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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hasan C. ÜMİT

KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALARINDA MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ VE KARACİĞER KIRILGANLIK İNDEKSİNİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Görkem KARADAĞ

EDİRNE-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bizlere yol gösteren, mesleğimden keyif almayı ve iyi bir hekim olmayı öğrendiğim Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma, çalışmanın her aşamasında bana destek olan, Gastroenteroloji Bilim Dalını sevmemi sağlayan tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Hasan C. Ümit'e, tez çalışmamın oluşmasındaki katkılarından ve emeklerinden ötürü sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tezel'e, bana zamanlarını ayırarak çalışmama katılan gastroenteroloji polikliniğinde izlediğimiz değerli hastalarımıza, en sıkışık zamanlarımda beni destekleyen, beraber çalışmaktan zevk aldığım ve hep bir şeyler öğrendiğim sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm diğer iç hastalıkları kliniği çalışanlarına ve her zaman yanımda olan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE HEPATİK ENSEFALOPATİ **3**

MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ **6**

YAŞAM KALİTESİ **8**

KIRILGANLIK **12**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

BULGULAR **22**

TARTIŞMA **43**

SONUÇLAR **49**

ÖZET **51**

SUMMARY **53**

KAYNAKLAR **55**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

HE : Hepatik Ensefalopati

INR : International Normalized Ratio

İST : İz Sürme Testi

KHYKÖ 1.0 : Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

LFİ : Karaciğer Kırılganlık İndeksi (Liver Frailty İndex)

MELD : Model for End-Stage Liver Disease,

MELD-Na : Model for End Stage Liver Disease-Sodium

MHE : Minimal Hepatik Ensefalopati

GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak karaciğer hasarı gelişmesi sonucunda normal hepatositlerin fibrotik doku ile yer değiştirmesi sonucu portal kan akımının bozulduğu, karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği ve karaciğerde fibrozis ile karakterize progresif kronik bir hastalıktır. Sirozun yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen komplikasyonlarından biri de hepatik ensefalopati(HE)dir. En hafif formunda bile, HE sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürür ve aşikar HE için bir risk faktörüdür (1). Minimal hepatik ensefalopati(MHE), siroz hastalarında herhangi bir klinik bulgu olmadan bilişsel fonksiyonlarda, elektrofizyolojik parametrelerde, serebral nörokimyasal/nörotransmitter dengesinde, serebral kan akımında değişiklikler ile karakterize bir tablodur. Bu hastalarda tanı klinik bulgular olmadığı için nörofizyolojik veya psikometrik testler ile konur (2).

Dünya Sağlık Örgütü 1948 yılında sağlığı sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmayışı değil, ruhen bedenen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamıştır (3). Aynı kuruluş yaşam kalitesini ise bireyin içerisinde yaşadığı kültürel özellikler ve değerler nezdinde; hedefleri, standartları, beklentileri ve kaygıları ile ilişkili yaşam algısı olarak yapmıştır (4). Beklenen yaşam süresinin artması ve kronik hastalıkların görülme sıklığı artması ile birlikte yaşam kalitesinin önemi artmıştır. Günümüzde tıbbi parametrelerin, bireylerin sağlıklı olarak değerlendirilmesinde yetersiz kaldığına yönelik görüş birliğine varılmış olup bu nedenle yaşam kalitesinin değerlendirilmesine ve arttırılmasına yönelik çalışmalar daha da önemsenmeye başlanmıştır. Bu amaçla tıbbi işlemlerin sonuçlarının ölçülmesinde ve değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçeklerine başvurulmaktadır (5). Yaşam kalitesi ölçekleri 2 grup altında değerlendirilir. Jenerik ölçekler; yaşam kalitesinin belirli bir hastalıktan bağımsız olarak değerlendirilmesine imkân tanır. Tüm popülasyona uygulanabilir ve farklı hastalıklarda yaşam kalitesi kıyaslamasını sağlarlar (6). Ancak geniş

ölçekte hazırlanmış olan bu ölçekler, belirli hastalıkların ilerlemesinden dolayı klinik açıdan küçük farklılıkları ortaya koyamayabilir. Hastalığa özgü ölçekler ise belirli hastalıklar için önemli olabilecek parametreleri içerir ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede daha faydalıdır. Yaşam kalitesinin düşük saptanması; takipsiz kalma, tedaviye uyum sağlayamama, sosyal hayattaki sorunlar gibi problemlerin sebebi veya sonucu olabilir. Bu nedenle yaşam kalitesi izlemi ve takibi bireyin hastalığının sürecinde elzemdir. Ayrıca semptomatik iyileşmeyi baz alan modern sağlık hizmetlerine insani bir bakış açısı eklemektedir (7).

Kırılganlık yaşlanma ile birlikte vücuttaki organların ve sistemlerin mevcut görevlerini tam olarak yerine getirememesi nedeniyle yetersiz kalması, günlük rutin aktiviteler ve stres kaynaklarına karşı vermeleri gereken yanıtta ve tepkilerde noksanlık sonucu fizyolojik kabul edilmeyen sonuçların ortaya çıkmasına yatkınlık olarak değerlendirilen bir sendromdur (8). Yaşın ilerlemesi ile kırılganlık artmaktadır. Yaşlılıkta kırılganlık; kardiak, solunumsal ya da metabolik tanılı bir hastalıkları olmamasına rağmen günlük yaşam aktiviteleri için başkalarına bağımlı olmaları olarak tanımlanmıştır (9). Malnutrisyon, kas ve kondisyon kaybı ile karakterize olarak değerlendirilen fiziksel kırılganlık, kronik karaciğer hastalarında sağlığın önemli bir belirleyicisi olarak kabul görmeye başlamıştır. Yaşlı hasta gruplarında kırılganlık ölçümü için Fried Kırılganlık İndeksi (Fried Frailty İndex) gibi ölçekler geliştirilmiştir. Ancak bu ölçekler kronik karaciğer parankim hastaları için özgün değildir. Karaciğer Kırılganlık İndeksi (Liver Frailty İndex) kronik karaciğer hastalığı tanısı olan hastalarda kırılganlığı ölçmek için kurgulanmıştır (10).

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli, kronik karaciğer hastalığı tanılı, 2020-2021 yıllarında poliklinik başvurusu olan 76 hastada MHE varlığının ve Karaciğer Kırılganlık İndeksi'nin yaşam kalitesine etkisini ortaya koymaya çalıştık. Hastaların ek olarak yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik özelliklerini, Child-Turcotte-Pugh sınıflamalarını, MELD ve MELD-Na değerlerini ve laboratuvar parametrelerini inceleyerek bu bulguların yaşam kalitesine ve MHE varlığına etkilerini ortaya koymaya ayrıca bu faktörlerin mortaliteye etkisini belirlemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE HEPATİK ENSEFALOPATİ

Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmış olup otopsilerde karaciğerin portakal kabuğu görünümü için kullanılan eski yunanca bir terim olan scirrhus kelimesinden köken almaktadır (11). Siroz, çeşitli etyolojik nedenlere bağlı olarak karaciğer hasarı gelişmesi sonucunda normal hepatositlerin fibrotik doku ile yer değiştirmesi sonucu portal kan akımının bozulduğu, karaciğer yetmezliğinin eşlik ettiği ve karaciğerde fibrozis ile karakterize progresif kronik bir hastalıktır. Karaciğerdeki normal mimarinin bozulması artmış portal basınç ve hepatik yetmezlik ile sonuçlanmaktadır. Karaciğer sirozunda eğer etiyoloji ortadan kaldırılamaz ise karaciğer nakli yapılmadığı hastalık geri dönüşümsüz olarak ilerlemekte ve ölüm ile sonuçlanmaktadır. Bu süreçte önleyici olarak özofagus varisleri varlığı, hepatosellüler karsinom gelişimi hastalarda takip edilir (12).

Sirozun yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen komplikasyonlarından biri hepatik ensefalopati(HE)'dir. En hafif formunda bile, HE sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürür ve aşikar HE için bir risk faktörüdür (1). HE; portal hipertansiyon, portosistemik şantlılarda ve kronik karaciğer hastalığında gözlenen, geri dönüşümlü nöropsikyatrik anomalilerdir. Altta yatan karaciğer hastalığı ortadan kaldırılamadığı sürece HE beklenen yaşam süresini azaltmakta ve yüksek olasılıkla nüks etmektedir (13).

Hepatik Ensefalopati Patofizyolojisi

Hepatik ensefalopati patogenezi birden fazla faktöre bağlı olup akut ve kronik karaciğer hastalığında farklılıklar gösterebilmektedir. Patogenezinde en sık suçlanan sebepler karaciğer yetmezliğindeki metabolik değişikliklere bağlı bozulmuş nörotransmisyon,

nörotoksinlerin rolü, serebral enerji metabolizmasında değişiklikler, sistemik inflamatuar yanıt ve kan beyin bariyerinde anormalliklerdir (14).

Nörotoksinler

Amonyak HE ile en çok bağlantılı nörotoksindir. Ana amonyak kaynağı gastrointestinal sistemdir. Amonyak enterositlerde glutaminden ve kolonik bakterilerin azotlu bileşiklerin katabolizmaları sonucu üretilir (15). Karaciğer normal fonksiyonlarını yerine getirebiliyorsa portal vendeki amonyağın nerdeyse tamamını glutamine dönüştürerek sistemik dolaşıma amonyak geçmesini engeller. Karaciğer parankim hastalığında kan amonyak düzeyinin artışı karaciğer fonksiyonlarında azalmanın ve karaciğer etrafında portosistemik şantların olmasından dolayıdır (14). Bu hastalarda kas yıkımı artan bir durumdur ve kas dokusu karaciğer dışı amonyak ortadan kaldırmasında önemli bir yere sahip olmasından dolayı amonyak artışına neden olabilir. Hiperamonyeminin sonucu olarak astrositlerin şişmesi HE'nin gelişiminde anahtar bir rol olabilir (16). Amonyak aynı zamanda hem eksitatör hem inhibitör post sinaptik potansiyelleri inhibe etmesi nedeniyle doğrudan nöronların elektriksel aktivitesini etkiler.

Beyinde Nörotransmisyonda Değişiklikler

Çeşitli nörotransmitter sistemler farklı çalışmalarda özellikle akut karaciğer yetmezliğinde çalışılmıştır. Çoğunlukla sonuçlar GABAerjik, dopaminerjik, serotoninerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemlerde değişiklikler tanımlamaktadır (14, 17, 18). GABA kan beyin bariyerini geçemeyen önemli bir nörotransmitterdir. Hepatik ensefalopatili hastalarda GABAerjik tonus armıştır ve bunun bir nedeni endojen benzodiyazepin benzeri bileşikler tanımlanmıştır (19). Glutamat beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitterdir. Hepatik ensefalopatili hastalarda sinir sisteminde glutamat düzeyi azalmış, glutamat geri alım mekanizması bozulmuş ve sonuç olarak nöroeksitasyon azalmıştır.

İnflamatuar Sistemik Yanıt

Hepatik ensefalopatide beyin kan akımı azalmış olup herhangi bir enfeksiyon olmamasına rağmen inflamatuar mediatörler ve metabolitlerde değişiklikler izlenir; ve bu gelişmeler herhangi bir enfeksiyon varlığı olmadan gelişmektedir (16). Enfeksiyonlar HE'yi tetiklediği iyi bilinmektedir ancak altta yatan mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (20). Siroz tanılı hastalar fonksiyonel olarak immünsüprese ve enfeksiyonlara yatkın kabul edilirler. Enfeksiyonların kendisinin mi yoksa inflamatuar yanıtın mı HE'yi şiddetlendirdiği net değildir. Salınan ve dolaşıma katılan proinflamatuar sitokinler ve mediatörlerin sonucu

olarak sistemik inflamatuar yanıt sendromu ortaya çıkar. Sepsis ilişkili ensefalopati deliryum tablosundan komaya kadar bilişsel fonksiyonlarda ve motor aktivitede farklı sonuçlar ortaya koyabilir (21).

Hepatik Ensefalopatide Sınıflandırma

Hepatik ensefalopati altta yatan hastalığa göre, bulguların ciddiyetine göre, kolaylaştırıcı faktör varlığına göre ve zaman içindeki seyrine göre olmak üzere 4 ana başlıkta sınıflandırılır. HE'yi kolaylaştıran faktörler arasında gastrointestinal sistem kanamaları, enfeksiyonlar, elektrolit bozuklukları, yüksek doz diüretik kullanımı ve kabızlık gibi nedenler bulunmaktadır (22). Tablo 1'de West Haven kriterlerine göre HE sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Hepatik ensefalopati sınıflandırması (West Haven kriterleri)(14)

		Tanım	**Klinik sonuçlar**	**Yorum**
Etkilenmemiş		Ensefalopati veya öyküsü yok	Testlerle normal olduğu kanıtlanmış	
Minimal	**Gizli**	psikomotor hız ve yürütme fonksiyonları veya nörofizyolojik testlerde bozukluklar	Aşikâr klinik bozukluk olmaksızın psikometrik veya nörofizyolojik test sonuçları	Evrensel kriter yok
Evre I		Dikkat bozukluğu Öfori veya anksiyete Azalmış dikkat aralığı Bozulmuş uyku düzeni	Yer ve zaman oryantasyonu var ancak öncesine göre hastada bilişsel ve davranışsal yavaşlama	Klinik bulgular tekrarlanabilir değil
Evre II	**Aşikâr**	-Letarji veya apati -Zaman dezoryantasyonu - kişilik değişiklikleri -Uygunsuz davranış -Hareket planlamada bozukluk (Dispraksi) -Asteriksis	Zaman oryantasyonunda kayıp En az üçünde hata (Ayın hangi günü, haftanın hangi günü, ay, mevsim, yıl) ± diğer semptomlar	Klinik bulgular değişken ancak belli miktarda tekrarlanabilir
Evre III		Somnolans Semistupor Uyaranlara duyarlı Ciddi dezoryantasyon Garip davranışlar	Zamana ek olarak yer oryantasyonunda kayıp	Klinik bulgular sıklıkla tekrarlanabilir
Evre IV		Koma	Ağrılı uyarana yanıt yok	Komatöz durum genellikle tekrarlanabilir

Hepatik Ensefalopatide Klinik özellikler

Hepatik ensefalopati nonspesifik nörolojik ve psikiyatrik bulguları oldukça yaygın şekilde oluşturabilir. En hafif formunda HE dikkat, psikomotor hız, görsel-uzanımsal yeteneği ölçen psikometrik testlerle, bunun yanı sıra elektrofizyolojik ve diğer fonksiyonel beyin ölçümlerine yönelik testlerle saptanır (23). HE'de ilerledikçe bu tablo hastanın yakınları tarafından bildirilen kişilik değişiklikleri, konuşmada yavaşlama, uyumsuzluk gibi belirtiler görülebilir. Daha sonraki evrelerde uyku düzeninin bozulmasına, yer zaman oryantasyonunun kaybolmasına hatta komaya kadar çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilen bir tablodur.

MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ

Minimal hepatik ensefalopati(MHE), siroz hastalarında herhangi bir klinik bulgu olmadan bilişsel fonksiyonlarda, elektrofizyolojik parametrelerde, serebral nörokimyasal/nörotransmitter dengesinde, serebral kan akımında değişiklikler ile karakterize bir tablodur. Tanı klinik bulguların olmadığı durumda nörofizyolojik veya psikometrik testler ile konur. 1998'e kadar subklinik hepatik ensefalopati olarak tanımlanmış ancak bu tanımın tabloyu olduğundan daha önemsiz göstermesi nedeniyle adı ''minimal hepatik ensefalopati'' olarak güncellenmiştir (2). Evre 1 hepatik ensefalopati ve MHE birlikte West Haven sınıflamasında gizli(covert) hepatik ensefalopatiyi oluşturur.

Epidemiyoloji

Minimal hepatik ensefalopatinin tanısı koymadaki zorluklar nedeniyle insidansına ait güvenilir veri yoktur. Ancak çalışmalarda siroz tanılı hastaların çoğunluğunun hastalığın belirli süreçlerinde bir HE geliştireceğini ortaya koymaktadır (24). MHE'nin prevalansı karaciğer sirozu olan hastalarda %30 ile %84 arasında değişmektedir (25). Daha önceden HE öyküsü olması, karaciğer hastalığının şiddeti, özefagus varis varlığı, karaciğer sirozu etiyolojisinde etanolün olması hastalarda MHE sıklığını arttırmakta ve bu çalışmalarda büyük farklılıklar saptanmasına neden olmaktadır (26).

Klinik

Minimal hepatik ensefalopati olan hastaların klinik olarak bir yakınmaları olmamasına rağmen yaşam kalitesinde azalma mevcuttur (27). Ayrıca dikkat, ayrıntılı veri işleme, psikomotor yeteneklerin kullanımı içeren araba kullanmak gibi aktiviteler başlıca etkilenmektedir. MHE'nin motorlu araç kazalarını arttırdığı gösterilmiştir (28). Ancak alışveriş, kişisel hijyenin sağlanması, giyinme gibi günlük basit aktiviteler etkilenmemektedir.

Uyku rahatsızlıkları HE'li hastalarda sıktır. MHE'li hastalarda uykuyla ilişkili yaşam kalitesinin azaldığı gösterilmiştir (29).

İz Sürme Testi

İz Sürme Testi ilk kez Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından 1944 yılında geliştirilmiştir (30). Sonrasında sivil kullanıma da sunulmuştur. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. İST Form-A ve Form-B olmak üzere iki formdan oluşmaktadır. İST Form-A ve Form-B olmak üzere iki ayrı formdan oluşan, dikkatin, yürütücü işlevlerin, görsel tarama hızının, planlamanın değerlendirildiği frontal lob işlevlerini gösteren nöropsikolojik bir testtir. Form-A'da 1'den 25'e kadar olan sayılar karışık şekilde ve yuvarlak içerisinde mevcuttur. Hastaların kalem ile çizerek (1-2-3…-24-25)'e kadar sayıları takip etmesi istenir. Form-B'de ise 1'den 13'e kadar sayılar ve A'dan İ'ye kadar toplamda 12 harf yuvarlak içerisinde ve karışık olarak bulunmaktadır. Hastalardan bir sayı ve bir harf olacak şekilde (1A-2B-3C…12-İ 13) şekilde kalem ile çizerek takip etmeleri istenir. Form-B'de orijinalinden farklı olarak Türkçe karakterler Ç, Ğ ve İ eklenmiş olan form kullanılmıştır. Ülkemizde bu formların standardizasyonu iki ayrı çalışma ile yapılmıştır (31, 32).

1970 yılından beri HE tanısında İST kullanılmaktadır. MHE'nin değerlendirilmesi için en sık kullanılan testlerden biri olmuştur (33). Karaciğer sirozu tanılı olan ancak aşikar ensefalopati klinik belirtileri olmayan hastaların %60'ında İST'de patolojik sonuçlar saptanmaktadır (34). Ancak İST testlerinin ikisi için de yaş, cinsiyet, eğitim düzeyinin tamamlanma süresine etkisi mevcuttur. Yaşla beraber tamamlama süreleri anlamlı olarak artmaktadır (35). Ayrıca eğitim durumunun İST performansı üzerinde yadsınamaz bir etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36).

Minimal hepatik ensefalopati varlığının değerlendirilebilmesi amacıyla hastalara İST Form-A ve Form-B uygulandı. Form-A'da 1'den 25'e kadar olan sayılar karışık şekilde ve yuvarlak içerisinde mevcuttu ve hastaların kalem ile çizerek (1-2-3…-24-25)'e kadar sayıları takip etmesi istendi. Tamamlandığında süre saniye cinsinden kaydedildi. Form-B'de ise 1'den 13'e kadar sayılar ve A'dan İ'ye kadar toplamda 12 harf yuvarlak içerisinde ve karışık olarak bulunuyordu. Hastalardan bir sayı ve bir harf olacak şekilde (1A-2B-3C…12-İ 13) şekilde kalem ile çizerek takip etmeleri istendi. Süre saniye cinsinden kaydedildi. Form-B'de orijinalinden farklı olarak Türkçe karakterler Ç, Ğ ve İ eklenmiş olan form kullanıldı. Ülkemizde bu formların standardizasyonu iki ayrı çalışma ile yapılmıştır (31, 32).

YAŞAM KALİTESİ

1948 yılından bu yana, Dünya Sağlık Örgütü sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam bir iyilik hali olarak tanımlamıştır.

Toplum içerisinde bireylerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için önemli bir rolü olan sağlık; bireyin toplumda ve etrafı ile bütün olarak, sorunları ile baş edebilir olması, kendi sınırları içerisinde olabileceği en üst düzeyde sağlıklı olması, verimliliği yaşam kalitesi ile belirlenmektedir (37). Bireyin yaşamı boyunca sağlık durumunun ölçümü, sadece tıbbi parametrelere göre değerlendirerek sonuçlandırmak yetersizdir. Bedenen, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali gereklidir. Bu sebeple 20. yüzyılda ekonomistler ve sağlık profesyonelleri tarafından tıbbi parametrelerle tanımlanan sağlığın yanı sıra ‘‘yaşam yıllarına uyarlanan kalite’’ tanımlanmıştır. Bu kavram, bireyin günlük hayatındaki yaşamlar işlevlerini ne düzeyde ve ne kadar kaliteli olarak gerçekleştirebildiği üzerinedir (38). Bu tanım 21. yüzyılda ‘‘Yaşam Kalitesi’’ şeklinde ifade edilmeye başlanmıştır.

Yaşam Kalitesinin Tanımı

Yaşam kalitesi kavramı birçok yazıda vurgulanmasına rağmen tanımında farklılıklar vardır. Yaşam kalitesinin tanımının bireyin yaşamının birden fazla boyutunun içermesi konusunda görüş birliği vardır. Ancak bu parametrelerin neler olacağı yönünde farklı görüşler vardır.

Yaşam kalitesi; kişinin içinde bulunduğu koşullar neticesinde elde edebildiği kişisel doyumdur. Hastalıkların bireyin günlük fiziksel, ruhsal ve sosyal ilişkilerine yönelik etkilerini ve bireyde bu etkilerin oluşturduğu sonuçları ifade etmektedir. Bu tanım içerisinde toplumsal değer yargıları, kültürel etkiler, bireyin beklenti ve amaçları bulunmaktadır (39).

