğer hastalığı olan 100 hasta olarak çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Bu hastalardan otonom nöropati tespit edilenler ve tespit edilmeyenler olarak

gruplandırılacak olup bu gruplar arasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi oranları karşılaştırılacaktır. Daha önceden yapılan çalışmaların biyoistatistik anabilim dalımızca yapılan power analizi neticesinde 100 hastanın yeterli olacağı ve iki gruba ayrılması amaçlanmaktadır

i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni: 18 yaş üstünde olup, kronik karaciğer hastalığı tanısı almış olan hastaları çalışmamıza dahil etmeyi planlıyoruz.

j. Araştırmada uygulanacak yöntemler:

Araştırmamız sırasında sizlere beş aşamadan oluşan otonom disfonksiyon varlığını tespit etmek için testler yapılacaktır. Bu testler basitçe anlatımla şu şekilde olacaktır:

*** Hasta oturur durumda iken kalp hızı sayılacak ve EKG aleti ile hastanın kalp atışları gözlenirken 15 saniye nefes vermeye zorlanıp kalp hızındaki değişiklikler ölçülür. EKG aleti ile elde edilen veriler hesaplanır.

***Hasta oturur pozisyonda dinlenme halinde iken kalp hızı ölçülüp kaydedilecek. Daha sonra hasta derin derin nefes alıp vermesi sağlanır. 1 dakika süre ile her biri 5 sn süren toplam altışar (6) adet derin nefes alma ve nefes vermesi sağlanır. Nefes alış verişleri sırasında en yüksek ve en düşük kalp hızları not edilir.

***Hasta yatar durumda EKG cihazı ile kalp atışları ölçülür iken ayağa kalkar ve tekrar kalp atışları ölçülür. Bu ölçüm sırasında 30 kalp atım sayısı izlenir ve EKG kağıdındaki değerler hesaplanır.

***Hasta yatağa yatırılıp istirahat halinde iken tansiyon aleti ile kan basıncı ölçülecek ve not edilecek. Daha sonra ayağa kalkması istenilen hastanın ayakta dururken tekrar tansiyonu ölçülecek ve not edilecek. Bu elde edilen değerler arasındaki fark hesaplanacak.

***Hastanın istirahat halinde iken kalp atışları sayılacak ve tansiyon aleti ile tansiyonu ölçülecek. Daha sonra ellerini bir şeyi kavrar gibi sıkıca yumruk yaparak sıkması istenilecek. 1 dakika süre ellerini bu şekilde açıp kapatması sağlanacak. Sonra tekrar kalp atım sayısı ve tansiyonu ölçülerek not edilecek.

***36 maddelik yaşam kalitesi değerlendirme anketiyle tüm bunların yaşam kalitesi üzerine etkileri ortaya konmaya çalışılacak**,** 36 sorudan oluşan kısa bir anket formunu cevaplandırmanız istenecektir.

2. **Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar**: Yapacağımız testler EKG incelemesi esnasında öngördüğümüz herhangi bir risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır.
3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar**: Otonom Disfonksiyon siroz hastalarında önemli bir komplikasyon olarak oluşmaktadır ve karaciğer sirozu bulunan hastalarda yaşam kalitesini önemli sayılabilecek düzeyde etkilemektedir .Yapılacak çalışma ile hastalığın nasıl ortaya çıktığı, sebepleri ile ilgili bazı noktalar gün yüzüne çıkarılmış olacaktır. Aynı zamanda gelecekte yeni ilaçların geliştirilmesinde faydalı olunabilecektir.
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Yok

5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
   a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak haklarınız konusunda bilgi almak için bağlantı kuracağınız kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası. (Dr. Yıldız Ortaburun, 05365505825)
6. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırma için hastanemiz bünyesindeki EKG cihazları kullanılacak olup ek bir ücret gerekmemektedir.
7. **Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Çalışmaya katılmak, reddetmek veya çalışmadan çekilmek tamamiyle hastalarımızın insiyatifinde; onların rızasıyla olabileceği için diledikleri anda çalışmamızdan çıkarılmayı talep etmeleri halinde çalışmamızdan çıkarılacaktırlar.
8. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Planlanan araştırma boyunca Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Klavuzundaki temel prensiplere bağlı kalınacaktır. Çalışmamızdan elde edilen veriler gizli tutulacak ve farklı amaçlarla kullanılmayacaktır.
9. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Çalışmamızın bitiminde çalışmamıza katılan gönüllüler diledikleri takdirde kendilerine bilgi verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amacla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacnın Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

Ek 3

YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

Tıbbi Sonuçlar Çalışması : 36 – Maddeli Kısa Anket Formu Belgesi

1) Genel olarak , sağlık durumunuzu söyleyebilirmisiniz ?

a) Mükemmel 1 puan
b) Çok iyi 2 puan
c) İyi 3 puan
d) Fena değil 4 puan
e) Kötü 5 puan

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığında , bugünkü sağlık durumunuzun oranı genel olarak nasıl olur?

a) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun çok daha iyi 1 puan

b) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun biraz daha iyi 2 puan

c) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun yaklaşık olarak aynı 3 puan

d) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun biraz daha kötü 4 puan

e) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun çok daha kötü 5 puan

Takip eden maddeler , tipik bir gün boyunca yapabildiğiniz aktiviteler hakkındadır. Şuanki sağlık durumunuz , bu aktiviteleri yapmanızı sınırlıyor mu? Eğer öyleyse , Ne kadar ?