Bir diğer tanıma göre yaşam kalitesi; bireylerin hedefleri, beklentileri, hayat standartları ve endişelerine göre kendi değer ve kültür sisteminde kendi konumlarına ilişkin algıları olarak tanımlanmıştır (40).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi tanımı bir kişinin deneyimlerinden, inançlarından, beklentilerinden ve algılarından etkilenen farklı alanlar olarak görülen sağlığı fiziksel, psikolojik ve sosyal alanlarını ifade eder (41).

Yaşam kalitesini üzerine tanımlamalar genel olarak bireyin öznel kendine ait algılarını kapsamaktadır. Ayrıca yaşam kalitesinin hem öznel hem de nesnel yönleri bulunmaktadır. Yaşam kalitesinde nesnel parametreler bireyin gelir ve eğitim durumu, mesleği, yaşadığı

bölgedeki konutu ya da ulaşım durumu gibidir. Yaşam kalitesinin nesnel yönleri ise bireyin sahip olduğu sağlık düzeyi ve olanakları ile hissettiği doygunluk durumu ile ilişkilidir.

Sağlık ilişkili Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer transplantasyonu çalışmalarında hastanın fonksiyonel durumu ve sağlığı ile ilgili bilgiler rutin olarak toplanmamaktadır. Bu alanlardaki çalışmalar çoğunlukla hastaların karaciğer fonksiyon tesleri, Child-Pugh sınıfı, tedavi komplikasyonları, yeniden transplantasyon oranları gibi daha geleneksel ölçümlere odaklanmaktadır. Bununla birlikte, tıbbi veya cerrahi müdahalelerin göreceli yararlarını değerlendiren çalışmalarda hastanın görüşünün dahil edilmesinin gerekli olduğu artık kabul edilmektedir (42, 43). Ayrıca, tıp pratiği akut hastalık bakımı yerine kronik hastalık yönetimine daha fazla odaklandıkça, belirli bir müdahalenin potansiyel olumsuz sonuçları ile beklenen faydaları arasındaki değiş tokuşlar, giderek hastaların kendi sağlıklarının farklı yönlerini nasıl algıladıklarına ve değer verdiklerine bağlı hale gelmektedir. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri, çeşitli müdahalelerin avantajları veya dezavantajları hakkında yeni ve tamamlayıcı bilgiler sunar. Bu nedenle, gelişim, psikometrik değerlendirme ve güvenilir ve geçerli sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi araçlarının uygulanması klinik araştırmalar alanındaki en önemli metodolojik zorluklardan biridir (44, 45). Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar için sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçeklerinin sonuçları, hastalığın işlevsellik ve iyilik hali üzerindeki derin etkisinden dolayı ve bu hastalıklar için yüksek miktarda kaynak ayrımı yapıldığı için ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri sonuç verileri, tıbbi karar vericilere ve politika planlayıcılara, kronik karaciğer hastalığı gibi kronik tıbbi durumları olan hastaların yönetimi için farklı tedaviler arasında tıbbi kaynakların tahsisini belirlemede potansiyel olarak yardımcı olabilir.

İki temel sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçüm tekniği vardır. Hastalığa özgü ölçekler ve tüm popülasyona uygulanabilen jenerik ölçekler. Jenerik ölçekler, genel olarak bir popülasyon için geçerli olan sağlık ilişkili yaşam kalitesi yönlerini değerlendirmek için tasarlanmıştır(46, 47). Hastalığa özgü ölçekler, ilgilenilen tıbbi durumla ilgili ölçümlere odaklanır.

Her iki türün bir hibrit ölçü ile birleştirilmesi tavsiye edilir, tamamlayıcıdır. Çünkü jenerik ölçekler, bir örnek popülasyonunu diğer hasta grupları ve genel popülasyon verileriyle karşılaştırmak için bir temel sağlarken, hastalığa özgü ölçeklerin ise daha küçük ölçümlere duyarlı olması daha olasıdır. Ancak klinik olarak anlamlılık hastalığa özgü ölçümlerde daha fazladır (44, 48).

Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kısa Form-36)

Kısa form-36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği, 1992 yılında Ware ve Sherbourne tarafından oluşturulmuştur. 1990 yılında ilk olarak 149 madde ile çalışılmış ve 20 maddeli biçimi olan SF-20 ortaya çıkmıştır. Ancak psikometrik özellikleri kapsamaması nedeniyle sonrasında genişletilmiş ve 36 maddeye çıkarılarak SF-36 oluşturulmuştur (49). Ölçeğin Türkçe versiyonunun 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından geçerliliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışması yapılmıştır.

Bireyin sağlık düzeyinin pozitif ve negatif yönlerini ve yaşam kalitesine etkisini ölçme imkanı sunan ölçek, son 4 hafta için bir değerlendirme sunmaktadır.36 madde ve 8 alt parametreden oluşmaktadır (50).

1- Fiziksel fonksiyon: Sağlık sorunları nedeniyle hareket faaliyetlerinin kısıtlanmış olması (ev temizliği, poşet taşımak, merdiven çıkmak gibi günlük aktiviteler)

2- Sosyal fonksiyon: Fiziksel ve ruhsal sebeplerle bireyin sosyal aktivitelerinin kısıtlanmış olması (başkarını ziyaret edebilme ve birlikte zaman geçirebilme)

3- Fiziksel rol güçlüğü: Fiziksel sağlık sorunları nedeniyle bireyin kısıtlanması (ev hayatında ve günlük işlerde)

4- Duygusal rol güçlüğü: Duygusal durum bozukluklarına bağlı gelişen bireyin kısıtlanması (depresyon, anksiyete)

5- Mental sağlık: Psikolojik olarak iyilik ve sağlıklı hissetmeme hali ile ilgili genel mental durum

6- Vitalite: Bireyin enerji düzeyinin nesnel olarak değerlendirilmesi

7- Ağrı: Ağrının şiddeti ve kişinin işlevselliğini etkilemesi

8- Genel sağlık: Bireyin kendi sağlığı ile ilgili öznel görüşleri

Ölçekte her madde birden altıya kadar puanlanmaktadır. Her alt parametre için ayrı ayrı toplam puan hesaplanır. Bu parametrelerde sağlık durumunun kötü olması sıfır puan, iyi sağlık durumu ise yüz puan ile temsil edilmektedir. Ara değerler uygun şekilde dağıtılır. Yaşam kalitesini ölçen bu ölçeğin özellikle fiziksel hastalığı olanlarda kullanılabilirliği vurgulanmıştır (51).

Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

"Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0" kronik karaciğer hastalığının yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerini ölçmek için Ian M. Gralnek ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş bir ölçektir. Orijinal ismi "Liver Disease

Quality of Life Instrument 1.0 (LDQOL 1.0)”dır (52). Sarper B. ve arkadaşları tarafından 2007 yılında Türkçe çevirisi yapılmış ve Türk toplumu için geçerli ve güvenlilir olarak bulunmuştur(53). ‘’KHYKÖ 1.0’’ toplamda 75 alt soru ve bu soruların birleşimi ile 17 sorudan oluşmaktadır. 17 sorunun içeriğine göre birleştirilmesi ile 12 ölçek maddesi oluşturulmaktadır. Madde I, 1. soru 17 alt sorudan oluşmaktadır ve kronik karaciğer hastalığına bağlı yakınmaları değerlendirmektedir. Madde II, 2. soruda yer alan 10 alt sorudan oluşmakta ve kronik karaciğer hastalığının gündelik faaliyetlere etkisini ortaya koymaktadır. Madde III, 3. ve 4. sorulardan ve onların toplamda 7 alt sorusundan oluşmaktadır ve konsantrasyon problemleri ile ilişkilidir. Madde IV, 5. ve 6. Sorudan ve onların toplamda 6 alt sorusundan oluşmaktadır. Hafıza problemleri ile ilişkilidir. Madde V, 7. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların sosyal yaşamlarını değerlendirmektedir. Madde VI, 8. sorudan ve onun 7 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların hastalığı ile ilgili endişelerini değerlendirmektedir. Madde VII, 14. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Uyku sorunlarını değerlendirmektedir. Madde VIII, 15. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların mevcut hastalığı nedeniyle hissettiği yalnızlık duygusunu değerlendirir. Madde IX, 16. sorudan ve onun 4 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastalardaki umutsuzluğu değerlendirir. Madde X, 17. Sorudan ve onun 6 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların kendi hastalıklarına bakış açısını değerlendirmektedir. Madde XI, 9., 10. ve 13. Soruların birleşmesi ile oluşmaktadır ve hastaların cinsel fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Madde XII, 12. Sorudan ve onun 3 alt sorusundan oluşmaktadır. Karaciğer hastalığının oluşturabileceği seksüel sorunları değerlendirmektedir. Ölçekte 11. Soru geçiş sorusudur ve hastaların son 1 ay içerisinde cinsel ilişkisi olup olmadığını sorgulamaktadır(52). Ölçek ana başlık olarak 3 boyuttan oluşmaktadır. Madde I-II-VII-XI Fiziksel Sağlık, Madde VI-X-X Zihinsel Sağlık, Madde III-IV-V-VIII ise Sosyal Sağlık’ı oluşturmaktadır. Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 (52)

Alt boyutlar	Ölçek maddeleri	Soru numaraları	Alt soru sayısı
Fiziksel sağlık	Madde 1- Kronik karaciğer hastalığına bağlı semptomlar	1	17
	Madde 2 Kronik karaciğer hastalığının günlük aktivitelere etkisi	2	10
	Madde 7- uyku	14	5
	Madde 11-Seksüel fonksiyon	9,10,13	3
Mental Sağlık	Madde 6- Sağlık distressi	8	4
	Madde 9- Umutsuzluk	16	4
	Made 10- Kronik karaciğer hastalığını algılama şekli	17	6
Sosyal ve Bilişsel sağlık	Madde 3- Konsantrasyon	3,4	7
	Madde 4- Hafıza	5,6	6
	Madde 5- Sosyal ilişkiler	7	5
	Madde 8-yalnızlık	15	5

KIRILGANLIK

Kırılganlık yaşlanma ile birlikte vücuttaki organların ve sistemlerin mevcut görevlerini tam olarak yerine getirememesi nedeniyle yetersiz kalması, günlük rutin aktiviteler ve stres kaynaklarına karşı vermeleri gereken yanıtta ve tepkilerde noksanlık sonucu fizyolojik kabul edilmeyen sonuçların ortaya çıkmasına yatkınlık olarak değerlendirilen bir sendromdur (8). Yaşın ilerlemesi ile kırılganlık artmaktadır. Fiziksel kırılganlık; genellikle yetersiz beslenme, kas kaybı ve koordinasyon bozukluğu çeken kronik karaciğer parankim hastalarında sağlıkla ilgili sonuçlara önemli bir katkı sağladığı giderek daha fazla kabul edilmektedir (10).

Bir diğer çalışmada yaşlılıkta kırılganlık; kardiyak, solunumsal ya da metabolik tanılı bir hastalıkları olamamasına karşın günlük yaşam aktiviteleri için başkalarına bağımlı olmaları olarak değerlendirilmiştir (9). Malnütrisyon, kas ve kondisyon kaybı ile karakterize olarak değerlendirilen fiziksel kırılganlık, kronik karaciğer hastalarında sağlığın önemli bir belirleyicisi olarak kabul görmeye başlamıştır. Yaşlı hasta gruplarında kırılganlık ölçümü için Fried Kırılganlık İndeksi (Fried Frailty İndex) gibi ölçekler geliştirilmiştir. Ancak bu ölçekler kronik karaciğer parankim hastaları için özgün değildir.

Kırılganlık; fonksiyonel gerileme, sarkopeni, malnütrisyon, fiziksel kondisyonda düşüklük, bozulmuş algılama yeteneği, denge, kardiyopulmoner zindelik, yürüme hızı, kas gücünden oluşan ancak farklı ve çok yönlü bir tanımdır. Bu bileşenlerin tümü, ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda da yaygın olarak gözlenir. Bu değişken sendromu tanımlama konusunda birleştirici bir fikir birliği mevcut literatürde sağlanamamıştır. Bir süreklilik

üzerinde kırılganlık meydana geldiğinden, bazı kriterleri karşılayan ancak belirli bir ölçüm aracı için teşhis eşiğini aşmayan hastalar "Hafif Kırılgan(pre-frail)" olarak adlandırılır (54).

Kırılganlığa karşı sakatlık, komorbidite, sarkopeni ve yetersiz beslenme

Kırılganlık yanlış bir şekilde sakatlık, komorbidite, sarkopeni ve yetersiz beslenme ile aynı anlamda kullanılmaktadır. Aslında, bu diğer koşullar ve kırılganlık arasında önemli bir örtüşme vardır. Bu bileşenler çeşitli kırılganlık değerlendirme araçlarının bir bileşeni olarak dahil edilmiştir. Bununla birlikte, kırılganlık, bu diğer ilişkili kavramlar tarafından tam olarak tanımlamaz ve onlardan farkı olarak değerlendirilir (55). Engellilik, en az bir günlük yaşam aktivitesindeki kısıtlama olarak tanımlanır ve bağımlılık, hastaneye yatış ve mortalite ile ilişkilidir. Düşük aktivite, kırılganlığın bir bileşenidir ve kırılganlık, engellilik için öngörücü bir faktördür (56). Bununla birlikte beslenme, tuvalet, giyinme, banyo ve ulaşım gibi günlük aktivitelerdeki kırılganlık hali hazırda klinik olarak oturduktan sonra, genellikle hastalığın seyrinde geç ortaya çıkar. Bu nedenle, kırılganlığı tanımlamak için engellilik durumunun kullanımı yetersizdir ve tanıyı geciktirebilir veya gözden kaçırabilir. Bunun yerine, kırılganlığın engellilikte fizyolojik bir öncü ve etiyolojik faktör olabileceğini öne sürülmektedir (57).

Kırılganlık ayrıca sarkopeni ile eşanlamlı değildir. Sarkopeni, siroz tanılı hastaların %40 ila 70' inde meydana gelen ilerleyici ve genel bir iskelet kası kütlesi, gücü ve işlevi kaybıdır (58). Sarkopeni, kırılganlığın oturmuş bir tablo olarak ortaya çıkmadan önceki prezantasyonu olarak değerlendirilmektedir (59). Kas gücü birkaç kırılganlık skorunun bir bileşenini oluştururken, tek başına sarkopeni ölçümleri kırılganlığı tamamen kapsamak için yetersizdir.

Kırılganlığın Prevalansı

Kırılganlığın prevalansı değişkendir ve bir uzlaşı tanımı ve tanı araçlarının olmaması nedeniyle belirlenmesinde zorluk yaşanmaktadır. Literatürdeki kırılganlık değerlendirmelerinin sistematik bir incelemesi, 262 farklı kırılganlık değerlendirme tipi tanımlamıştır (60). Bu kadar fazla olmasının nedeni belirlemek için kullanılan aletler ve ölçümler için ortak bir tanımlama yapılmamış olması ve kırılganlık skorlamalarının çeşitli varyasyonlarının da kullanılmakta olmasıdır.

Karaciğer nakli bekleyen ileri karaciğer hastalığı olan hastalarda kırılganlık prevalansı %17-43 arasında değişmektedir. Karaciğer nakli bekleme listesindeki kırılgan hastalar, kırılgan olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek MELD puanlarına sahiptir

(61). Kırılganlığın karaciğer hastalığının ciddiyeti ile orantılı olarak arttığı, MELD-Na skorundaki her bir puanlık artışın Karaciğer Kırılganlığı İndeksi ile 0.04 katsayısına sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (62). Aynı zamanda asit varlığı, ensefalopati, diyabetes mellitus tanısı ve ileri yaş kırılganlıkla ilişkili bulunmuştur (62). Genel popülasyondaki kırılganlığın aksine, siroz hastalarında kırılganlık cinsiyetler arasında eşit olarak dağılmıştır. Lai ve ark. çalışmasında karaciğer sirozu tanılı 40 hastadan oluşan bir kohortta, kırılganlığın alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında (%43'ü zayıftı), viral hepatite (%17'si zayıftı) veya alkolik karaciğer hastalığına (%0'ı zayıftı) göre daha sık meydana geldiği ortaya koymuştur (63).

Kırılganlık Patofizyolojisi

Kırılganlığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Organ sistemlerindeki işlev bozukluklarının birikmesiyle bireydeki homoestazı bozmasının kırılganlığa yol açtığı düşünülmektedir (64). Henüz açık kırılganlık belirtileri göstermeyen "hafif-kırılgan" olarak sınıflandırılan hastaların, akut stres kaynakları tarafından raydan çıkarılabilen, dengeleyici organ sistemlerinin hassas dengesi yoluyla homeostatik dengeyi koruduğu düşünülmektedir (65). Bu süreç, fizyolojik yaşlanma sürecinden farklı olarak değerlendirilmektedir. Siroz tanılı hastalarda ortaya çıktığında ise karaciğer yetmezliğinin kendisinin kırılganlığın tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (66).Nöromüsküler, endokrin, bağışıklık ve kas-iskelet sistemleri kırılganlığa sebep olan başlıca organ sistemleridir (67). Bağırsak mikrobiyomu da son zamanlarda kırılganlıkla ilişkilendirilmektedir (68).

Nöromüsküler değişiklikler: Yaşlanma, beyindeki karakteristik yapısal ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Kortikal bölgelerdeki nöron kaybı minimaldir ancak yüksek metabolik ihtiyaçları olan nöronlar, örneğin hipokampal piramidal nöronlar, değişen sinaptik fonksiyon, protein taşınması ve mitokondriyal fonksiyondan orantısız olarak etkilenebilir (69). Hipokampus, Alzheimer demansının patofizyolojisinde önemli bir aracı olarak tanımlanmıştır ve stres yanıtının önemli bir bileşenidir, artan glukokortikoid seviyelerini algılar ve olumsuz bir geri besleme döngüsünde hipotalamusa bilgi iletir (70, 71). Kırılganlık, bilişsel bozulma ve demans arasında bir ilişkiyi destekleyen gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar birikmektedir (72).

Endokrin Sistem: Beyin ve endokrin sistem, bir dizi homeostatik hormonun sinyalleme eylemi yoluyla metabolizmayı ve enerji kullanımını kontrol eden hipotalamo-

hipofiz ekseni aracılığıyla bağlantılıdır (69). Yaşlanma sırasında, dolaşımdaki üç ana hormonun üretiminde bir düşüş olur. İlk olarak, hipofiz tarafından büyüme hormonu sentezinde bir azalma, karaciğer ve diğer organlar tarafından insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) üretiminde bir azalmaya neden olur. IGF'ler, birçok hücrede anabolik aktiviteyi artıran küçük bir peptit ailesidir. Nöronal plastisitenin teşviki ve artan iskelet kası kuvveti, özellikle önemli etkiler olarak kabul edilir (73). İkinci olarak, azalmış östradiol ve testosteron, luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımının artmasına neden olur. Üçüncüsü, başlıca seks steroidleri öncüsü dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfatı (DHEAS) üreten adrenokortikal hücreler, genellikle kortizol salınımındaki kademeli bir artışla yansıtılan aktivitede azalma gösterir (74). Testosteron seviyeleri ve kırılganlık arasında bir ilişki tanımlanmış olmasına rağmen, bu patolojik bir mekanizmadan ziyade hassas bir belirteç olabilir (75). Kesitsel bir çalışmada, DHEAS ile kırılganlık arasında bir ilişki olduğu bildirimiştir, ancak komorbid durumların etkisi güvenle dışlanamamıştır (76).

Bağışıklık sistemi: Yaşlanan bağışıklık sistemi, kök hücrelerde azalma, T lenfosit üretiminde değişiklikler, B hücreleri tarafından yönlendirilen antikor yanıtının körelmesi, nötrofillerin, makrofajların fagositik aktivitesinin azalması ile karakterize edilir (77). Bu yaşlanan bağışıklık sistemi, sakin durumda yeterince işlev görebilir, ancak akut inflamasyon stresine uygun şekilde yanıt veremeyebilir (77). Enflamasyonun, uyaranlara aşırı duyarlı olan ve ilk enflamatuvar uyaranın ortadan kaldırılmasını takiben uzun bir süre devam eden anormal, düşük dereceli bir enflamatuvar yanıt yoluyla kırılganlığın patofizyolojisinde anahtar bir rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (78). Bu değerler; yaşlanma, kronik hastalık ve ölümle ilişkilendirilmişlerdir ve kırılganlıkta önemli bir role sahip olabilirler (79). Enflamasyon, iskelet kası ve yağ dokusunun anoreksi ve katabolizması ile ilişkilidir ve kırılganlığı karakterize eden beslenme bozukluğuna, kas zayıflığına ve kilo kaybına katkıda bulunabilir (80).

Kas-iskelet sistemi: Sarkopeni, ilerleyici iskelet kası kütlesi, kuvveti ve gücü kaybı olarak tanımlanır ve kırılganlığın önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (81). Kas gücü kaybı, kas kütlesindeki değişikliklerden daha önemli olabilir (82). Normal şartlar altında, kas homeostazı, yeni kas hücresi oluşumu, hipertrofi ve protein kaybı arasında hassas bir denge içinde korunur. Bu hassas denge beyin, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi tarafından koordine edilir ve beslenme faktörlerinden ve fiziksel aktivite seviyesinden etkilenir. Kırılganlığın olumsuz nörolojik, endokrin ve bağışıklık bileşenleri, bu hassas homeostatik

dengeyi bozma ve sarkopeni gelişimini hızlandırma potansiyeline sahiptir. IL-6 ve TNFa dahil inflamatuar sitokinler, enerji için amino asitler üretmek için kas yıkımını aktive eder (83).

Bağırsak Mikrobiyatası: Kırılganlık insidansı, bir bireyin bağırsağındaki mikrobiyom çeşitliliği ile ters orantılıdır. Kırılganlık, mikrobiyota tür çeşitliliği ile yaş, vücut kitle indeksi veya diyetten daha güçlü bir şekilde bağlantılıdır (68). Bazı bakteri türleri ile kırılganlık insidansı arasında da önemli bir ilişki tespit edilmiştir. *Eubacterium dolichum* ve *Eggerthella difficile*, kırılgan yetişkinlerde daha sık görülür, ikincisi ayrıca gastrointestinal hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (84). Tersine, *Faecalibacterium prausnitzii*, kırılgan olmayan yetişkinlere göre daha az sıklıkla bulunur. *F. prausnitzii*'nin bağırsak üzerinde anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu düşünülmektedir, bu nedenle, yokluğunda kronik inflamatuar kırılganlık durumuna potansiyel olarak katkıda bulunur (85). Kırılganlığa ek olarak, birçok çalışma karaciğer sirozunda bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler tespit etmiştir. Siroz tanılı hastalarda hem *Eubacterium* hem de *F. prausnitzii'*nin düşük seviyeleri bildirilmiştir (86). Bağırsak mikrobiyotası ile kırılganlık arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, bu bulgu, bir bireyin bağırsak mikrobiyotasının manipülasyonu yoluyla terapötik stratejilerin yanı sıra, kırılganlık için yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi olasılığını artırmaktadır (55).

Karaciğer Kırılganlık İndeksi

Karaciğer Kırılganlık İndeksi (Liver Frailty İndex-LFİ) kronik karaciğer hastalığı tanısı olan hastalarda kırılganlığı ölçmek için kurgulanmıştır (10). LFİ 3 performansın ölçümü ile kronik karaciğer parankim hastalığı olan hastalarda fiziksel fonksiyonları objektif bir şekilde değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir araçtır. Kavrama kuvveti, denge testi ve sandalyeden oturup kalkma olmak üzere 3 ana ölçümden oluşmaktadır. Fiziksel işlevin bu doğrudan ölçümlerinin, kronik karaciğer parankim hastalarında fiziksel kırılganlık durumunu nesnel olarak ortaya koyması ve yatak başında uygulanabilir olması nedeniyle diğer kırılganlık ölçümlerine göre belirgin avantajları vardır (10).

Kırılganlık ölçümünün değerlendirmesinde 3 başlık vardır

1-Kavrama gücü: Hastanın baskın elindeki sonuç taşınabilir bir dinamometre ile kilogram olarak ölçülmektedir. 3 ölçüm yapılıp analiz için ortalama değer baz alınmaktadır.

2-Sandalyeden kalkma: Hastanın kolları göğsünde katlanmış olarak ardada 5 kez sandalyeden oturur pozisyondan ayağa kalkması istenir. Süre saniye olarak ölçülür.

3-Denge testi: Hastanın 3 pozisyonda (ayaklar yan yana yerleştirilmiş, yarı tandem ve tandem) her biri en fazla 10 saniye olacak şekilde dengeleyebildiği saniye olarak ölçülür.

Sonuclar http://liverfrailtyindex.ucsf.edu adresinden de ulaşılabileceği gibi (-0.330 x cinsiyete göre düzeltilmiş kavrama gücü) + (-2.529 x sandalyeden kalkma testi sonucu) + (-0.040 x denge süresi) + 6 olarak hesaplanır.

Sonuçlar 3 kısımda sınıflandırılmaktadır.

1-Sağlam(Robust): Karaciğer kırılganlık indeksi <3.2

2-Hafif-kırılgan(pre-frail): Karaciğer kırılganlık indeksi >3.2 ve <4.5 arasında olanlar

3-Kırılgan(Frail): Karaciğer kırılganlık indeksi ≥4.5

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, 2020-2021 yılları arası başvuran, karaciğer sirozu tanılı 76 hasta dahil edildi. Karaciğer sirozu tanısı klinik, radyolojik, laboratuvar ve/veya histopatolojik kriterlerle konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi tüm ayrıntıları ile anlatılıp gönüllü olurları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18 yaşının üstünde karaciğer sirozu tanısı almış hastalar
2. Araştırmanın önemini anlayabilecek mental kapasiteye ve eğitime sahip olmak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşın altındaki hastalar
2. Fiziksel aktivitelerini etkileyebilecek tıbbi durumları olan hastalar (sekel bırakan serebrovasküler hadise yaşamış kişiler vb.)
3. Aşikâr hepatik ensefalopati kriterlerini karşılayan hastalar
4. Araştırmanın önemini anlayabilecek mental kapasiteye ve eğitime sahip olmamak

Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi, tanı yılı, dekompansasyon öyküsü, spontan bakteriyel peritonit öyküsü, özefagus varis kanaması öyküsü, albümin, total bilirubin, INR, protrombin zamanı, asit varlığı, portal ven trombozu varlığı, Child-Pugh skoru, MELD skoru, MELD-Na skoru, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, hemoglobin, trombosit, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, MCV düzeyleri kaydedildi.

Hastaların karaciğer kırılganlık testi değerlendirmesi için Karaciğer Kırılganlık İndeksi kullanıldı. Değerlendirme için hastalar sandalyede oturur pozisyonda, omuz eklemi rahat durumda, dirsek 90° açıda iken ve herhangi bir yüzeyden destek almıyorken baskın ellerini kullanarak el dinamometresini kavrayıp tüm güçleri ile sıkmaları istendi. Bu test 3 kez tekrarlandı. Her tekrar arasında sonuç kilogram cinsinden kaydedildi ve el dinamometresi sıfırlandı. Sonra hastalara 5 kez sandalyeden kalkma ve tekrar oturma testi uygulayıcı tarafından gösterildi. 5 kez kollar göğüs hizasında birleştirilerek ve herhangi bir ek destek almadan hızlıca sandalyeden ayağa kalkıp oturuldu. Bu 5 kez tekrarlandı ve beşinci kez ayağa kalkındığında test sonlandırıldı. Hastaya sandalyede otururken kollarının göğüs hizasında birleştirmeleri söylendi. Gösterildiği şekilde destek almadan hızlıca 5 kez kalkıp tekrar oturması söylendi ve uygulatıcının sesli komutuyla süre başlatıldı. Beşinci kez ayağa kalktığında süre durduruldu ve saniye cinsinden kaydedildi. Eğer test süresince hasta kollarından destek alır ise süre durdurulup test tekrar başlatıldı. Hasta test sırasında herhangi bir devam edememe bulgusu gösterir ise kronometre durdurulup hastaya devam edip edemeyeceği soruldu. Hasta devam edebileceğini söylediğinde kronometre devam ettirilerek teste devam edildi. Test için maksimum süre 60 saniye olarak kabul edildi. Eğer 60 saniyede tamamlanamaz ise süre saniye cinsinden sıfır kabul edildi. Bu testten sonra denge testlerine geçildi. Denge 3 duruş ile test edildi. Her test için en fazla 10 saniye duruş hastalardan beklendi. Bu testler ayaklar yan yana duruş, bir ayak diğerinin yanında ancak tam bir ayak mesafesi önünde olacak şekilde duruş ve bir ayak diğerinin tam önünde ve diğer ayağa bitişik şekilde duruş olarak hastaya anlatıldı, uygulayıcı tarafından gösterildi. Tüm duruşlar boyunca hastanın desteksiz şekilde durması beklendiği anlatıldı. Duruşu sağlayana kadar hastaya yardım talep ediyorsa edildi. Ancak duruşu kendisinin devam ettirmesi beklendi. Duruş sırasında vücudunu hareket ettirebilmesine izin verildi ancak dengesini kaybetmesi, destek alması durumunda süre durduruldu. İkinci kez deneme hakkı verildi. Eğer yapamıyorsa süre saniye cinsinden kaydedildi. Sonuclar http://liverfrailtyindex.ucsf.edu adresinden de ulaşılabileceği gibi (-0.330 x cinsiyete göre düzeltilmiş kavrama gücü) + (-2.529 x saniyede sandalyeden kalkma sayısı) + (-0.040 x denge süresi) + 6 olarak hesaplandı.

Sonuçlar 3 kısımda sınıflandırıldı.

1-Sağlam(Robust): Karaciğer kırılganlık indeksi <3.2

2-Hafif kırılgan(pre-frail): Karaciğer kırılganlık indeksi >3.2 ve <4.5 arasında olanlar

3-Kırılgan(Frail): Karaciğer kırılganlık indeksi ≥4.5

Bazı istatistiksel değerlendirilmelerde kullanılmak üzere ikinci bir değerlendirme metodu olarak bazı araştırmalarda kullanılan bir başka sınıflamaya göre hastalar kırılganlık indeksi ≥4.5olanlar kırılgan, <4.5 olanlarda kırılgan olmayan olarak sınıflandırıldı.

Minimal hepatik ensefalopati varlığının değerlendirilebilmesi amacıyla anamnez ve fizik muayene bulguları ile asteriksis olan, zaman veya yer oryantasyonu bozulmuş, ciddi uyku ve dikkat problemleri olduğunu ifade eden hastalar aşikâr HE tablosunda olmaları ihtimali nedeniyle çalışmaya dahil edilmediler. Aşikâr HE klinik olarak ekarte edilen hastalara İz Sürme Testi Form-A ve Form-B uygulandı. Form-A'da 1'den 25'e kadar olan sayılar karışık şekilde ve yuvarlak içerisinde mevcuttu ve hastaların kalem ile çizerek (1-2-3…-24-25)'e kadar sayıları takip etmesi istendi. Tamamlandığında süre saniye cinsinden kaydedildi. Form-B'de ise 1'den 13'e kadar sayılar ve A'dan İ'ye kadar toplamda 12 harf yuvarlak içerisinde ve karışık olarak bulunuyordu. Hastalardan bir sayı ve bir harf olacak şekilde (1A-2B-3C…12-İ 13) şekilde kalem ile çizerek takip etmeleri istendi. Süre saniye cinsinden kaydedildi. Form-B'de orijinalinden farklı olarak Türkçe karakterler Ç, Ğ ve İ eklenmiş olan form kullanıldı. Ülkemizde bu formların standardizasyonu iki ayrı çalışma ile yapılmıştır (31, 32). İST Form A veya B'de yaşa, cinsiyete ve eğitim durumuna göre düzeltilmiş değerlere göre patolojik değerlere sahip hastalar MHE olarak kabul edildi.

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde ''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'' (KHYKÖ 1.0) kullanıldı. ''KHYKÖ 1.0'' kronik karaciğer hastalığının yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerini ölçmek için Ian M. Gralnek ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş bir ölçektir. Orijinal ismi "Liver Disease Quality of Life Instrument 1.0 (LDQOL 1.0)"dır (52). ''KHYKÖ 1.0'' toplamda 75 alt soru ve bu soruların birleşimi ile 17 sorudan oluşmaktadır. 17 sorunun içeriğine göre birleştirilmesi ile 12 ölçek maddesi oluşturulmaktadır. Madde I, 1. soru 17 alt sorudan oluşmaktadır ve kronik karaciğer hastalığına bağlı yakınmaları değerlendirmektedir. Madde II, 2. soruda yer alan 10 alt sorudan oluşmakta ve kronik karaciğer hastalığının gündelik faaliyetlere etkisini ortaya koymaktadır. Madde III, 3. ve 4. sorulardan ve onların toplamda 7 alt sorusundan oluşmaktadır ve konsantrasyon problemleri ile ilişkilidir. Madde IV, 5. ve 6. Sorudan ve onların toplamda 6 alt sorusundan oluşmaktadır. Hafıza problemleri ile ilişkilidir. Madde V, 7. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların sosyal yaşamlarını değerlendirmektedir. Madde VI, 8. sorudan ve onun 7 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların hastalığı ile ilgili endişelerini değerlendirmektedir. Madde VII, 14. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Uyku sorunlarını değerlendirmektedir. Madde VIII, 15. sorudan ve onun 5 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların mevcut hastalığı nedeniyle hissettiği yalnızlık

duygusunu değerlendirir. Madde IX, 16. sorudan ve onun 4 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastalardaki umutsuzluğu değerlendirir. Madde X, 17. Sorudan ve onun 6 alt sorusundan oluşmaktadır. Hastaların kendi hastalıklarına bakış açısını değerlendirmektedir. Madde XI, 9., 10. ve 13. Soruların birleşmesi ile oluşmaktadır ve hastaların cinsel fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Madde XII, 12. Sorudan ve onun 3 alt sorusundan oluşmaktadır. Karaciğer hastalığının oluşturabileceği seksüel sorunları değerlendirmektedir. Ölçekte 11. Soru geçiş sorusudur ve hastaların son 1 ay içerisinde cinsel ilişkisi olup olmadığını sorgulamaktadır(52). Ölçek ana başlık olarak 3 boyuttan oluşmaktadır. Madde I-II-VII-XI Fiziksel Sağlık, Madde VI-X-X Mental Sağlık, Madde III-IV-V-VIII ise Sosyal ve Bilişsel Sağlık'ı oluşturmaktadır. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0' ölçeğinin Türkçe validasyonu Sarper B. ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmaları ile ortaya konmuştur (53). Hastalara ''KHYKÖ 1.0'' uygulayıcı tarafından anket şeklinde yapılmıştır. Sorular ve verebilecekleri cevaplar okunmuş, hastaların yanıtlarına göre not alındı.

12 maddeden oluşan ''KHYKÖ 1.0'' Likert tipindedir. Ölçekte her bir seçenek en az 1 ila en yüksek 6 puan arasında puanlandırılmıştır. 1 en düşük puan 6 ise en yüksek puandır. Ancak sorular arasında farklı puanlamaların olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede saflığın sağlanması için puanlar 0 ila 100 puan arası olacak şekilde dönüştürülmüştür. Yüzlük düzeltilmiş skor= [(Ham puan – en az puan) / (En fazla puan – en az puan)]x100 olarak hesaplanmaktadır. Çalışmaya katılan hastanın ''KHYKÖ 1.0''den 0 puan alması en kötü yaşam kalitesini göstermekte, 100 puan alması ise en iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Ölçeğin orijinalinde yüzlük skor formülü verilmiş ancak o çalışmada uygulanmamıştır (52). Çalışmamızda hastaların ''KHYKÖ 1.0'' sonuçları yüzlük puanlama şekline yukarıda verilen formül kullanılarak çevrilmiş ve yaşam kaliteleri 100 puan üzerinden değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılması için ANOVA ve sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini ortaya koymak için Chi Square testi ve gerekli durumlarda Fischer Exact testi uygulandı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi yöntemi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VE GENEL BULGULAR

Çalışmamızda karaciğer sirozu tanısı almış 76 hastada minimal hepatik ensefalopati (MHE) varlığı, Karaciğer Kırılganlık İndeksi(LFİ) ve Yaşam Kalitesi değerlendirildi. 76 hastanın yaş ortalaması 57,8±11,8 (20-80) yıldı. Hastaların %65,8'i (50 hasta) erkek, %34,2 (26 hasta) kadındı. Hastaların kronik karaciğer hastalığı etiyolojileri değerlendirildiğinde ilk sırada 27 hasta (%35,5) kronik hepatit B infeksiyonu, ikinci sırada ise 18 hasta (%23,7) ile alkolik karaciğer sirozu bulunmaktaydı. 9 hasta (%11,8) kriptojenik siroz, 7 hasta (%9,2) alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmasına bağlı siroz, 6 hasta (%7,9) Primer Biliyer Kolanjit nedeniyle siroz, 3 hasta (%3,9) otoimmün hepatite bağlı karaciğer sirozu, 2 hasta (%2,6) Kronik hepatit C infeksiyonu, 4 hasta (%5,3) diğer nedenler olarak saptandı. Hastaların eğitim düzeyleri; 51'i (%67,1) ilkokul, 9'u (11,8) ortaokul, 13'ü (%17,1) lise, 3'ü (%3,9) üniversite düzeyindeydi.

Hastalar Child-Turcotte-Pugh kriterlerine göre değerlendirildiğinde, %59,2'si (45 hasta) Child A, %22,4'ü (17 hasta) Child B, %18,4'ü (14 hasta) Child C olarak değerlendirildi.

Hastaların MELD skorlarının ortalaması 11,38±5,24 olarak ve MELD-Na skorları 11,76±5,13 olarak hesaplandı. Hastaların eğitim durumları, Child sınıfları, MELD ve MELD-Na skorları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların cinsiyeti, Child sınıfları

Parametre		n	Yüzde(%)
Cinsiyet	Erkek	50	65,8
	Kadın	26	34,2
Eğitim durumu	İlkokul	51	67,1
	Ortaokul	9	11,8
	Lise	13	17,1
	Üniversite	3	3,9
Child Sınıfı	Child A	45	59,2
	Child B	17	22,4
	Child C	14	18,4

76 hastanın çalışamaya alındıkları sırada saptanan laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların laboratuvar parametreleri (n:76)

Parametre	Sonuç	Standart sapma
Hemoglobin	11,78 (g/dl)	2,48
Lökosit	5,95 (10^3/ul)	3,25
Nötrofil	3,70 (10^3/ul)	2,78
Lenfosit	1,48 (10^3/ul)	0,99
Üre	35,50 (mg/dl)	18,37
Kreatinin	0,77 (mg/dl)	0,290
Na	138,88 (mmol/L)	3,37
K	4,31(mmol/L)	0,51
Cl	116,99 (mmol/L)	11,29
Total bilirubin	2,24 (mg/L)	3,28
Albumin	3,53 (g/L)	0,74
Protrombin zamanı	15,50 saniye	5,75
INR	1,334	0,50
MELD skoru	11,38	5,24
MELD-Na skoru	11,76	5,13

MELD: Model for End-Stage Liver Disease, **MELD-Na:** Model for End Stage Liver Disease-Sodium

KARACİĞER KIRILGANLIK İNDEKSİ BULGULARI

Hastaların kırılganlığının ölçülmesi için Karaciğer Kırılganlık Testi (LFİ) kullanıldı. Hastalarda LFİ indeksi ortalama 3,89±0,74 olarak saptandı. Minimum değer 2, maksimum

değer 6 saptandı. 76 hastada LFİ skorlamasına göre değerlendirildiğinde 14 hasta (%18,4) sağlam (robust), 46 hasta (%60,5) hafif-kırılgan (pre-frail) 16 hasta (%21,1) kırılgan (frail) olarak saptandı. LFİ için hastalarda bakılan tüm parametreler tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Karaciğer Kırılganlık İndeksi parametreleri sonuçları

	n	En az	En fazla	Ortalama	Standart sapma
LFİ skoru	76	2	6	3,89	0,63
Sandalyeden 5 kez kalkma (saniye)	76	6	60	13,42	7,28
Ayakta duruş	76	1	10	9,85	1,05
Yarı tandem duruş (saniye)	76	1	10	9,26	2
Tandem duruş (saniye)	76	1	10	8,52	2,85
El dinamometre 1. ölçüm (kg)	76	7	49,8	26,43	9,11
El dinamometre 2. Ölçüm(kg)	76	7	50	26,99	8,99
El dinamometre 3. Ölçüm(kg)	76	8	47	25,95	9,12
El dinamometre ortalama ölçüm(kg)	76	7,33	48,90	26,46	8,92

Karaciğer kırılganlık indeksi değerleri Child sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, Child A hastalarda ortalama LFİ değeri 3,56± 0,59, Child B hastalarda 4,09±0,62, Child C hastalarda 4,67±0,68 saptandı. Child Sınıflamasına göre LFİ skorları tablo 7'de gösterilmiştir. Child sınıfı arttıkça kırılganlık düzeyi artmaktadır. Child sınıflarına göre kırılganlık durumları tablo 6'da gösterilmiştir. Child sınıfına göre hastaların kırılganlık durumları değerlendirildiğinde hem kırılgan olan ve olmayan hastaların oranı hem de Child sınıfına göre ortalama kırılganlık skorları istatistiksel olarak gruplar arasında farklıydı. Child B ve C hastalarda kırılganlık oranı belirgin daha yüksekti.

Tablo 6. Child sınıfı ile Karaciğer Kırılganlık İndeksi sayıları

Child Sınıfı	n	Sağlam	Hafif-Kırılgan	Kırılgan
A	45(%100)	13(%30)	30 (%66)	2(%4)
B	17(%100)	1(%5)	10(%60)	6(%35)
C	14(%100)	0(%0)	6(%43)	8(%57)

Tablo 7. Child sınıflamasına göre Karaciğer Kırılganlık İndeksi Skorları

Child Sınıfı	n	LFİ skor ortalama	Standart sapma	En az	En fazla	p
A	45	3,56	0,59	2	4,69	<0,001
B	17	4,09	0,62	3,1	5,14	
C	14	4,67	0,68	3,6	6	

LFİ: Karaciğer Kırılganlık İndeksi

Karaciğer kırılganlık indeksi sonuçları ile hastaların bakılan laboratuvar değerleri, MELD skoru, MELD-Na skorları karşılaştırılmıştır. Kırılgan, hafif kırılgan ve kırılgan hastalarda incelenen parametreler arasında serum albümin, sodyum düzeyleri ile Child skorları ve MELD sodyum parametreleri istatistiksel olarak gruplar arasında farklı saptandı. Renal fonksiyonlar ve pıhtılaşma parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Sonuçlar Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Karaciğer Kırılganlık İndeksi'nin laboratuvar bulguları, MELD, MELD-Na ve Child skoru ile karşılaştırması

	Karaciğer Kırılganlık İndeksi						
	Sağlam n:14		**Hafif-Kırılgan n:46**		**Kırılgan n:16**		
	Ortalama	**%95 güven aralığı**	**Ortalama**	**%95 güven aralığı**	**Ortalama**	**%95 güven aralığı**	**p**
Albümin (g/L)	**3,89±0,55**	**3,6-4,2**	**3,65±0,69**	**3,6-3,9**	**2,86±0,64**	**2,5-3,2**	**0,001**
T.Bilirubin (mg/dl)	1,2±0,79	0,75±1,66	2,27±3,69	1,18-3,37	3,05±3,27	1,1-4,8	0,38
INR	1,4±1,04	0,8-2	1,28±0,30	1,2-1,4	1,43±0,25	1,3-1,6	0,10
Kreatinin (mg/dl)	0,73±2,27	0,6-0,9	0,78±0,31	0,7-	0,8±0,25	0,66-0,93	0,703
Sodyum (mmol/L)	**139,86±1,61**	**138,9-140,8**	**139,57±3,1**	**138,6-140**	**136,06±3,86**	**134-138,1**	**0,004**
Hemoglobin (g/dl)	11,83±2,63	10,3-13,4	12,31±2,31	11,6-13	10,21±2,3	9-11,4	0,11
Trombosit (10^3/ul)	129,93±91,59	77-182,8	144,54±83,68	119,7-169,4	125,19±80,58	82,2-168,1	0,373
MELD	10,36±6,2	6,8-13,9	10,93±4,93	9,5-12,4	13,56±4,96	10,9-16,2	0,13
MELD-Na	**9,71±3,7**	**7,6-11,9**	**11,35±5,09**	**9,8-12,9**	**14,75±5,28**	**11,9-17,6**	**0,002**
Child Skoru	**5,43±1,09**	**4,8-6,1**	**6,5±2,24**	**5,8-7,2**	**8,88±2,16**	**7,7-10**	**0,001**

MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ BULGULARI

Hastalarda MHE varlığının değerlendirilmesi amacıyla İz Sürme Testi Form-A ve İz Sürme Testi Form-B hastalara uygulandı. İST form-A'da hastaların ortalama süresi 91,61±50,53(29-280) saniye, İST Form-B'de hastaların ortalama süresi 218,04±122,56(55-580) saniye olarak saptandı. Hastaların İST testlerinde aldıkları sonuçlar yaş, eğitim durumu ve cinsiyetten etkilenmektedir. Bu nedenle hastalarda MHE varlığını değerlendirmek amacıyla yaşa, cinsiyete ve eğitim durumuna göre düzeltilmiş değerlerler kullanıldı. 50 yaş üstü hastalar için Cangöz ve ark. (32) yaptığı 50 yaş üzeri Türk yetişkinlerde İST standardizasyon çalışmasındaki sınır değerler kullanıldı. 50 yaş altı hastalar için Türkeş ve ark. (31) yaptığı Türkiye için 20-49 yaş aralığında İST norm belirleme çalışmasındaki sınır değerler kullanıldı. Yaşa, cinsiyete ve eğitim durumuna göre düzeltilmiş sınır değerlerinden uzun olan test süreleri MHE varlığı olarak kabul edildi. IST Form-A'ya göre 29 hastada (%38,2) MHE var, 47 hastada (%61,8) MHE yok olarak saptandı. IST Form-B'ye göre 39 hastada (51,3) MHE var, 37 hastada (48,7) MHE yok saptandı.