	Evet, Çok sınırlıyor	***Evet, Bir miktar sınırlıyor***	***Hayır, Hiç sınırlamıyor***
3. Kuvvet gerektiren aktiviteler, ağır nesneleri kaldırma ,koşmak, yorucu spora katılma	[1]	[2]	[3]
4. Orta derecede aktiviteler, masayı hareket ettirmek , elektrikli süpürgeyi itmek, bowling yada golf oynamak gibi	[1]	[2]	[3]
5. Bakkaldan alınan gıda maddelerini kaldırmak ve taşımak	[1]	[2]	[3]
6. Birkaç tane bir kattan başka kata giden merdivenleri tırmanmak	[1]	[2]	[3
7. Bir tane bir kattan başka kata giden merdivenleri tırmanmak	[1]	[2]	[3]
8. Bükülmek, diz çökmek, eğilmek	[1]	[2]	[3]
9. Bir kilometreden fazla yürüyüş	[1]	[2]	[3]
10. Birkaç blok öteye yürüyüş	[1]	[2]	[3]
11. Bir blok öteye yürüyüş	[1]	[2]	[3]
12. Banyo yapma ve kendi başına giyinmek	[1]	[2]	[3]

Son 4 hafta sırasında , fiziksel sağlığınızın bir sonucu olarak işiniz yada diğer düzenli günlük aktiviteleriniz ile ilgili aşağıdaki sorunlardan herhangi biri var mı?

	Yes	***No***
13. İşinizde yada diğer aktivitelerinizde harcadığınız sürenin miktarında azalma	1	2
14. Yapmayı istediğinizden daha azını mı başardınız	1	2
15. Çeşitli iş ve diğer etkinlikleri yapmakta sınırlandınız mı?	1	2
16. İşinizi yada diğer aktivitelerinizi gerçekleştirmekte zorluk çektiniz mi?	1	2

Son 4 hafta sırasında , herhangi duygusal problemlerin (örneğin depresyon veya endişeli hissetme gibi) sonucu olarak işiniz yada diğer düzenli günlük aktiviteleriniz ile ilgili aşağıdaki sorunlardan herhangi biri var mı?

	Yes	***No***
17. İşinizde yada diğer aktivitelerinizde harcadığınız sürenin miktarında azalma	1	2
18. Yapmayı istediğinizden daha azını mı başardınız	1	2
19. İş ve diğer aktiviteleri her zamanki gibi dikkatli yapamadınız	1	2

20. Son 4 hafta boyunca sizin fiziksel sağlık ve duygusal problemleriniz; aile ,arkadaş ,komşu ve gruplarla olan normal sosyal aktivitelerinizi ne boyutta engelledi?

- Hiç 1
- Az 2
- Orta 3
- Epey 4
- Aşırı 5

21. Son 4 hafta boyunca ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

- Hiç 1
- Çok Hafif 2
- Hafif 3
- Orta 4
- Şiddetli 5
- Çok Şiddetli 6

22. Son 4 hafta boyunca ağrı , senin normal işlerini (evişleri ve ev dışındaki işlerin her ikisini de içeren) ne miktarda engelledi?

- Hiç 1
- Az 2
- Orta 3
- Epey 4
- Aşırı 5

Aşağıdaki sorular son 4 hafta boyunca nasıl olduğun ve nasıl hissettiğin hakkındadır.

Her soru için, lütfen sizin hissettiğinize en yakın olan bir cevabı verin

	Her Zaman	Çoğu Zaman	İyi bir Zaman	Bazı Zaman	Az bir Zaman	Hiçbir Zaman
23. Enerji dolu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
24. Çok sinirli bir kişi oldun mu?	1	2	3	4	5	6
25. Hiçbirşeyin seni neşelendiremeyeceği kadar can sıkıntısı hissettin mi?	1	2	3	4	5	6
26. Sakin ve huzurlu hissettin mi?	1	2	3	4	5	6
27. Çok fazla enerjin var mı?	1	2	3	4	5	6
28. Üzgün ve efkarlı hissettin mi?	1	2	3	4	5	6
29. Yıpranmış hissettin mi?	1	2	3	4	5	6
30. Multu bir insan oldun mu?	1	2	3	4	5	6
31. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

32. Son 4 hafta boyunca, fiziksel sağlık ve duygusal problemler, senin sosyal aktivetelerini (akrabalarını , arkadaşlarını ziyaret etmek gibi) ne kadar engelledi?

Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zaman	3
Az bir zaman	4
Hiçbir zaman	5

Aşağıdaki ifadelerin her biri sizin için nasıl ? Doğru ya da yanlış?

	Kesinlikle Doğru	***Çoğu kez Doğru***	***Bilmi-yorum***	***Çoğu kez Yanlış***	***Kesinlikle Yanlış***
33. Ben diğer insanlara göre biraz daha kolay hastalanır gibi gözükürüm.	1	2	3	4	5
34. Ben herkes gibi sağlıklı değilim.	1	2	3	4	5
35. Benim sağlığımın daha kötüye gideceğini düşünüyorum.	1	2	3	4	5
36. Benim sağlığım mükemmel.	1	2	3	4	5