Minimal hepatik ensefalopati varlığı ve IST Form-A ve Form B sonuçlarının Child sınıflarıyla değerlendirilen sonuçları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Child sınıflarına göre minimal hepatik ensefalopati saptanan hastalar

Child Sınıfı	Hasta sayısı	İST Form A'ya göre MHE olanlar	IST Form B'ye göre MHE olanlar	p
Child A	45	16 (%35,6)	20 (%44,4)	p<0,001
Child B	17	5 (%29,4)	7 (%41,2)	
Child C	14	8 (%57,1)	12 (%85,7)	
Toplam	76	29 (%38,2)	39 (%51,3)	

MHE: Minimal Hepatik Ensefalopati, **İST:** İz Sürme Testi

Minimal hepatik ensefalopati varlığını ortaya koymak için kullanılan İST Form-A ve İST Form-B testlerinin sürelerinin ortalamaları Child sınıfları ile değerlendirmesi Tablo 10'da gösterilmiş. SPSS ile yapılan ANOVA testinde İST Form-A'nın ve IST Form-B'nin sürelerinin Child sınıfı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.($p<0,001$) Child sınıfı yükseldikçe MHE görülme oranının arttığı gösterilmiştir.

Tablo 10. İz Sürme Testi Form A ve B'nin Child sınıflarına göre süreleri

	Child Sınıfı	n	Ortalama (saniye)	En az (saniye)	En fazla (saniye)	Standart sapma	p
İST Form-A	**Child A**	45	77,13	29	280	44,01	p<0,001
	Child B	17	94,06	38	240	49,57	
	Child C	14	135,14	65	220	48,76	
	Toplam	76	91,61	29	280	50,53	
İST Form-B	**Child A**	45	174,76	55	580	93,34	p<0,001
	Child B	17	215,59	80	450	105,38	
	Child C	14	360,14	150	510	123,54	
	Toplam	76	218,04	55	580	122,56	

İST: İz Sürme Testi

İz Sürme Testi Form-A'ya göre MHE varlığı ile MELD, MELD-Na, Child skoru ile karşılaştırması yapılmıştır. Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. İz Sürme Testi Form-A'ya göre minimal hepatik ensefalopati varlığının laboratuvar sonuçları, MELD, MELD-Na, Child skoru ile karşılaştırması

	İST Form-A		
	MHE var n:29	**MHE yok n:47**	
	Ortalama ± Standart sapma	**Ortalama ± Standart sapma**	**p**
Albümin (g/L)	3,46±,73	3,58±0,75	0,441
T. Bilirubin (mg/dl)	2,24±2,81	2,23±3,56	0,531
INR	1,29±0,25	1,36±0,62	0,765
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,27	0,79±0,3	0,744
Sodyum (mmol/L)	137,90±2,87	139,49±3,54	**0,017**
Hemoglobin (g/dl)	11,09±3,01	12,21±2,01	0,101
Trombosit (10^3/ul)	126,03±89,39	145,02±80,32	0,211
MELD	11,31±4,5	11,43±5,70	0,788
MELD-Na	11,97±4,79	11,64±5,37	0,439
Child Skoru	7,03±2,5	6,66±2,2	0,669

İz Sürme Testi Form-B'ya göre MHE varlığı ile MELD, MELD-Na, Child skoru ile karşılaştırması yapılmıştır. İz sürme testinden herhangi birine göre MHE olduğu düşünülen hastalarda yalnızca serum sodyum ve albümin düzeyleri istatistiksel olarak MHE olmayan hastalara göre farklıydı. Diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. İz Sürme Testi Form-B'ye göre minimal hepatik ensefalopati varlığının laboratuvar sonuçları, MELD, MELD-Na, Child skoru ile karşılaştırması

	İST Form-B		
	MHE var n:39	**MHE yok n:37**	
	Ortalama ± Standart sapma	**Ortalama ± Standart sapma**	**p**
Albümin (g/L)	3,32±0,77	3,75±0,65	**0,011**
T. Bilirubin (mg/dl)	2,39±2,79	2,08±3,77	0,121
INR	1,31±0,26	1,36±0,69	0,253
Kreatinin (mg/dl)	0,77±0,26	0,78±0,32	0,708
Sodyum (mmol/L)	137,62±3,46	140,22±2,73	**0,002**
Hemoglobin (g/dl)	11,38±2,64	12,21±2,26	0,108
Trombosit (10^3/ul)	136,9±87,57	138,7±80,88	0,979
MELD	11,69±4,69	11,05±5,83	0,219
MELD-Na	12,41±5,07	11,08±5,18	0,079
Child Skoru	7,33±2,59	6,24±1,94	0,103

KARACİĞER HASTALIĞI YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ 1.0 BULGULARI

''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0''nin iç tutarlılık düzeyini ölçmek amacıyla Cronbach Alpha güvenilirlik analizi kullanılmıştır. Her bir madde gereç ve yöntemlerde açıklandığı üzere belirli sorulardan oluşmaktadır. Cronbach Alpha değerleri, soruların ortalama değerleri, median değeri ve yüz üzerinden puanları tablo 13'te özetlenmiştir. Madde 8'in Cronbach Alpha değeri 0,46 saptanmıştır. Madde 8 yalnızlık üzerine 5 alt sorudan oluşmaktadır. Sorular arkadaş ihtiyacı, yalnızlık ve soyutlanmışlık ile ilgilidir. Hastalarımızın büyük çoğunluğu aileleri yanlarında olduğu için yalnızlık çekmemekte ancak ihtiyacı olduğunda bir arkadaş bulmakta zorlanmaktadır. Madde 11 seksüel fonksiyonlar üzerine 3 alt sorudan oluşmaktadır ve Cronbach alpha değeri 0,44 saptanmıştır. Hastalarımızın seksüel fonksiyon sorularına çekinerek yanıt vermişlerdir.

Tablo 13. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın maddelerinin ortalama, median, yüzdelik ve Cronbach alpha değerleri

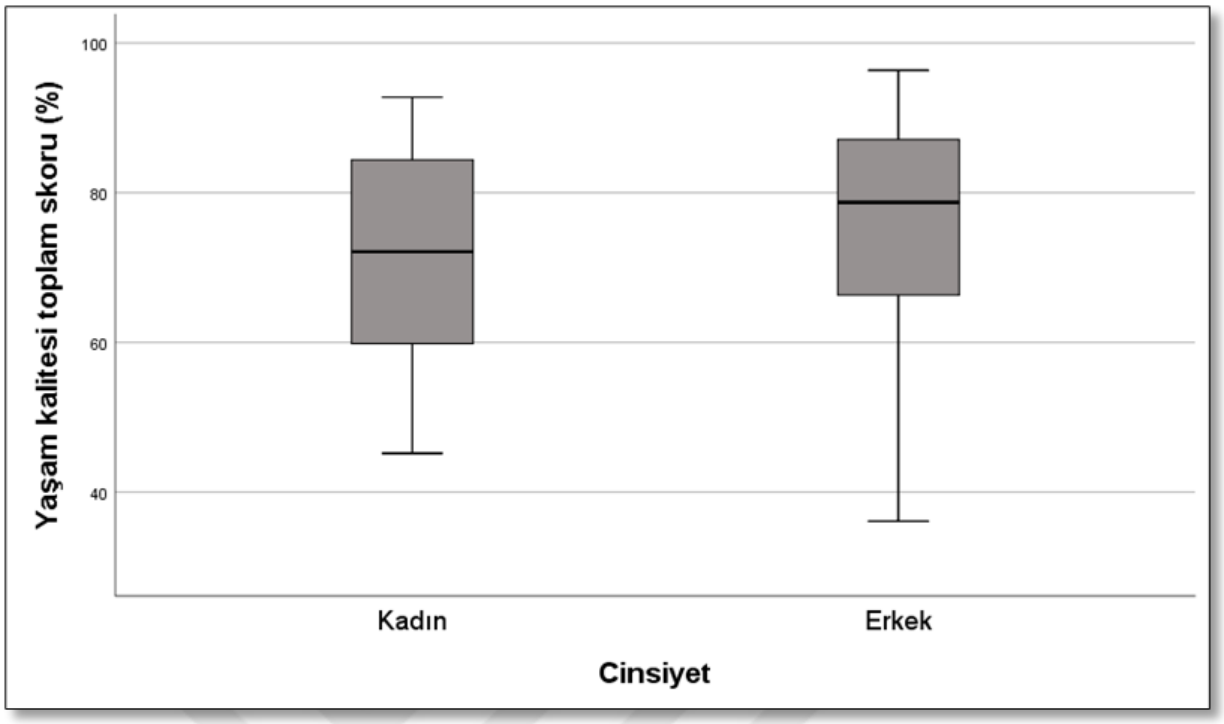
Madde No	Soru adeti	n	Ortalama± Standart sapma	Medyan	Yüzdelik puan	Yüzde en düşük	Yüzde en yüksek	Cronbach alpha
Madde 1	17	76	5,26±0,6	6 (3-6)	85,32±12,10	47,06	100,00	0,79
Madde 2	10	76	4,62±0,9	5 (1-6)	72,44±18,17	14,00	96,00	0,90
Madde 3	7	76	4,09±0,97	5 (2-5)	77,3±24,36	17,86	100,00	0,94
Madde 4	6	76	3,89±1,13	4 (1-5)	72,36±28,48	8,33	100,00	0,95
Madde 5	5	76	4,10±0,60	4 (2-5)	77,69±15,17	35,00	100,00	0,74
Madde 6	4	76	3,90±1,08	4 (2-5)	72,53±27,23	18,75	100,00	0,94
Madde 7	5	76	3,53±0,96	4 (1-5)	63,42±24,05	20,00	100,00	0,84
Madde 8	5	76	3,93±0,53	4 (2-5)	73,35±13,40	40,00	95,00	0,46
Madde 9	4	76	3,25±0,91	3,5 (1-5)	56,25±22,84	0,00	87,50	0,81
Madde 10	6	76	4,59±0,60	5 (3-6)	89,85±15,18	41,67	100,00	0,92
Madde 11	3	76	3,75±0,89	4 (1-4)	68,75±22,28	0,00	87,50	0,44
Madde 12	3	30	3,74±0,41	4 (3-4)	91,48±13,89	55,56	100,00	0,86

KHYKÖ 1.0: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'' ana başlık olarak 3 boyuttan oluşmaktadır. Madde I-II-VII-XI Fiziksel Sağlık, Madde VI-X-X Mental Sağlık, Madde III-IV-V-VIII ise Sosyal ve Bilişsel Sağlık'ı oluşturmaktadır. Ancak 76 hastadan sadece 30 tanesi seksüel soruları yanıtlamış olması nedeniyle 3 alt sorudan oluşan madde 11 çalışmamızda Fiziksel Sağlık'a ve Total Sağlık'a dahil edilmemiştir.

12 maddeden oluşan ''KHYKÖ 1.0'' Likert tipindedir. Ölçekte her bir seçenek en az 1 ila en yüksek 6 puan arasında puanlandırılmıştır. 1 en düşük puan 6 ise en yüksek puandır. Ancak sorular arasında farklı puanlamaların olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede saflığın sağlanması için puanlar 0 ila 100 puan arası olacak şekilde dönüştürülmüştür. Yüzlük düzeltilmiş skor=[(Ham puan – en az puan)/(En fazla puan – en az puan)]x100 olarak hesaplanmaktadır. Çalışmaya katılan hastanın ''KHYKÖ 1.0''den 0 puan alması en kötü yaşam kalitesini göstermekte, 100 puan alması ise en iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Ölçeğin orijinalinde yüzlük skor formülü verilmiş ancak o çalışmada uygulanmamıştır (52).

''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'' kadın ve erkek cinsiyete göre alt gruplarda ve toplamda yaşam kalitesi düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 14'te ve şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 ile cinsiyetin değerlendirmesi (p=0,208)

Tablo 14. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 'ın alt gruplarının cinsiyete göre değerlendirmesi

	Cinsiyet	n	Ortalama	Standart Sapma
Fiziksel Sağlık	Kadın	26	71,69	17,710
	Erkek	50	73,50	18,647
Mental Sağlık	Kadın	26	71,46	17,707
	Erkek	50	77,02	18,694
Sosyal-Bilişsel Sağlık	Kadın	26	70,65	18,460
	Erkek	50	75,33	13,088
Total Sağlık	Kadın	26	71,27	14,702
	Erkek	50	75,29	14,585

KHYKÖ 1.0: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

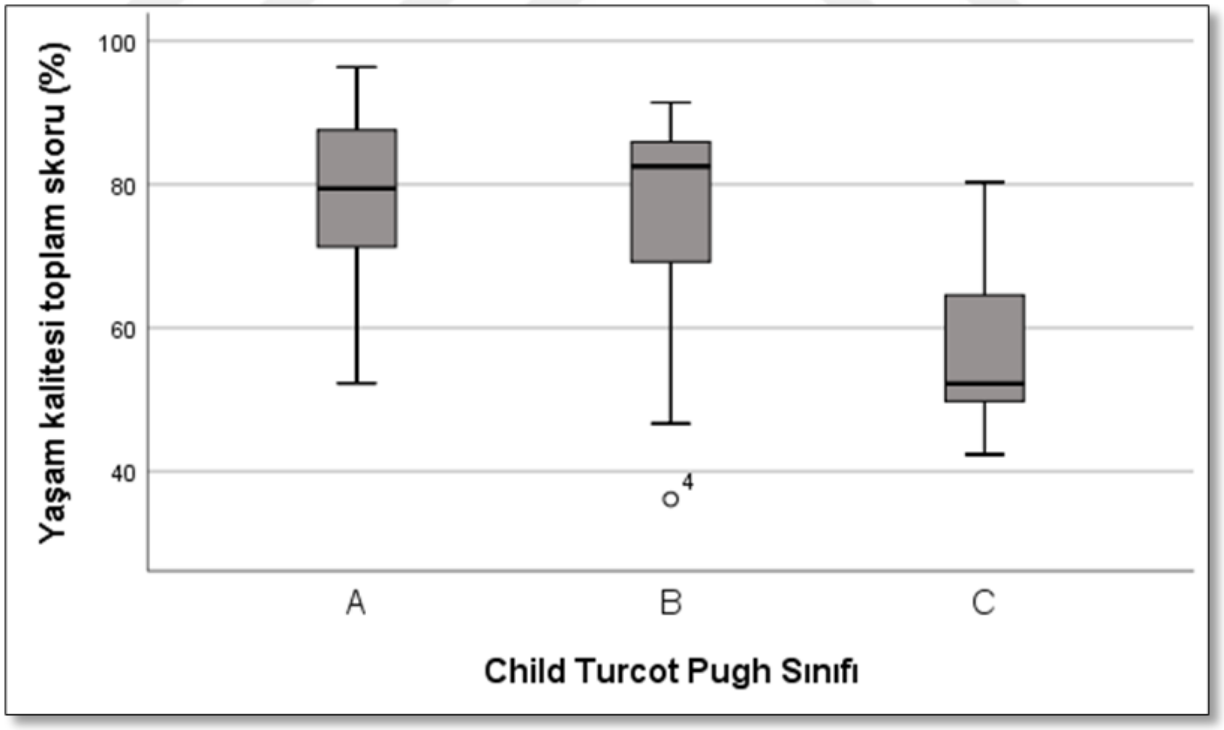
Fiziksel Sağlık, Mental Sağlık, Sosyal ve Bilişsel Sağlık, Total Sağlık düzeylerinin Child sınıflarına göre değerlendirmesi Tablo 15'te verilmiştir. Child sınıfı yükseldikçe tüm alt tipler de dahil olmak üzere yaşam kalitesi azalmaktadır. Fiziksel Sağlık, Mental Sağlık ve Toplam Sağlık değerlerinde Child sınıfı grupları arasında SPSS'te yapılan ANOVA Testine göre anlamlı farklılık bulunmuştur. (p<0,001) Sosyal-Bilişsel Sağlık düzeylerinde Child sınıfı grupları arası anlamlı fark bulunmamıştır.(p=0,2)

Tablo 15. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın alt gruplarının Child sınıflamasına göre düzeyleri

	Child sınıfı	n	Ortalama yüzde	Standart sapma	En az	En fazla	p
Fiziksel Sağlık	**Child A**	45	79,98	11,54	54	98	<0,001
	Child B	17	71,75	14,83	38	89	
	Child C	14	56,06	11,48	31	74	
Mental Sağlık	**Child A**	45	76,60	15,26	44	96	<0,001
	Child B	17	77,94	15,23	30	94	
	Child C	14	54,76	20,22	31	86	
Sosyal-Bilişsel Sağlık	**Child A**	45	76,76	17,94	39	98	0,02
	Child B	17	80,55	18,14	34	95	
	Child C	14	63,25	16,30	38	88	
Toplam Sağlık	**Child A**	45	77,78	11,93	52	96	<0,001
	Child B	17	76,74	15,01	36	91	
	Child C	14	58,03	12,03	42	80	

KHYKÖ 1.0: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

Yaşam kalitesi düzeyi ile MELD, MELD-Na, Child skoru ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar tablo 16'da özetlenmiştir. Yaşam kalitesinin Child sınıfı ile karşılaştırılması şekil 2'de gösterilmiştir.



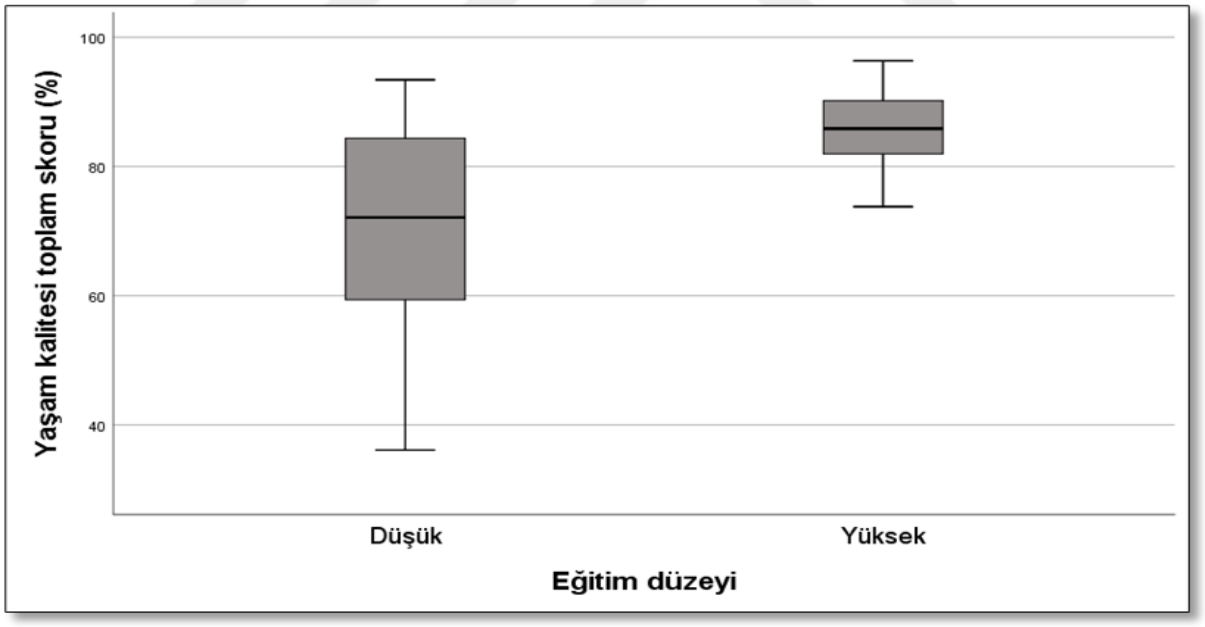
Şekil 2. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın yaşam kalitesitesi düzeyinin Child sınıflaması ile karşılaştırılması (p<0,001)

Tablo 16. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın yaşam kalitesi düzeyinin MELD, MELD-Na, Child skoru ve laboratuvar değerleriyle karşılaştırılması

	''KHYKÖ 1.0''		
	Yaşam kalitesi <%75 n:33	**Yaşam kalitesi >%75 n:43**	
	Ortalama ± Standart sapma	**Ortalama ± Standart sapma**	**p**
Albümin (g/L)	3,33±0,82	3,68±0,64	0,98
T. Bilirubin (mg/dl)	3,1±4,61	1,58±1,4	0,123
INR	1,33±0,35	1,33±0,6	0,777
Kreatinin (mg/dl)	0,82±0,29	0,74±0,29	0,188
Sodyum (mmol/L)	137,88±3,84	139,65±2,76	0,076
Hemoglobin (g/dl)	11,57±2,57	11,96±2,43	0,460
Trombosit (10^3/ul)	156,64±98,54	123,30±68,24	0,099
MELD	12,18±6,14	10,78±4,42	0,531
MELD-Na	12,97±6,38	10,84±3,74	0,218
Child Skoru	7,64±2,8	6,16±1,69	0,047

''KHYKÖ 1.0'': ''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0''

''Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'' Toplam Sağlık düzeyleri ile eğitim durumu karşılaştırılmıştır. Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın yaşam kalitesitesi düzeyinin eğitim düzeyi ile karşılaştırılması (p<0,001)

KIRILGANLIK, MİNİMAL HEPATİK ENSEFALOPATİ VE YAŞAM KALİTESİ KARŞILAŞTIRMA BULGULARI

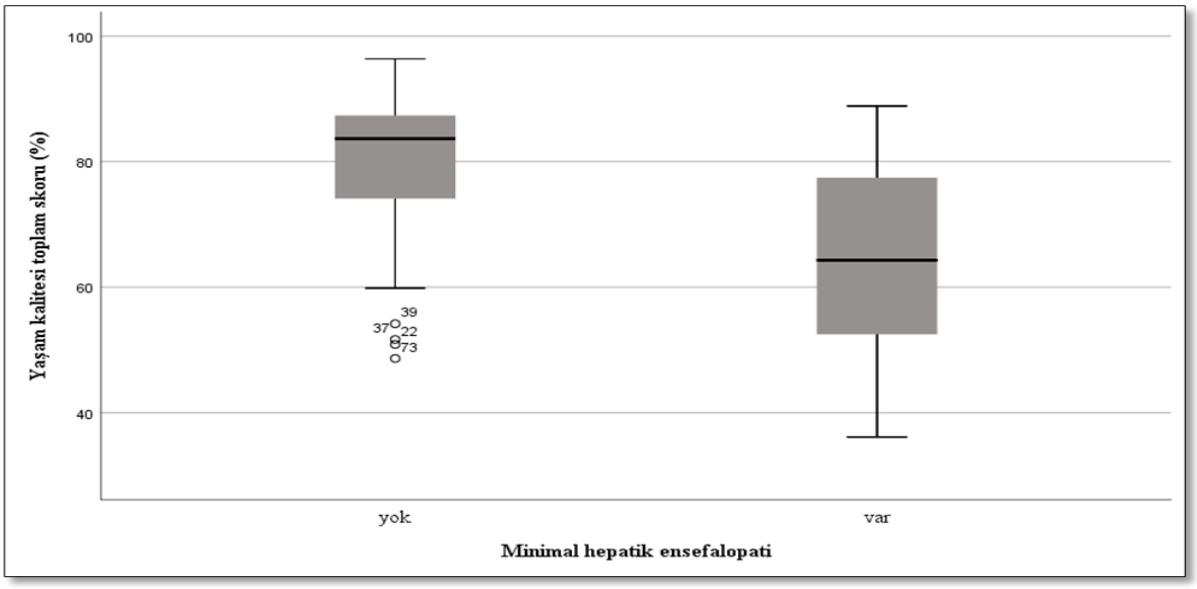
‘‘Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0’’ Toplam Sağlık düzeyleri İST Form-A’ya göre MHE olmayan 47 hastada ortalama 81,83±11,77 saptanmıştır. İST Form-A’ya göre MHE varlığı olan 29 hastada ise 65,11±14,74 saptanmıştır. SPSS ile yapılan t testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.(p<0,001) MHE varlığının tüm alt tipler de dahil olmak üzere yaşam kalitesini azalttığı saptanmıştır. Bulgular Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0’nin alt gruplarının İz Sürme Testi Form-A’da minimal hepatik ensefalopati’ye göre değerlendirmesi

	IST Form-A	n	Ortalama Yüzde %	Standart Sapma	p
Fiziksel Sağlık	MHE yok	47	77,91	12,51	<0,001
	MHE var	29	66,96	16,83	
Mental Sağlık	MHE yok	47	78,29	15,47	<0,001
	MHE var	29	64,10	19,18	
Sosyal-Bilişsel Sağlık	MHE yok	47	81,83	14,65	<0,001
	MHE var	29	64,25	18,97	
Total Sağlık	MHE yok	47	79,34	11,77	<0,001
	MHE var	29	65,11	14,74	

İST: İz Sürme Testi, **KHYKÖ 1.0**: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 **MHE**: Minimal Hepatik Ensefalopati

Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 ile MHE varlığının karşılaştırılması şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 ile Minimal hepatik ensefalopati değerlendirmesi (p<0,001)

‘‘Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0’’ Toplam Sağlık düzeyleri İST Form-B’ya göre MHE olmayan 47 hastada ortalama 81,00±10,84 saptanmıştır. İST Form-A’ya göre MHE varlığı olan 29 hastada ise 67,19±14,72 saptanmıştır. SPSS ile yapılan T Testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.(p<0,001) Bulgular Tablo 18’de özetlenmiştir. MHE varlığının tüm alt tipler de dahil olmak üzere yaşam kalitesini azalttığı saptanmıştır.

Tablo 18. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 ‘ın alt gruplarının İz Sürme Testi Form-B’de Minimal hepatik ensefalopatiye göre değerlendirmesi

	İST Form-B	**n**	**Ortalama Yüzde %**	**Standart Sapma**	**p**
Fiziksel Sağlık	MHE yok	37	79,54	10,72	<0,001
	MHE var	39	68,22	16,78	
Mental Sağlık	MHE yok	37	80,48	15,02	<0,001
	MHE var	39	65,67	18,23	
Sosyal-Bilişsel Sağlık	MHE yok	37	82,97	14,47	<0,001
	MHE var	39	67,67	18,85	
Total Sağlık	MHE yok	37	81,00	10,84	<0,001
	MHE var	39	67,19	14,72	

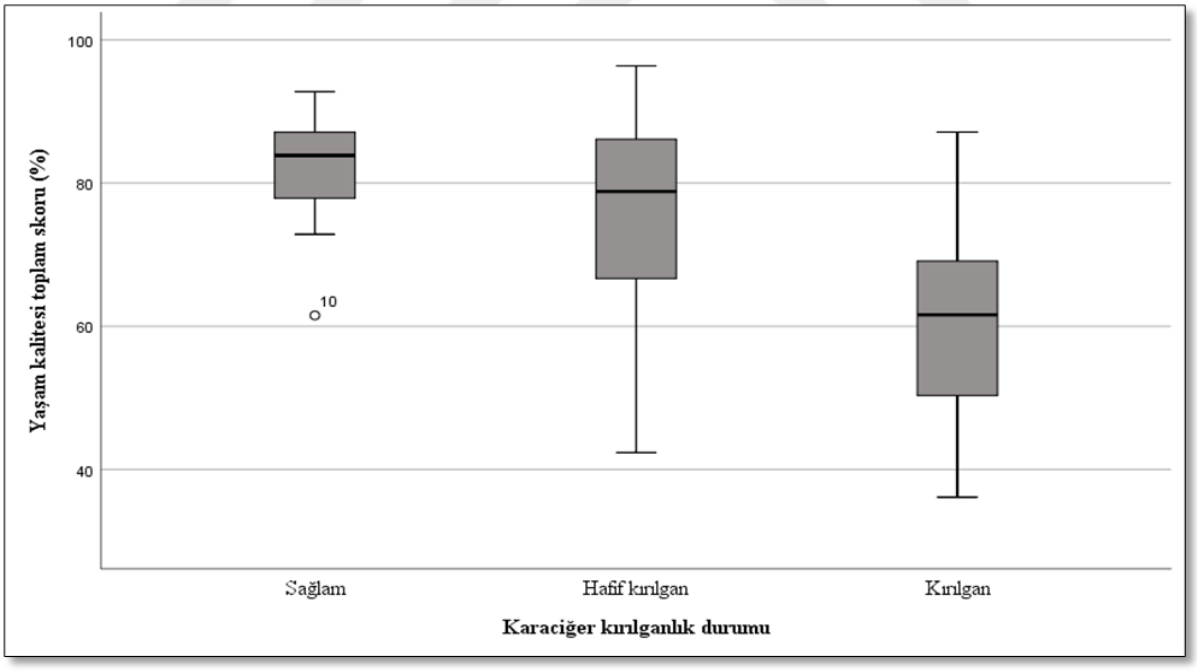
İST: İz Sürme Testi **KHYKÖ 1.0**: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0 **MHE:** Minimal Hepatik Ensafalopati

Fiziksel Sağlık, Mental Sağlık, Sosyal ve Bilişsel Sağlık, Total Sağlık düzeylerinin LFİ indeksine göre değerlendirmesi Tablo 19’da ve şekil 5’te verilmiştir. Fiziksel Sağlık, Mental Sağlık ve Toplam Sağlık değerlerinde LFİ indeksi grupları arasında SPSS’te yapılan ANOVA Testine göre anlamlı farklılık bulunmuştur. (p<0,001) Sosyal-Bilişsel Sağlık düzeylerinde LFİ grupları arası daha düşük de olsa anlamlı fark bulunmuştur.(p<0,05) Kırılganlık düzeyi arttıkça, alt tipler de dahil olmak üzere yaşam kalitesinde düşme saptanmıştır.

Tablo 19. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın alt gruplarının Karaciğer Kırılganlık İndeksi indeksine göre değerlendirmesi

	LFİ indeksi	n	Ortalama yüzde %	Standart sapma	En az	En fazla	p
Fiziksel Sağlık	Sağlam	14	82,03	12,04	62	98	<0,001
	Hafif Kırılgan	46	76,56	12,58	38	97	
	Kırılgan	16	58,33	14,49	31	88	
Mental Sağlık	Sağlam	14	83,13	10,97	65	96	0,008
	Hafif Kırılgan	46	73,28	17,77	31	96	
	Kırılgan	16	62,76	20,06	30	88	
Sosyal-Bilişsel Sağlık	Sağlam	14	80,57	15,97	50	97	0,01
	Hafif Kırılgan	46	77,67	17,97	38	98	
	Kırılgan	16	63,03	17,47	34	93	
Total Sağlık	Sağlam	45	81,91	8,11	62	93	<0,001
	Hafif Kırılgan	17	75,84	13,68	42	96	
	Kırılgan	14	61,37	14,69	36	87	

LFİ: Karaciğer Kırılganlık İndeksi, **KHYKÖ 1.0**: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0



Şekil 5. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0'ın Karaciğer Kırılganlık İndeksi indeksine göre değerlendirmesi (p<0,001)

İz sürme testi Form-A'ya göre MHE saptanan hastalarda LFİ indeksi ortalaması 4,14±0,78 saptandı. IST Form A'ya göre MHE saptanmayan hastalarda ise LFİ indeksi

ortalaması 3,73±0,68 saptandı. SPSS'te yapılan T Testi'ne göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı.($p<0,05$)

İz sürme testi Form-B'ya göre MHE saptanan hastalarda LFİ indeksi ortalaması 4,2±0,73 saptandı. IST Form A'ya göre MHE saptanmayan hastalarda ise LFİ indeksi ortalaması 3,56±0,62 saptandı. SPSS'te yapılan T Testi'ne göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı.($p<0,001$) Tablo 20'de bu değerler gösterilmiştir. MHE olan hastalarda kırılganlık düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

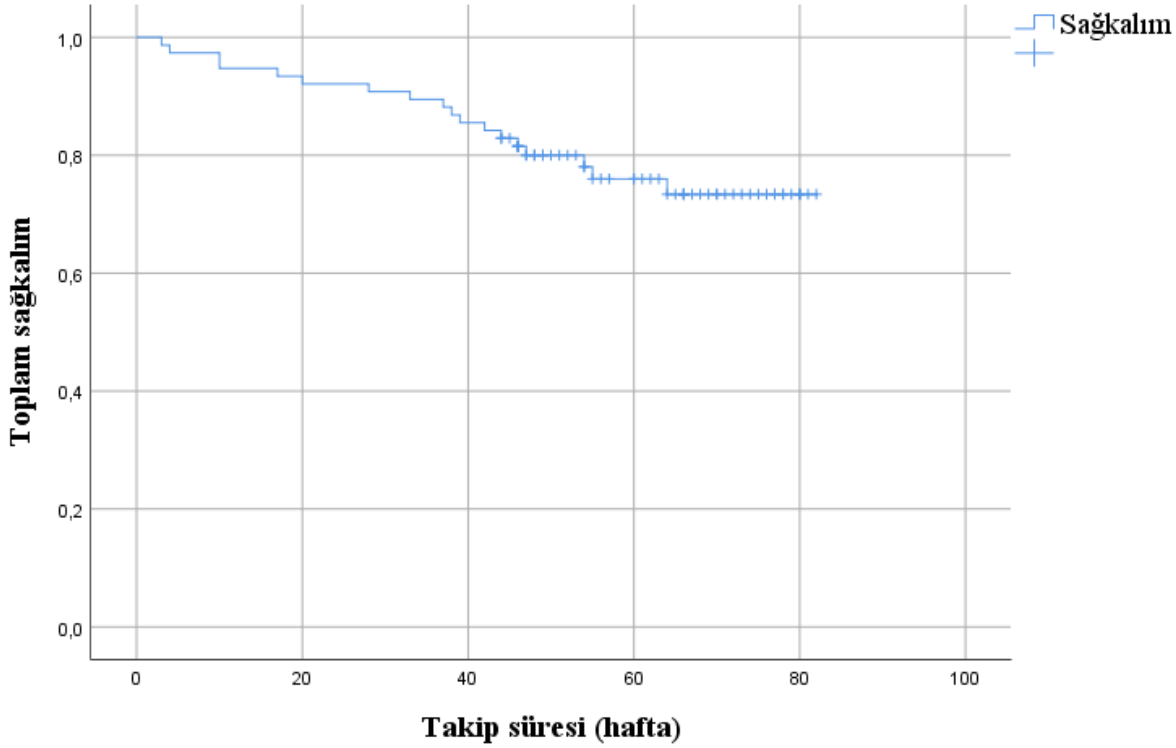
Tablo 20. İz Sürme Testi Form A ve B'ye göre minimal hepatik ensefalopati varlığının Karaciğer Kırılganlık İndeksi ortalama değerleri

	MHE	LFI ortalama	Standart Sapma	p
İST Form-A	Var	4,14	0,78	p<0,05
	Yok	3,73	0,68	
İST Form-B	Var	4,2	0,73	p<0,001
	Yok	3,56	0,62	

LFİ: Karaciğer Kırılganlık İndeksi, **İST:**İz Sürme Testi, MHE: Minimal hepatik ensefalopati

SAĞKALIM DEĞERLENDİRME BULGULARI

Çalışmaya ilk hasta alındıktan 82 hafta sonra hastaların sağkalım durumları ölüm bildirim sistemi üzerinden kontrol edilmiştir. 82 haftanın sonunda 18 hastanın hayatını kaybettiği görülmüştür. 82 haftanın sonunda değerlendirildiğinde çalışmaya alınan hastaların ortalama sağkalımı 69,65±2,66 hafta olarak saptanmıştır. 18 hastada mortalite gelişmiştir. 58 hastanın hayatta olduğu görülmüştür. Kaplan-Meier eğrisi ile sağkalım durumları şekil 6'da gösterilmiştir.

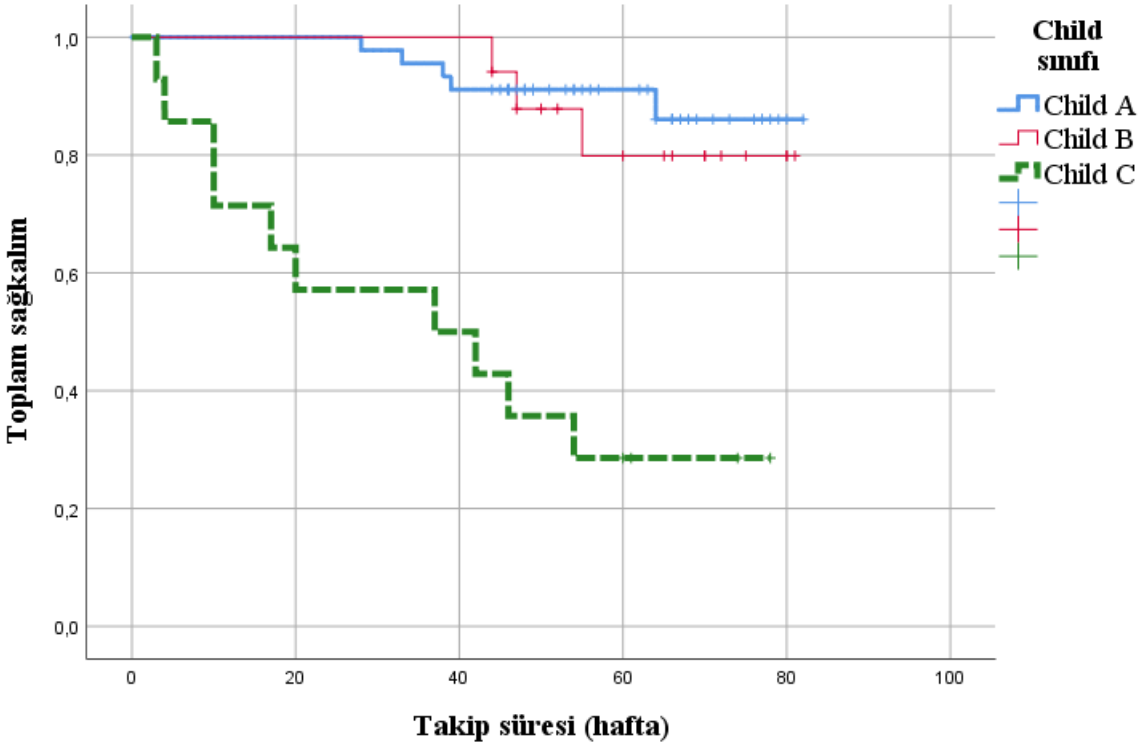


Şekil 6. Hastaların Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Tablo 21. Child sınıfına göre hastaların sağkalım düzeyleri ve yüzdeleri

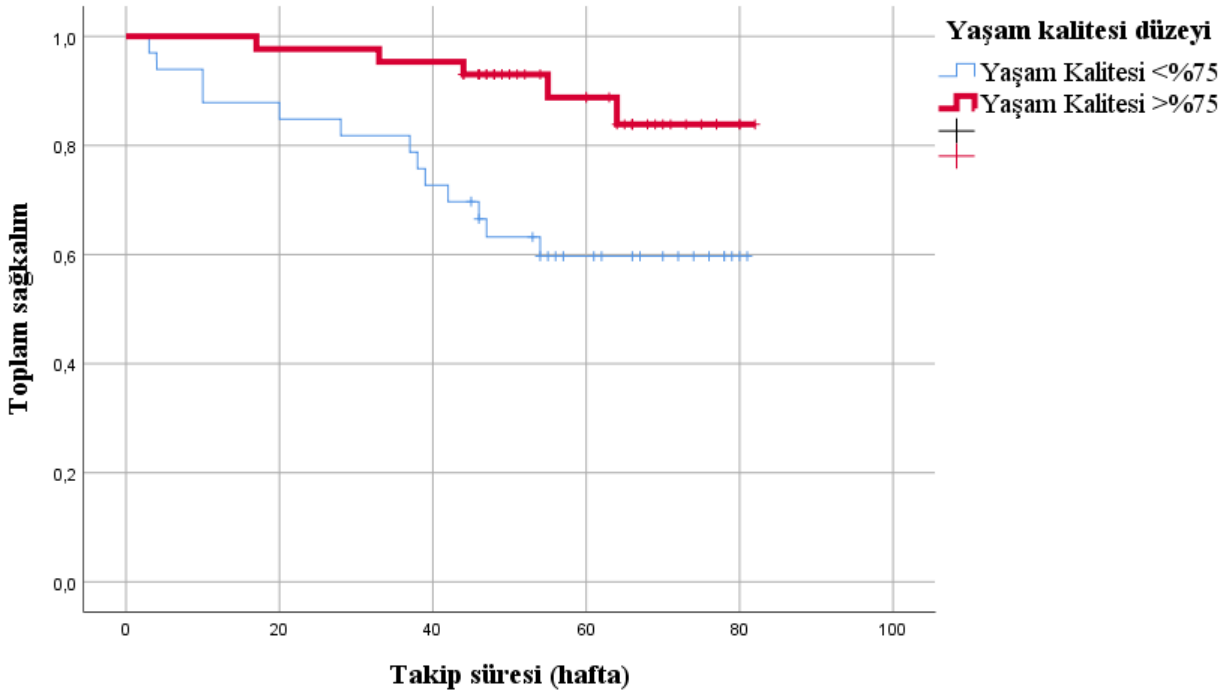
Child Sınıfı	n	Ölen hasta sayısı	Hayatta olan hasta sayısı	Sağkalım yüzdesi
A	45	5	40	88,9%
B	17	3	14	82,4%
C	14	10	4	28,6%
Toplam	76	18	58	76,3%

Child sınıfı arttıkça hastaların sağkalımlarının azaldığı saptanmıştır. ($p<0,001$) Tablo 21'de özetlenmiştir. Child sınıflarına göre hastaların sağkalımları Kaplan-Meier eğrisi ile şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Child sınıfına göre hastaların Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

‘‘Karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 1.0’’a göre yaşam kalitesi 100 üzerinden 75 puan ve üstü alan 43 hasta, 75’ten düşük puan alan 33 hasta saptandı. Yaşam kalitesi %75’ten yüksek olan hastaların ortalama sağkalım düzeyi 76,43±2,37 hafta, %75’ten düşük olan hastaların ise 60,26±4,8 hafta saptandı. ($p<0,005$) Hastalarda saptanan yaşam kalitesine göre sağkalım durumları Kaplan-Meier eğrisi ile Şekil 8’de gösterilmiştir.

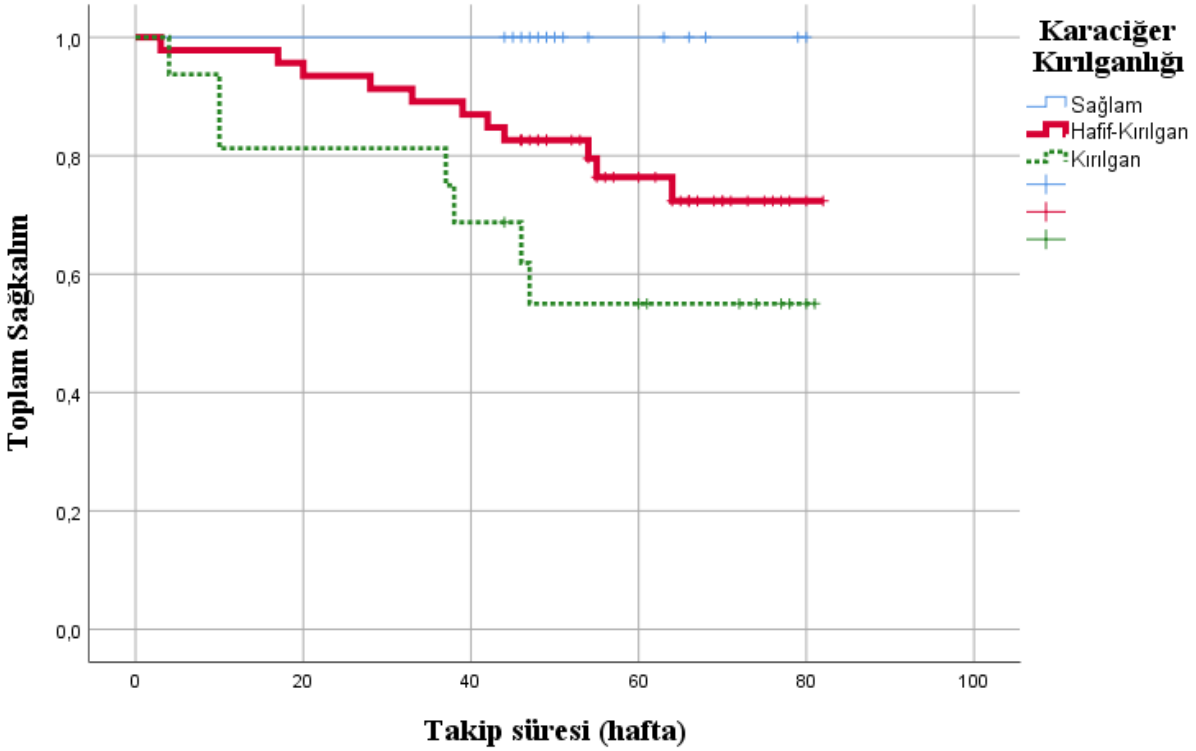


Şekil 8. ‘‘Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0’’a göre yaşam kalitesi düzeyinin sağkalıma etkisi

Karaciğer Kırılganlık İndeksi ile değerlendirilen 76 hastanın 14’ü Sağlam saptanmıştı. Sağlam gruptaki hastalarda mortalite görülmemiştir. Hafif-Kırılgan saptanan 46 hastanın 11’i hayatını kaybetmiş, Kırılgan saptanan 16 hastanın 7’si hayatını kaybetmiş saptanmıştır. Kırılganlık düzeyi arttıkça hastaların sağkalımlarının azaldığı saptanmıştır. ($p<0,05$) Tablo 22’de veriler gösterilmiştir. Şekil 9 ve şekil 10’da kırılganlık durumlarına göre hastaların sağkalımları Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmiştir. Şekil 5’te 16 kırılgan hasta ile 60 kırılgan olmayan hasta karşılaştırlmıştır. Kaplan-Meier eğrisi ile kırılgan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir. ($p<0,05$)

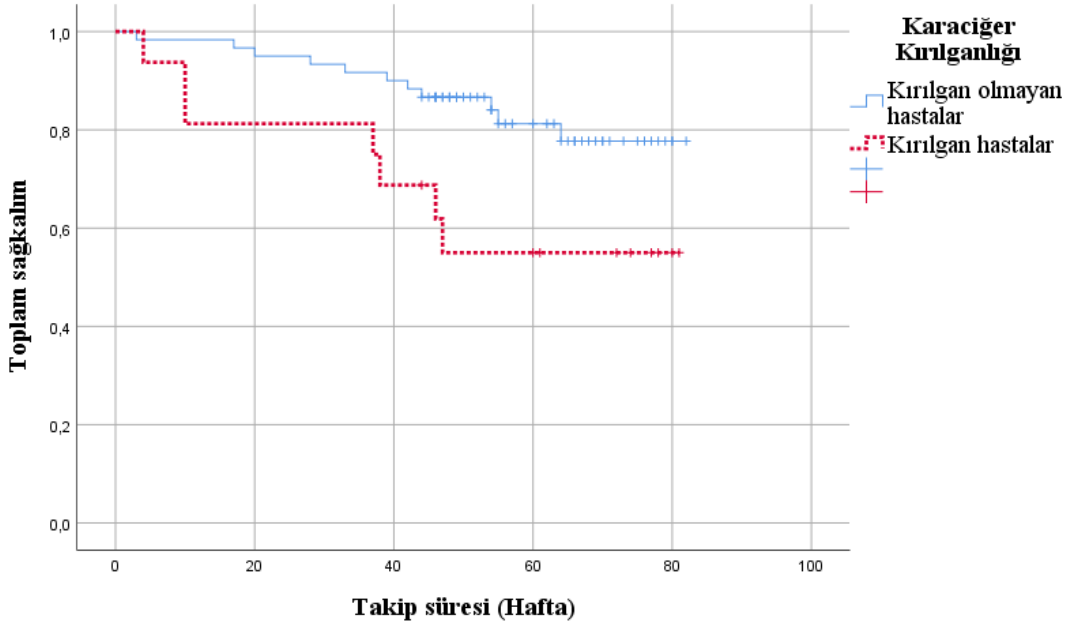
Tablo 22. Hastaların Karaciğer Kırılganlık İndeksi’ne göre durumlarının sağkalım düzeyleri ve yüzdeleri

LFİ durumu	n	Ölen hasta sayısı	N	Yüzde
Sağlam	14	0	14	100,0%
Hafif-Kırılgan	46	11	35	76,1%
Kırılgan	16	7	9	56,3%
Toplam	76	18	58	76,3%



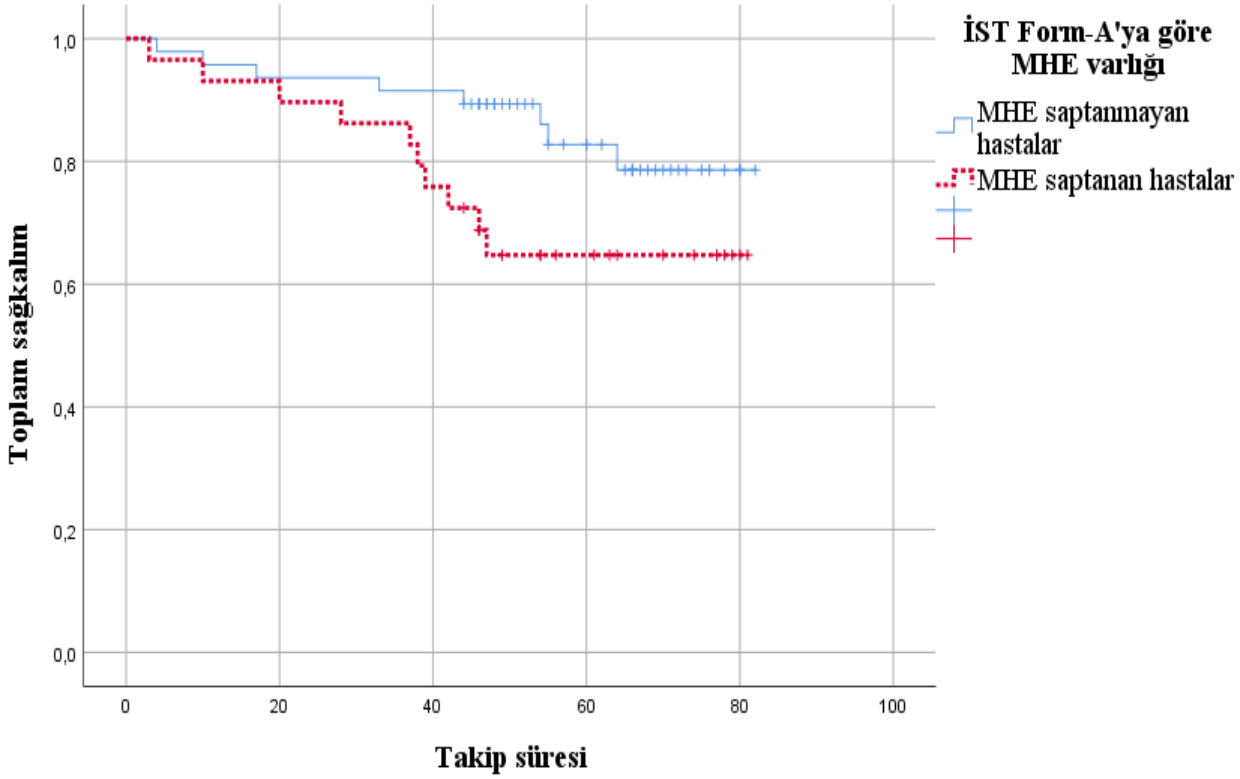
Şekil 9. Karaciğer Kırılganlık İndeksi'ne göre kırılganlık düzeyinin sağkalıma etkisi

Üç kategoride sınıflandırılmış kırılganlık durumuna göre takip süresince kırılgan olmayan hiçbir hasta ölmediği yani bu grupta tüm veriler sansürlü veri olarak değerlendirildiği için hastalar kırılgan olan ve olmayan olarak da iki gruba ayrılarak sağ kalım süreleri yeniden test edilmiştir.



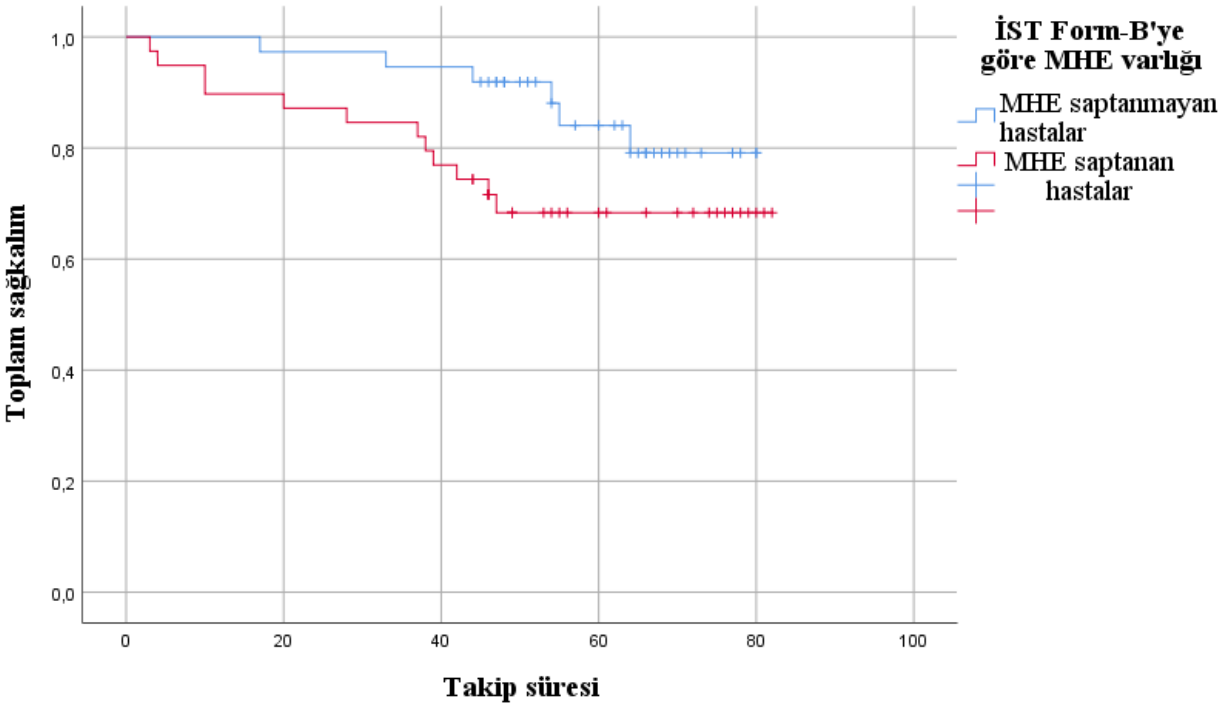
Şekil 10. Karaciğer Kırılganlık İndeksi'ne göre Kırılgan ve Kırılgan olmayan grubun sağkalım düzeyleri

82 haftanın sonunda İz Sürme Testi Form-A'ya göre MHE saptanan 29 hastanın 10'u (%34,5), MHE saptanmayan 47 hastanın ise 8'i (%17) hayatını kaybetmiştir. MHE varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağkalımı azalttığı saptanmıştır. (p<0,05) Şekil 11'de Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmiştir.



Şekil 11. Minimal hepatik ensefalopati varlığının sağkalım düzeyine etkisi

82 haftanın sonunda İz Sürme Testi Form-B'ye göre MHE saptanan 39 hastanın 12'si (%30,8), MHE saptanmayan 37 hastanın ise 6'sı (%16,2) hayatını kaybetmiştir. MHE varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağkalımı azalttığı saptanmıştır. (p<0,05) Şekil 12'de Kaplan-Meier eğrisi ile gösterilmiştir.



Şekil 12. Minimal hepatik ensefalopati varlığının sağkalım düzeyine etkisi

TARTIŞMA

Kırılganlık yaşlanma ile birlikte vücuttaki organların ve sistemlerin mevcut görevlerini tam olarak yerine getirememesi nedeniyle yetersiz kalması, günlük rutin aktiviteler ve stres kaynaklarına karşı vermeleri gereken yanıtta ve tepkilerde noksanlık sonucu fizyolojik kabul edilmeyen sonuçların ortaya çıkmasına yatkınlık olarak değerlendirilen bir sendromdur (8).

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 76 hastanın 50'si erkek (%65,8), 26'sı kadın (%34,2) saptandı. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 57,87±11,81 (20-80) yıl bulundu. 45 hasta (%59,2) Child A, 17 hasta (22,4) Child B, 14 hasta (18,4) Child C bulundu. Kırılganlığın tespiti için bakılan LFİ 76 hastada ortalama 3,89±0,63 saptandı. 14 hasta (%19) sağlam, 46 hasta (%60) hafif-kırılgan 16 hasta (%21) kırılgan olarak saptandı. MELD-Na ortalamaları sağlam grupta 9,71±3,73, Hafif-Kırılgan grupta 11,35±5,08, Kırılgan grupta 14,75±5,28 saptandı. MELD ortalamaları sağlam grupta 10,36±6,02, Hafif-Kırılgan grupta 10,93±4,93, Kırılgan grupta 13,56±4,95 saptandı.

Lai ve Ark. (10) yaptığı klinik çalışmada siroz tanılı 166 hastanın %40'ı kadın, %60'ı erkek olarak saptanmıştır. Yaş ortalaması 60 yıl olup, yaş aralığı 53-65'tir, siroz tanılı hastaların kronik karaciğer hastalığı etiyolojisinde Hepatit C %37, alkole bağlı %30, alkole bağlı olmayan yağlanma %14, kolestatik nedenler %8, Hepatit B %6 saptanmıştır. 166 hastanın ortalama MELD skorları 14 (10-18), MELD-Na skorları 16 (12-21) saptanmıştır. Aynı çalışmada etiyolojide en sık neden Hepatit C (%37) olarak saptanmıştır. Siroz tanılı 166 hastaya uygulanan LFİ'de ortalama değer 3,6 (3,1-4,1) saptanmıştır. 48 hasta (%30) Sağlam, 95 hasta (%57) Hafif-Kırılgan, 23 hasta (%14) Kırılgan saptanmıştır. Aynı çalışmada (10) Karaciğer sirozu olmayan, 91 kronik karaciğer hastasını incelemiştir. Uygulanan LFİ'de

ortalama değer 3,1 (2,5-3,7) saptanmıştır. 48 hasta (%53) Sağlam, 38 hasta (%42) Hafif-Kırılgan, 5 hasta (%5) Kırılgan saptanmıştır.

Lai ve Ark. (66) yaptığı başka bir klinik çalışmada siroz tanılı 40 hastanın %43'ü kadın, %57'si erkek olarak saptanmıştır. Yaş ortalaması 64 yıl olup, yaş aralığı 57-69'dur. Child sınıfları 16 hasta (%40) Child A, 16 hasta (%40) Child B, 8 hasta (%20) Child C'dir. siroz tanılı hastaların kronik karaciğer hastalığı etiyolojisinde 14 hasta (%35) alkole bağlı olmayan yağlanma, 12 hasta (%30) viral hepatitler, 7 hasta (%18) alkole bağlı, 7 hasta (%18) de diğer nedenler olarak saptanmıştır. 40 hastanın ortalama MELD skorları 12 (9-15) saptanmıştır. Fried Kırılganlık İndeksi kullanılarak yapılan incelemede 40 hastanın 30'u (%75) kırılgan olmayan, 10 hasta (%25) ise Kırılgan olarak saptanmıştır.

Siramolpivat ve Ark. (87) yaptığı klinik çalışmada kompanse siroz tanılı yaş ortalaması 62,5±9,3 yıl olan 152 hastada LFİ kullanılarak kırılganlık düzeyleri araştırılmıştır. 37 hasta (%24,3) Kırılgan, 95 hasta (%62,5) Hafif-Kırılgan, 20 hasta (%13,2) Sağlam saptanmıştır. 129 hasta (%84,9) Child A, 23 hasta (%15,1) Child B saptanmıştır.

Labenz ve Ark. (88) yaptığı klinik çalışmada 218 siroz tanılı hastada ''KHYKÖ 1.0'' ile değerlendirilen yaşam kalitesi düzeyleri ile Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale) ile kırılganlık düzeyleri karşılaştırılmış ve kırılganlığın yaşam kalitesini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca MHE varlığı da değerlendirilen çalışmada MHE varlığının yaşam kalitesini azalttığı görülmüştür. Moscucci ve Ark. (89) İtalya'da yaptığı klinik çalışmada 75 siroz tanılı hasta SF-36 ile yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve MHE varlığının yaşam kalitesine etki etmediği görülmüştür. Ancak MHE varlığının tanımlarında ve çalışmaya alınan toplumlar arasındaki farklar bu sonuçları etkilemiş olabilir. İST Form A ve B için Türk toplumunda da yaştan ve eğitim durumundan sonuçların etkilendiği gösterilmiştir(32). Yaşa, cinsiyete ve eğitim durumuna göre hastaya özgü sınır değerler kabul edilmezse MHE varlığı konusunda bu testler klinisyenleri yanıltabilir. Ayrıca İtalya'da yapılan çalışmada yaşam kalitesini ölçmek amacıyla SF-36 kullanılmış olup, karaciğer hastalarına özgün bir test değildir.

Siramolpivat ve Ark. (87) yaptığı klinik çalışmada kırılgan hastaların yaşam kalitesinin kırılgan olmayan hastalardan düşük olduğunu saptamışlardır. Karaciğer hastalarına özgün olmayan yaşam kalitesi ölçeği olan SF-36 kullanmalarına rağmen tüm sağlık alt tipleri de dahil olmak üzere kırılgan hastaların yaşam kalitesi daha düşük çıkmıştır. Kırılganlığın tespitinin ve düzeltilmesinin yaşam kalitesini de arttıracağı düşünülmüştür.

Nishikawa ve Ark. (90) Japonya'da yaptıkları klinik çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan 341 hasta değerlendirilmiştir. Siroz tanılı 122 hastanın %18'i sağlam, %56'sı

hafif-kırlgan, %25,4'ü kırılgan saptanmıştır.SF-36 ile yaşam kalitesini ölçtüklerinde kırılgan hastaların tüm sağlık alt tiplerinde yaşam kalitesi diğer hastalardan daha düşük saptanmıştır. Ayrıca kırılganlık durumu ile yaş arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Kronik karaciğer hastalarında kırılganlığın yaşlı hastalarla sınırlandırılmaması ve daha genç kronik karaciğer hastalarında bile hastalığa özgü kırılganlık durumunun tam olarak değerlendirilmesi önerilmiştir.

Çalışmamızda kırılgan hastalarda yaşam kalitesi %61,37, hafif-kırılgan hastalarda %75,84 ve sağlam hastalarda 81,91 olarak saptandı. Kırılganlığın yaşam kalitesini ''KHYKÖ 1.0''a göre toplam sağlık alanında ve alt sağlık tiplerinde de istatistiksel olarak da anlamlı olarak azalttığını saptadık.

Karaciğer nakli üniteleri, karaciğer nakli adaylarında sonuçların kritik bir belirleyicisi olarak fiziksel kırılganlığı giderek daha fazla kabul etmektedir. Şu anda siroz tanılı hastalarda kırılganlığın en çok odaklanıldığı özelliği prognoz tayinidir. Lai ve Ark. (91) çalışmasında kırılganlığın MELD skorlamasından bağımsız şekilde sağkalımı gösterdiğini saptanmıştır. Bir klinisyen benzer MELD skoruna sahip siroz tanılı hastalarda, kırılgan olanları mortalitenin çok daha yüksek olduğu konusunda tavsiyede bulunmak için kullanabilir. Karaciğer nakli bekleyen hasta için bu; canlı donör nakli, daha yüksek riskli donörlerin kabulü veya diğer bölgelerdeki nakil merkezlerinde değerlendirme gibi standart kadavra karaciğer nakline alternatifler aramak için güçlü bir motivasyon sağlayabilir (63). Klinik kullanım için uzlaşı sağlanmış uygulanabilir, nesnel ve güvenilir bir kırılganlık ölçüm yöntemi olmaması nedeniyle kronik karaciğer parankim hastalarında kırılganlığın ölçümü hedeflendiği gibi yapılamamaktadır. Geriatri alanında kullanılan kırılganlık indeksleri incelenerek siroz hastaları için uygulanabilir ve kolaylaştırılmış bir indeks Lai ve Ark. (10) tarafından Karaciğer Kırılganlık İndeksi olarak geliştirilmiştir.

Primer sarkopeni, yaşlanmaya bağlı olarak iskelet kası kütlesi ve kuvveti veya fiziksel fonksiyon kaybı olarak tanımlanırken, sekonder sarkopeni, altta yatan hastalıklara bağlı olarak iskelet kası kütlesi ve kuvveti veya fiziksel fonksiyon kaybı olarak tanımlanır(92). Özetle, kırılganlık karaciğer yetmezliği veya sarkopeni ile eş anlamlı değildir; yürüme dayanıklılığı, kas kuvveti ve dengeyi içeren karmaşık bir yapıdır. Kırılganlığa önemli ölçüde katkıda bulunan belirli bileşenlerin daha iyi anlaşılmasını takiben bir sonraki adım, onları tersine çevirecek müdahaleler geliştirmek olacaktır (63).

Çalışmamızda MHE varlığının yaşam kalitesini ''KHYKÖ 1.0''a göre hem toplam sağlık alanında ve alt sağlık tiplerinde de istatistiksel olarak da anlamlı olarak azalttığını saptadık. İST Form-A'ya göre MHE saptanmayan hastalarda toplam sağlık %79,34 iken

MHE saptanan hastalarda %65,11 saptanmıştır. İST Form-B'ye göre MHE saptanmayan hastalarda toplam sağlık %81 iken, MHE saptanan hastalarda %67,19 saptanmıştır. Çalışmamızda İST Form A ve B'ye göre MHE saptanan hastalarda kırılganlığın MHE saptanmayan hastalara göre daha fazla olduğu istatistiksel anlamlılıkla beraber gösterilmiştir.

Groeneweg ve Ark. (27) yaptığı klinik çalışmada 179 siroz tanılı hastada MHE varlığı İST Form-A ile değerlendirilmiş ve %27 hastada MHE saptanmıştır. Bu çalışmada İST Form-A'nın yaşa göre düzeltilmiş değerleri kullanılmıştır. Hastalık etki profili (Sickness Impact Profile) ile hastaların yaşam kaliteleri ölçülmüştür. MHE saptanan hastaların yaşam kalitelerinde belirgin azalma saptanmıştır. MHE saptanan hastalarda yaşam kalitesinin arttırılabilmesi için MHE'nin tedavi edilebileceği ve sonrasında yaşam kalitesinin tekrar değerlendirilebileceği önerilmiştir.

Bao ve Ark. (93) Çin'de yaptığı klinik çalışmada 106 siroz tanılı hastada MHE varlığının yaşam kalitesini azalttığı görülmüştür. 106 hastanın 33'ünde (%31) MHE saptanmıştır. Yaşam kalitesini ölçmek amacıyla hem SF-36 hem ''KHYKÖ 1.0'' kullanılmıştır. Özellikle SF-36'da istatistiksel olarak da anlamlı saptanan yaşam kalitesinde azalma saptanmıştır. Ancak ''KHYKÖ 1.0'' ile yaşam kalitesinde azalma istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Çalışmaya sadece 2 hastaneden seçilmiş vakaları almış olmalarının bu istatistiksel anlamlılığın ortaya çıkmamasına bir neden olabileceği düşünülmüştür.

Sidhu ve Ark. (94) yaptığı klinik çalışmada 486 siroz hastasından 115'inde (%40,9) MHE saptamıştır. Ayrıca MHE için tedavi olarak rifaksimin verdiklerinde hastaların yaşam kalitelerinin SIP skoruna göre arttığı saptanmıştır. Bu nedenle MHE saptanan hastaların yaşam kalitelerinin arttırılabilmesi için tedavi edilebileceği düşünülmüştür.

Arguedas ve Ark. (95) 160 siroz tanılı hastada İST Form A ve B kullanılarak 36 (%22,5) hastada MHE saptanmıştır. MHE saptanmayan gruba göre SIP kullanılarak değerlendirilen yaşam kalitesi belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Çalışmalarında kısıtlayıcı özelliklerden biri de hastalığa özgün bir test kullanmamaları olmuştur. MHE'nin saptanmasının ve tedavi edilmesinin siroz hastalarında yaşam kalitesini arttırabilecek büyük bir potansiyeli olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda MHE sıklığı İST Form-A'ya göre %38,2 ve İST Form-B'ye göre %51,3 saptanmıştır. Görece diğer çalışmalardan yüksek olmasının nedeni çalışmamızda Child sınıfı A, B ve C grubu hastaların tamamının dahil edilmesi olabilir. Aşikâr HE (asteriksis bulgusu olan gibi) tablosundaki hastalar her ne kadar çalışmaya dahil edilmemiş olsa da özellikle Child C sınıfı hastalarda diğer dekompansasyon durumları ile birlikte HE de beklendiği üzere olabilir. Evre 1 HE ve MHE West Haven sınıflamasına göre Gizli HE olarak

kabul edilmektedir. Çalışmamızda Child B ve C hastalarda evre 1 HE atlanmış ise MHE grubunda gösterilmekte olabilir.

Çalışmamızda MHE varlığı tespit etmek için İST Form-A ve B'nin yaşa, eğitim durumuna ve cinsiyete göre düzeltilmiş, Türk toplumunda normal popülasyon üzerinde yapılmış olan norm belirleme çalışmalarındaki değerler kullanılmıştır (31, 32). Bu değerlere göre testlerde patolojik süreleri olan hastalarda MHE varlığı kabul edilmiştir. Cangöz ve Ark. tarafından 50 yaş üzeri Türk toplumunda yapılan çalışmada yaş, cinsiyet ve eğitim durumunun İST Form A ve B'de hastaların tamamlama süresini etkilediği saptanmıştır (32). Türkeş ve Ark. 50 yaş altı Türk toplumunda yapılan çalışmada yaş ve eğitim durumunun İST Form A ve B'de hastalarının tamamlama süresini etkilediği gösterilmiş, ancak cinsiyetin bir etkisinin olmadığı görülmüştür (31). Literatürde sınırlı sayıda da olsa yaşın İST sürelerini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Türkeş ve Ark. Türk toplumu üzerinde yapılmış olan bu iki çalışmayı göz önüne alarak İST Form A ve B ile yapılan ölçümlerde yaşlanmayla birlikte cinsiyet etkisinin ortaya çıktığı düşünmüşlerdir (31). Çalışmamızda 76 hastanın 62'si (%81,5) 50 yaş üzeri olması nedeniyle yaşa ve eğitim durumuna göre düzeltilmiş değerlerin yanında cinsiyete göre de düzeltilmiş sınır değerler kullanılmıştır. Ayrıca referans aldığımız 2 çalışma da Türk toplumunda normal popülasyondaki değerleri göstermektedir. Türk toplumunda Child A siroz tanılı MHE olmayan hastalarda norm değerleri gösteren bir çalışma yoktur. Böyle bir çalışmanın yapılması İST Form A ve B'nin Türk toplumunda MHE saptanmasında kullanımını daha da güçlendirebilir.

Minimal hepatik ensefalopati, siroz hastalarında herhangi bir klinik bulgu olmadan bilişsel fonksiyonlarda, elektrofizyolojik parametrelerde, serebral nörokimyasal ve nörotransmitter dengesinde, serebral kan akımında değişiklikler ile karakterize bir tablodur. Tanı klinik bulguların olmadığı durumda nörofizyolojik veya psikometrik testler ile konur. 1998'e kadar subklinik hepatik ensefalopati olarak tanımlanmış ancak bu tanımın tabloyu olduğundan daha önemsiz göstermesi nedeniyle adı ''minimal hepatik ensefalopati'' olarak güncellenmiştir (2). MHE, siroz tanılı hastalarda sağkalım süresinin artmasıyla birlikte klinik ve araştırma alanlarında önem kazanmaktadır. MHE varlığı hastaların sürüş yeteneklerini ve iş performanslarını olumsuz etkiler ve daha da önemlisi hastalar bu durumun farkında değildir. Özgün belirti ve semptomların olmaması, korunmuş iletişim becerileri ve içgörü eksikliği, MHE'yi teşhis edilmesi zor bir durum haline getirmektedir. MHE testi ve tedavisi şu anda standart olmasa da siroz tanılı hastalarda yaşam kalitesini geliştirmek için bunu dikkate almak önemlidir.

Yaşam kalitesi; kişinin içinde bulunduğu koşullar neticesinde elde edebildiği kişisel doyumdur. Hastalıkların bireyin günlük fiziksel, ruhsal ve sosyal ilişkilerine yönelik etkilerini ve bireyde bu etkilerin oluşturduğu sonuçları ifade etmektedir. Bu tanım içerisinde toplumsal değer yargıları, kültürel etkiler, bireyin beklenti ve amaçları bulunmaktadır (39).

Gralnek ve Ark. (52) ‘‘KHYKÖ 1.0’’ın geliştirildiği klinik çalışmalarında yaşam kalitesinin Child sınıfı arttıkça azalacağını test etmişlerdir. Çalışmalarında yaşam kalitesinin Child sınıfı arttıkça azaldığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Child sınıfı arttıkça yaşam kalitesi tüm alt tipler de dahil olmak üzere azalmaktadır.

Çalışmamızda MHE varlığının ve LFİ’ye göre kırılganlık düzeyinin yaşam kalitesini azalttığı hipotezi doğrulanmıştır.

Araştırmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. ‘‘KHYKÖ 1.0’’da seksüel başlıktaki 3 alt soruyu 76 hastanın sadece 30’u yanıtlamıştır. Bu nedenle bu sorular çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda 75 sorudan oluşan ölçekte 3 alt sorunun yokluğunun etkisinin düşük olduğunu düşünüyoruz.

SONUÇLAR

1. Sırası ile Child A, B ve C sınıfı hastalarda minimal hepatik ensefalopati varlığı %44,4, %41,2, %85,7 saptanmıştır. Child sınıfı yükseldikçe Minimal hepatik ensefalopati sıklığı arttığı görülmüştür.
2. Sırası ile Child A, B ve C sınıfı hastalarda yaşam kalitesi %77,78, %76,74, %58,03 saptanmıştır. Child sınıfı yükseldikçe hastaların yaşam kalitesinde azalma görülmüştür.
3. Sırası ile Child A, B ve C sınıfı hastalarda kırılganlık düzeyi %4, %35, %57 saptanmıştır. Child sınıfı arttıkça kırılganlık düzeyinin arttığı görülmüştür.
4. Minimal hepatik ensefalopati saptanan hastalarda yaşam kalitesi %67,19, saptanmayan hastalar da ise %81 saptanmıştır. Minimal hepatik ensefalopati varlığının hastaların yaşam kalitesini azalttığı görülmüştür.
5. Yaşam kalitesi sağlam hastalarda %81,91, hafif-kırılgan hastalarda %75,84, kırılgan hastalarda %61,37 saptanmıştır. Kırılganlık düzeyinin artmasının hastaların yaşam kalitesini azalttığı görülmüştür.
6. Minimal hepatik ensefalopati varlığının siroz hastalarında kırılganlığı arttırdığı görülmüştür.
7. ‘‘Karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 1.0’’a göre yaşam kalitesi 100 üzerinden 75 puan sınır olarak kabul edildiğinde, yaşam kalitesi yüksek olan 43 hasta, yaşam kalitesi düşük olan 33 hasta saptandı. Yaşam kalitesi yüksek olan hastaların ortalama sağkalım düzeyi 76,43±2,37 hafta, düşük olan hastaların 60,26±4,8 hafta saptandı. Yaşam kalitesi düşük olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

8. Sırası ile Child A, B ve C sınıfı hastalarda sağkalım yüzdesi %88,9, %82,4, %28,6 saptandı. Child sınıfının yüksekliği ile mortalitenin arttığı gösterilmiştir.
9. Karaciğer kırılganlık indeksine göre sağlam hastalarda sağkalım %100, hafif-kırılgan hastalarda %76,1, kırılgan hastalarda ise %56,3 saptandı. Kırılganlık düzeyindeki artışın mortaliteyi arttırdığı görülmüştür.
10. Minimal hepatik ensefalopati saptanan 39 hasanın 12'si (%30,8), Minimal hepatik ensefalopati saptanmayan 37 hastanın ise 6'sı (%16,2) hayatını kaybetmiştir. Minimal hepatik ensefalopati varlığının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.

ÖZET

Sirozun yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen komplikasyonlarından biri de hepatik ensefalopatidir. En hafif formunda bile, hepatik ensefalopati sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürür ve aşikâr hepatik ensefalopati için bir risk faktörüdür. Kırılganlık yaşlanma ile birlikte vücuttaki organların ve sistemlerin mevcut görevlerini tam olarak yerine getirememesi nedeniyle yetersiz kalması, günlük rutin aktiviteler ve stres kaynaklarına karşı vermeleri gereken yanıtta ve tepkilerde noksanlık sonucu fizyolojik kabul edilmeyen sonuçların ortaya çıkmasına yatkınlık olarak değerlendirilen bir sendromdur. Bu araştırmada kronik karaciğer parankim hastalarında minimal hepatik ensefalopati varlığının ve Karaciğer Kırılganlık İndeksi'nin yaşam kalitesine etkisini ortaya koymaya çalıştık

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen, karaciğer sirozu tanılı 76 hasta dahil edildi. Karaciğer sirozu tanısı klinik, radyolojik, laboratuvar ve/veya histopatolojik kriterlerle konuldu. Hastaların kırılganlık testi değerlendirmesi için Karaciğer Kırılganlık İndeksi kullanıldı. Aşikâr hepatik ensefalopati klinik olarak ekarte edilen hastalara minimal hepatik ensefalopati değerlendirmesi amacıyla İz Sürme Testi Form-A ve Form-B uygulandı. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde ‘‘Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0’’ kullanıldı. İstatistiksel analizde gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, ANOVA, Mann Whitney U testi, Kruskal wallis testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square testi, Fischer Exact testi uygulandı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi yöntemi kullanıldı.

Çalışmamızda Minimal hepatik ensefalopati saptanan hastalarda yaşam kalitesi %67,19, saptanmayan hastalar da ise %81 saptandı. Minimal hepatik ensefalopati varlığının hastaların yaşam kalitesini azalttığı görüldü. Yaşam kalitesi sağlam hastalarda %81,91, hafif-kırılgan hastalarda %75,84, kırılgan hastalarda %61,37 saptandı. Kırılganlık düzeyinin artmasının hastaların yaşam kalitesini azalttığı görüldü. Minimal hepatik ensefalopati varlığının siroz hastalarında kırılganlığı arttırdığı görüldü. Yaşam kalitesi yüksek olan hastaların ortalama sağkalım düzeyi 76,43±2,37 hafta, düşük olan hastaların 60,26±4,8 hafta saptandı. Yaşam kalitesi düşük olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterildi. Karaciğer kırılganlık indeksine göre sağlam hastalarda sağkalım %100, hafif-kırılgan hastalarda %76,1, kırılgan hastalarda ise %56,3 saptandı. Kırılganlık düzeyindeki artışın mortaliteyi arttırdığı görüldü. Minimal hepatik ensefalopati varlığının mortaliteyi arttırdığı gösterildi.

Sonuç olarak; minimal hepatik ensefalopati ve kırılganlık kronik karaciğer parankim hastalarında yaşam kalitesini düşürmektedir.

Anahtar kelimeler: minimal hepatik ensefalopati, kırılganlık, yaşam kalitesi

THE EFFECT OF MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY AND LIVER FRAILTY INDEX ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

SUMMARY

One of the complications of cirrhosis that seriously affects the quality of life is hepatic encephalopathy. Even in its mildest form, hepatic encephalopathy reduces health-related quality of life and is a risk factor for overt hepatic encephalopathy. Frailty is a syndrome that is evaluated as a predisposition to the emergence of non-physiological results as a result of the insufficiency of organs and systems in the body due to their inability to fully fulfill their current duties, and the lack of response and reactions to daily routine activities and stress sources. In this study, we tried to reveal the effect of minimal hepatic encephalopathy and Liver Frailty Index on quality of life in patients with chronic liver disease.

Our study included 76 patients diagnosed with liver cirrhosis, who were followed up in Trakya University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology Outpatient Clinic. The diagnosis of liver cirrhosis was made by clinical, radiological, laboratory and/or histopathological criteria. Liver Frailty Index was used for the evaluation of patients' frailty test. Trail Making Test Form-A and Form-B were performed for the evaluation of minimal hepatic encephalopathy in patients whose overt hepatic encephalopathy was clinically excluded. " The Liver Disease Quality of Life instrument 1.0" was used to evaluate the quality of life of the patients. In statistical analysis, Student's t test, ANOVA, Mann Whitney U test,

Kruskal wallis test were used to compare continuous variables between groups, Chi Square test and Fischer Exact test were used to compare categorical variables. Kaplan Meier survival analysis method was used for survival analysis.

In our study, the quality of life was 67.19% in patients with minimal hepatic encephalopathy, and 81% in patients who were not. It was observed that the presence of minimal hepatic encephalopathy decreased the quality of life of the patients. Quality of life was 81.91% in robust patients, 75.84% in pre-frail patients, and 61.37% in frail patients. It was observed that the increase in the frailty level decreased the quality of life of the patients. It was observed that the presence of minimal hepatic encephalopathy increased frailty in patients with cirrhosis. The mean survival level of patients with high quality of life was 76.43±2.37 weeks, and 60.26±4.8 weeks for patients with low quality of life. It has been shown that mortality is higher in patients with low quality of life. According to the liver fragility index, survival was 100% in robust patients, 76.1% in pre-frail patients, and 56.3% in frail patients. It was observed that the increase in the frailty level increased the mortality. The presence of minimal hepatic encephalopathy was shown to increase mortality.

As a result; minimal hepatic encephalopathy and fragility reduce the quality of life in patients with chronic liver disease.

Key words: minimal hepatic encephalopathy, frailty, quality of life

KAYNAKLAR

1. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986;31(5):468-75.

2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002;35(3):716-21.

3. Grad FP. The Preamble of the Constitution of the World Health Organization. Bull World Health Organ 2002;80(12):981-4.

4. Fu TS, Tuan YC, Yen MY, Wu WH, Huang CW, Chen WT, et al. Psychometric properties of the World Health Organization Quality Of Life Assessment-Brief in methadone patients: a validation study in northern Taiwan. Harm Reduct J 2013;10:37.

5. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? Pharmacoeconomics 2016;34(7):645-9.

6. Lubitz CC, De Gregorio L, Fingeret AL, Economopoulos KP, Termezawi D, Hassan M, et al. Measurement and Variation in Estimation of Quality of Life Effects of Patients Undergoing Treatment for Papillary Thyroid Carcinoma. Thyroid 2017;27(2):197-206.

7. Akvardar Y, Akdede BB, Ozerdem A, Eser E, Topkaya S, Alptekin K. Assessment of quality of life with the WHOQOL-BREF in a group of Turkish psychiatric patients compared with diabetic and healthy subjects. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60(6):693-9.

8. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2009;103(11):1616-21.

9. Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, Rawlins MD. Who are the frail elderly? Q J Med. 1988;68(255):505-6.

10. Wang CW, Lebsack A, Chau S, Lai JC. The Range and Reproducibility of the Liver Frailty Index. Liver Transpl 2019;25(6):841-7.

11. McCormick PA. Hepatic Cirrhosis. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System 2011. p. 103-20.

12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371(9615):838-51.

13. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol 2015;5(1):37-41.

14. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. Gastroenterol Rep (Oxf). 2017;5(2):138-47.

15. Sawhney R, Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12(1):7-8.

16. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? J Hepatol 2000;32(6):1035-8.

17. Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. Lancet 1982;1(8262):18-20.

18. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet 1971;2(7715):75-80.

19. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. J Steroid Biochem Mol Biol 2016;160:94-7.

20. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. J Hepatol 2013;59(2):243-50.

21. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. Crit Care Med. 2009;37(l):S331-6.

22. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60(2):715-35.

23. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2004;19(3-4):253-67.

24. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. J Hepatol 2001;35(1):37-45.

25. Quero JC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996;16(3):321-8.

26. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. J Hepatol 2000;32(5):748-53.

27. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology 1998;28(1):45-9.

28. Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Hoffmann RG, Brasel KJ. Deleterious effect of cirrhosis on outcomes after motor vehicle crashes using the nationwide inpatient sample. Am J Gastroenterol 2008;103(7):1674-81.

29. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. Hepatology 2007;45(3):549-59.

30. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. J Consult Psychol 1955;19(5):393-4.

31. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. [A Study to Determine the Norms for the Trail Making Test For the Age Range of 20-49 in Turkey]. Turk Psikiyatri Derg 2015;26(3):189-96.

32. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. J Neurol Sci 2009;283(1-2):73-8.

33. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. Br Med J 1970;2(5710):633-6.

34. Loguercio C, Del Vecchio-Blanco C, Coltorti M. Psychometric tests and "latent" portal-systemic encephalopathy. Br J Clin Pract 1984;38(11-12):407-11.

35. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. Perceptual and Motor Skills 1958;8(3):271-6.

36. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004;19(2):203-14.

37. Apolone G, Mosconi P. Review of the concept of quality of life assessment and discussion of the present trend in clinical research. Nephrol Dial Transplant 1998;13(1):65-9.

38. Addington-Hall J, Kalra L. Who should measure quality of life? BMJ 2001;322(7299):1417-20.

39. MacPhee M, Hoffenberg EJ, Feranchak A. Quality-of-life factors in adolescent inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998;4(1):6-11.

40. Chien LY, Lo LH, Chen CJ, Chen YC, Chiang CC, Yu Chao YM. Quality of life among primary caregivers of Taiwanese children with brain tumor. Cancer Nurs 2003;26(4):305-11.

41. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996;334(13):835-40.

42. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273(1):59-65.

43. Bergner M. Quality of life, health status, and clinical research. Med Care 1989;27(3):148-56.

44. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Med Care 1989;27(3):217-32.

45. Cella DF, Tulsky DS. Measuring quality of life today: methodological aspects. Oncology (Williston Park) 1990;4(5):29-38; discussion 69.

46. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. Med Care 1988;26(7):724-35.

47. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993;31(3):247-63.

48. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med 1993;118(8):622-9.

49. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.

50. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. BMJ 1993;306(6890):1437-40.

51. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999;15(3):205-18.

52. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keeffe EB, Artinian L, et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. Am J Gastroenterol 2000;95(12):3552-65.

53. Sarper B. Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0' ın Türk Toplumu İçin Geçerlik ve Güvenirliği (tez). İzmir: Ege Ünversitesi; 2007.

54. Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman AB, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. Sci Aging Knowledge Environ. 2005;2005(31):pe24.

55. Laube R, Wang H, Park L, Heyman JK, Vidot H, Majumdar A, et al. Frailty in advanced liver disease. Liver Int 2018;38(12):2117-28.

56. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752-62.

57. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56(3):M146-56.

58. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(7):765-77.

59. Sieber CC. Frailty - From concept to clinical practice. Exp Gerontol 2017;87(Pt B):160-7.

60. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LM, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. Ageing Res Rev 2015;21:78-94.

61. Cron DC, Friedman JF, Winder GS, Thelen AE, Derck JE, Fakhoury JW, et al. Depression and Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease Referred for Transplant Evaluation. Am J Transplant 2016;16(6):1805-11.

62. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, Feng S. The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018;113(2):235-42.

63. Lai JC, Volk ML, Strasburg D, Alexander N. Performance-Based Measures Associate With Frailty in Patients With End-Stage Liver Disease. Transplantation 2016;100(12):2656-60.

64. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009;64(10):1049-57.

65. Paganelli R, Di Iorio A, Cherubini A, Lauretani F, Mussi C, Volpato S, et al. Frailty of older age: the role of the endocrine--immune interaction. Curr Pharm Des 2006;12(24):3147-59.

66. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. Am J Transplant 2014;14(8):1870-9.

67. Ko FC. The clinical care of frail, older adults. Clin Geriatr Med 2011;27(1):89-100.

68. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, et al. Signatures of early frailty in the gut microbiota. Genome Med 2016;8(1):8.

69. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. Nature 2010;464(7288):529-35.

70. Panegyres PK. The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. QJM 2004;97(9):555-67.

71. Miller DB, O'Callaghan JP. Aging, stress and the hippocampus. Ageing Res Rev 2005;4(2):123-40.

72. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. J Am Geriatr Soc 2010;58(2):248-55.

73. Florini JR, Ewton DZ, Magri KA. Hormones, growth factors, and myogenic differentiation. Annu Rev Physiol 1991;53:201-16.

74. Lamberts SW. The endocrinology of aging and the brain. Arch Neurol 2002;59(11):1709-11.

75. Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, Cauley JA, Dam TT, Barrett-Connor E, et al. Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(10):3806-15.

76. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandosterone and frailty in older men and women. Age Ageing 2009;38(4):401-6.

77. Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. Nature 2010;464(7288):520-8.

78. Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. Cytokine 2009;46(3):319-24.

79. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2010;65(9):963-75.

80. Oldenburg HS, Rogy MA, Lazarus DD, Van Zee KJ, Keeler BP, Chizzonite RA, et al. Cachexia and the acute-phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. Eur J Immunol 1993;23(8):1889-94.

81. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39(4):412-23.

82. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012;67(1):28-40.

83. Gaczynska M, Rock KL, Spies T, Goldberg AL. Peptidase activities of proteasomes are differentially regulated by the major histocompatibility complex-encoded genes for LMP2 and LMP7. Proc Natl Acad Sci 1994;91(20):9213-7.

84. Thota VR, Dacha S, Natarajan A, Nerad J. Eggerthella lenta bacteremia in a Crohn's disease patient after ileocecal resection. Future Microbiol 2011;6(5):595-7.

85. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci 2008;105(43):16731-6.

86. Sanduzzi Zamparelli M, Rocco A, Compare D, Nardone G. The gut microbiota: A new potential driving force in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. United European Gastroenterol J 2017;5(7):944-53.

87. Siramolpiwat S, Kiattikunrat K, Soontararatpong R, Pornthisarn B, Vilaichone RK, Chonprasertsuk S, et al. Frailty as tested by the Liver Frailty Index is associated with decompensation and unplanned hospitalization in patients with compensated cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2021;56(10):1210-9.

88. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, Nagel M, Huber Y, Marquardt JU, et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. Eur J Intern Med 2019;70:54-9.

89. Moscucci F, Nardelli S, Pentassuglio I, Pasquale C, Ridola L, Merli M, et al. Previous overt hepatic encephalopathy rather than minimal hepatic encephalopathy impairs health-related quality of life in cirrhotic patients. Liver Int 2011;31(10):1505-10.

90. Nishikawa H, Yoh K, Enomoto H, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, et al. Health-Related Quality of Life and Frailty in Chronic Liver Diseases. Life (Basel). 2020;10(5).

91. Lai JC, Sonnenday CJ, Tapper EB, Duarte-Rojo A, Dunn MA, Bernal W, et al. Frailty in liver transplantation: An expert opinion statement from the American Society of Transplantation Liver and Intestinal Community of Practice. Am J Transplant 2019;19(7):1896-906.

92. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Nishiguchi S, Higuchi K. Sarcopenia and Frailty in Liver Cirrhosis. Life (Basel). 2021;11(5).

93. Bao ZJ, Qiu DK, Ma X, Fan ZP, Zhang GS, Huang YQ, et al. Assessment of health-related quality of life in Chinese patients with minimal hepatic encephalopathy. World J Gastroenterol 2007;13(21):3003-8.

94. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). Am J Gastroenterol 2011;106(2):307-16.

95. Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. Dig Dis Sci 2003;48(8):1622-6.

EKLER

Ek-1: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2020/247	
	PROTOKOL ADI	Kronik Karaciğer Hastalarında Minimal Hepatik Ensefalopati ve Karaciğer Kırılganlık İndeksinin Yaşam Kalitesine Etkisi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Hasan Celalettin ÜMİT	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/19**	**Tarih:29.06.2020**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hasan Celalettin ÜMİT'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilenAraş. Gör. Dr. Görkem KARADAĞ'ın 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 ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

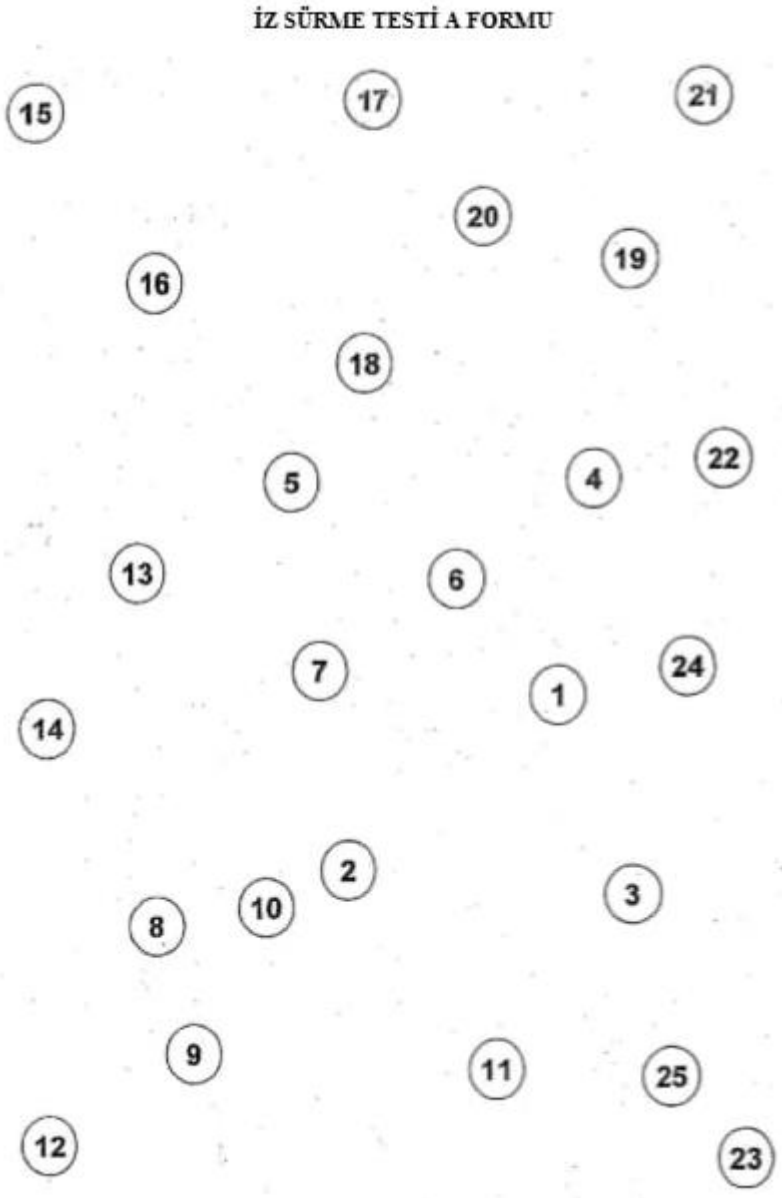
ÜYELER

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	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	Mazeretli
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

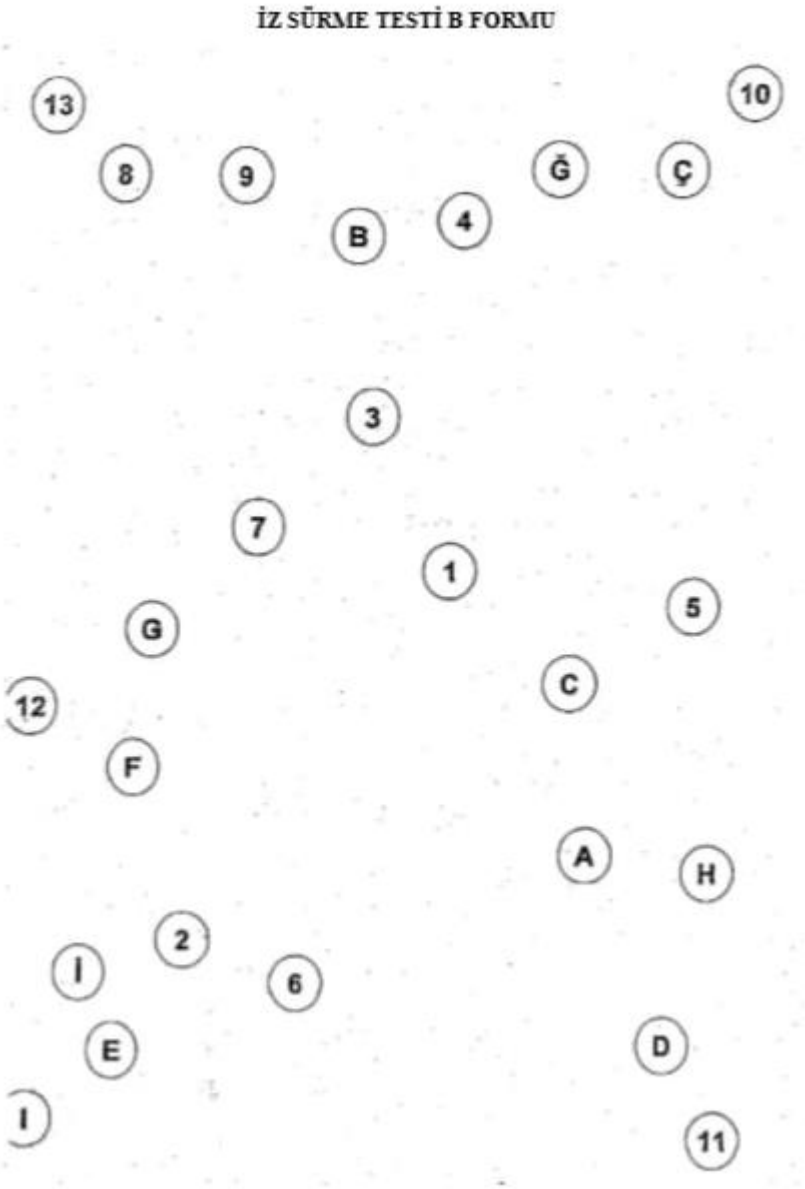
*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd

Ek-2: İz Sürme Testi Form-A



Ek-3: İz Sürme Testi Form-B



Ek-4: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 1.0

"KARACİĞER HASTALIĞI YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ 1.0"

1. Aşağıdaki sorular şu andaki karaciğer hastalığınıza veya diğer sağlık problemleriniz hakkındadır. **Son dört hafta içinde ne sıklıkta** bu belirtilere sahip olduğunuzu boşluklardan birini seçip **X** işareti ile doldurarak cevaplayınız.

	Hemen Hergün	**Haftada 4-5 gün**	**Haftada 2-3 gün**	**Haftada 1 gün**	**Haftada 1 günden az**	**Hiç**
a.Kaslarınızda ağrı oldu?						
b.Vücudunuzda ağrı oldu?						
c.Cildinizde kaşıntı oldu?						
d.Baygınlık, baş dönmeniz oldu?						
e.Baş ağrınız oldu?						
f.İştahsızlığınız oldu?						
g.Yediklerinizden tat alamadınız?						
h.Ayak veya bacaklarınızda şişlik (ödem) oldu?						
i.Karnınızda sıvı toplanması (assit) oldu?						
j.Görmenizde değişiklikler oldu?						
k.Burun kanamanız oldu?						
l.Diş etlerinizde kanamanız oldu?						
m.Bulantı veya kusmanız oldu?						
n.Siyah, katran gibi dışkılamanız oldu?						
o.Sık sık idrara çıktınız?						
p.Bitkin veya tükenmiş hissettiniz?						
r.Nefes darlığınız oldu?						

2. Bazı insanlar karaciğer hastalıklarının etkilerine bağlı günlük yaşamlarında sıkıntı yaşarlarken, bazıları ise yaşamaz. **Son dört hafta boyunca** karaciğer hastalığınızın etkileri sizi ne kadar rahatsız etti?

	Aşırı rahatsız oldum	**Çok rahatsız oldum**	**Orta derecede rahatsız oldum**	**Kısmen rahatsız oldum**	**Hiç rahatsız olmadım**	**Benimle ilgili değil**
a.Herhangi bir sıvı kısıtlamasının olmasından						
b.Herhangi bir diyet kısıtlamasının olmasından(tuzsuz, yağsız yeme)						
c.Ev işlerini yaparken (temizlik, evi düzenleme, bahçe işi vb.)						
d.Ev dışındaki sosyal olaylara katılırken (çarşıda gezebilme, komşuya gidebilme, kahveye gidebilme, sinema/tiyatroya gidebilme, lokantada yemek yeme)						
e.Ev içinde rahatlama, keyif verici veya gevşemeye yönelik aktiviteler(el işi/örgü örme, televizyon seyretme, gazete/kitap okuma, egzersiz)						
f.Seyahat etmekten						
g.Cinsel yaşamınızdan						
h. İlaç almanız sizi nasıl etkiledi						

Aşağıdaki ifadelerden hangisine katılıyor ya da katılmıyorsunuz.

	Kesinlikle katılıyorum	**Kısmen katılıyorum**	**Kararsızım**	**Kısmen katılmıyorum**	**Kesinlikle katılmıyorum**
i.Zamanımın büyük kısmı karaciğer hastalığımla uğraşarak geçiyor					

Son dört hafta içinde ne sıklıkta……

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
j.Karaciğer hastalığınız mizah duygunuzun kaybolmasına neden oldu (daha az neşelendiniz)					

Aşağıdaki sorular sahip olabileceğiniz konsantrasyon problemleri ile ilgilidir.

3. Son dört hafta içinde ne sıklıkta aşağıdaki konularda **sıkıntı çektiniz**.

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a.Konuşmalara konsantre olurken					
b. İşe veya göreve konsantre olurken					
c.Konsantrasyon veya düşünme gerektiren işleri yaparken					

4. Son dört hafta boyunca ne sıklıkta aşağıdaki durumlarla ilgili **sıkıntı yaşadınız**?

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a. Bir işi yaparken uzun süreli dikkat toplamanız gerektiğinde sıkıntı yaşadınız?					
b. Kafa karışıklığınız oldu?					
c. Söylenen ya da yapılan şeylere tepki vermede yavaşlama oldu?					
d. Sorunları muhakeme ederken veya çözerken zorluk yaşadınız?					

Aşağıdaki sorular hafızanızla ilgilidir.

5. Buna göre aşağıdaki sorunlar ile ilgili **son dört hafta boyunca** ne sıklıkta……

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a.Kişilerin isimlerini hatırlarken sorun yaşadınız?					
b.Koyduğunuz eşyaların yerlerini hatırlarken sorun yaşadınız?					
c.İnsanların size söylediklerini hatırlarken sorun yaşadınız?					
d.Günün erken saatlerinde okuduklarınızı hatırlarken sorun yaşadınız?					

6. Son dört hafta içinde ne sıklıkta.....

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a. Hafızanız ile ilgili herhangi bir sorun yaşadınız					
b. Son günlerde olan olayları unuttunuz					

7. Son dört hafta içinde ne sıklıkta.....

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a.Kendinizi çevrenizdeki insanlardan soyutladınız, içinize kapandınız?					
b.İnsanlara karşı sevecen ve şefkatliydiniz					
c.Çevrenizdekilere karşı sinirli davrandınız					
d.Aile/arkadaşlarınızdan mantıksız istekleriniz oldu					
e.Cana yakın bir insandınız					

8. Son dört hafta içinde ne sıklıkta.....

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a. Karaciğer hastalığınız yüzünden cesaretiniz kırıldı					
b. Karaciğer hastalığınız ile ilgili hayal kırıklığına uğradınız					
c. Karaciğer hastalığınız yaşamınızda endişe oluşturdu					
d. Karaciğer hastalığınız sizi kederli, üzgün hissettirdi					

A şağıdaki sorular cinsel fonksiyonunuz ve cinsel fonksiyonlarınızdan duyduğunuz tatmin (yeterlilik) ile ilişkilidir.

9. Son dört hafta içinde cinsel isteksizliğiniz ne kadar sorun oldu

Sorun olmadı	Az sorun oldu	Kısmen sorun oldu	Çok sorun oldu

10. Son dört hafta içinde karaciğer hastalığınız cinsel ilişkinizi olumsuz etkiledi mi?

Kesinlikle hayır	Evet, çok az	Evet, biraz	Evet, oldukça	Evet büyük ölçüde

11. Son dört hafta içinde cinsel ilişkiniz oldu mu? Cevabınız hayır ise 14. sorudan devam ediniz

Evet	
Hayır	

12. Son dört hafta içinde aşağıdakilerden her biri cinsel ilişki sırasında sizin için ne kadar sorun oluşturdu?

Erkekler için:	**Hiç sorun olmadı**	**Çok az sorun oldu**	**Biraz sorun oldu**	**Çok sorun oldu**
a.Ereksiyonu sağlama/devam ettirme				
b.Orgazm olmakta (rahatlamakta)				
c.Eşimi tatmin etmekte				

Kadınlar için:	**Hiç sorun olmadı**	**Çok az sorun oldu**	**Biraz sorun oldu**	**Çok sorun oldu**
d. Vaginal ıslaklığın sağlanması **e.** Orgazm olmakta(rahatlamakta)				
f. Eşimi tatmin etmekte				

13. Genel olarak **son dört hafta içindeki** cinsel aktivitenizden ne kadar memnunsunuz?

Çok memnunum	
Kısmen memnunum	
Ne memnunum ne de değilim	
Kısmen memnun değilim	
Hiç memnun değilim	

14. Son dört hafta boyunca ne sıklıkta.....

	Her zaman	**Çoğu zaman**	**Bazen**	**Seyrek olarak**	**Hiçbir zaman**
a. Sabah kalktığınızda kendinizi dinlenmiş hissedecek kadar yeterli uyudunuz?					
b. Gün içinde uykulu veya sersem hissettiniz?					
c. Gün içinde uyanık kalmakta sorun yaşadınız?					
d. Gün içinde 5 dk.veya daha fazla kestirdiniz?					
e. İhtiyacınız olan uykuyu alabildiniz?					

15. Son dört hafta boyunca ne sıklıkta hastalığınız yüzünden

	Her zaman	**Çoğu zaman**	**Bazen**	**Seyrek olarak**	**Hiçbir zaman**
a. Arkadaşa ihtiyaç duydunuz					
b. Sıkıntınızı paylaşabileceğiniz birisini bulamadınız					
c. Kendinizi terkedilmiş hissettiniz					
d. Kendinizi insanlardan soyutlanmış hissettiniz					
e. İhtiyacınız olduğunda bir arkadaş bulabildiniz					

16. Aşağıdaki ifadelere ne kadar katılıyor ya da katılmıyorsunuz?

	Kesinlikle katılıyorum	**Kısmen katılıyorum**	**Kararsızım**	**Kısmen katılmıyorum**	**Kesinlikle katılmıyorum**
a. Geleceğe ilişkin planlarım hastalığımın öncesine göre daha az					
b. Geleceğe ilişkin inancım güçlü					
c. Geleceğim bana karanlık görünüyor					
d. Geleceğe ümitle bakıyorum					

17. Aşağıdaki ifadelere ne kadar katılıyor ya da katılmıyorsunuz?

	Kesinlikle katılıyorum	**Kısmen katılıyorum**	**Kararsızım**	**Kısmen katılmıyorum**	**Kesinlikle katılmıyorum**
a. Bazı insanlar karaciğer hastalığımdan dolayı benden uzak duruyor					
b. Hastalığımın neden olduğu görünüşümden dolayı toplum içinde utanıyorum					
c. Karaciğer hastalığımdan dolayı toplum içinde birşeyler yapmaktan çekiniyorum					
d. Karaciğer hastalığımdan dolayı çevremdeki bazı insanlar rahatsız oluyor					
e. Karaciğer hastalığım toplum içinde göze çarpmama neden oluyor					
f. Karaciğer hastalığımdan dolayı kendimi eksik ve kusurlu hissediyorum					