



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD GASTROENTEROLOJİ BD

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA

UYKU BOZUKLUKLARI

DR. GENCO GENÇDAL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD GASTROENTEROLOJİ BD

**KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA
UYKU BOZUKLUKLARI**

DR.GENCO GENÇDAL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR.FULYA GÜNŞAR

İZMİR-2012

ÖNSÖZ

3 yıl süren yan dal ihtisasımı bitirirken zorlu bir maratonu başarıyla tamamlamış kadar kendimi mutlu hissediyorum. Bu süre içerisinde; tıbbi bilgi ve deneyiminin atırmasında çok büyük katkıları olan ve daha iyi bir hekim olabilmemiz için ellerinden geleni esirgemeyen başta bilimdalı başkanımız sayın Prof Dr. Ömer Özütemiz olmak üzere kliniğimizin çok değerli tüm öğretim üyelerine,

Bıkmadan, usanmadan tekrar tekrar tezimi değerlendiren ve değerli katkılarıyla tezimin son haline gelmesini sağlayan tez danışmanı hocam sayın Prof.Dr. Fulya Günşar'a,

Birlikte uyum içinde çalıştığım başta değerli dostum Dr.Cenk Emre Meral olmak üzere bütün mesai arkadaşlarıma,

Yetişmemde büyük katkıları olan anne ve babama,

ve bana hep destek olan sevgili eşime çok teşekkür ederim .

12.09.2012 Genco Gençdal

ÖZET

Karaciğer sirozlularda, uyku bozukluklarına sık rastlanmakta olup, bu durum çoğu zaman hepatik ensefalopatiyle ilişkilendirilmektedir. Uyku bozukluğu, bu hastaların günlük aktivitelerini ve iş verimliliklerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeple erken tanı koymak önemlidir. Uyku bozukluğu tanısında kullanılan yöntemler pratik, olmayıp uygulama ve değerlendirme süreleri uzundur. Biz çalışmamızda, karaciğer sirozlularda uyku bozukluğu sıklığını araştırırken uyku bozuklukları ile ilişkili klinik parametreleri ortaya koymayı amaçladık. Bunun içinde bir çok araştırmada kullanılan Pittsburg uyku kalite indeksi (PSQI) kullanılmıştır. Ayrıca daha basit ve uygulama zamanı kısa olan bir test olan uyku değerlendirme anketi (STSQS) ile de karaciğer sirozlularda uyku bozukluğu araştırılarak bu testin de uyku bozukluğu tanısında PSQI gibi kullanılabilirliği ortaya koyulmaya çalışılmıştır

Çalışmaya 131 karaciğer sirozlu hasta ve 18 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Her iki gruba PSQI ve STSQS formları doldurtuldu. PSQI ya göre uyku bozukluğu hasta ve kontrol grubunda sırasıyla % 56.5 ve % 27.8 , STSQS e göre ise hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %49.6 ve %16.7 tespit edildi($p<0,05$). Sirozlu hastalarda uyku bozukluğu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmekteydi. Sirozlu hastalarda hipoalbuminemi olan ve hemoglobin değerleri düşük olan hastalarda uyku bozukluğuna daha sık rastlanmıştı. Dekompanze sirozu olan hastalarda kompanze olanlara göre yine uyku bozukluğu daha fazla görülmüştü. Hasta grubunda güncel literatürle uyumlu olarak, uykuya dalma süresi ve toplam uyku süresi, uyku bozukluğu ile en korele uyku parametreleri tespit edildi. İstatistiksel olarak uyku bozukluğu tanısında STSQS un, PSQI ile iyi korele olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak; karaciğer sirozlu hastalarda uyku bozukluğu ye sık rastlanmaktadır ve STSQS bu hastalarda uyku bozukluğu tanısında uygun ve pratik bir değerlendirme şeklidir. Bu testin poliklinik şartlarında kısa sürede uygulanabilir olması hastalardaki uyku bozukluğunun erken tanısına yardımcı olarak hastaların yaşam kalitesini artıracaktır

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Sirozu, Uyku, Uyku Bozuklukları, PSQI, STSQ

ABSTRACT

Sleep disorders (SDs) are common in cirrhotics and are often associated with hepatic encephalopathy. SDs negatively affect patients' daily activities and work efficiency. For this reason, early diagnosis is important. The methods used for diagnosis of SDS are not practical and need longer periods of application and evaluation. In this study we aimed to evaluate sleep disorders and related clinical parameters in liver cirrhosis by using Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) form. As a secondary objective, we aimed to investigate, using of Sleep Timing and Sleep Quality Screening questionnaire (STSQS), a simple form with a short application time, for diagnosis of SDs and its the correlation with PSQI. In the study, 131 patients with liver cirrhosis and 18 healthy volunteers were enrolled. Both groups filled out the forms PSQI and STSQS .SDs in cirrhotics and control group were detected 56.5% and 27.8%, by PSQI and 49.6% and 16.7% by STSQS respectively, SDs were more common in cirrhotic patients with hypoalbuminemia and low hemoglobin levels. In addition the patients with decompensated cirrhosis had more frequently SDs than thepatients with compensated cirrhosis. In the patient group, in accordance with current literature, sleep latency and total sleep time, sleep parameters were correlated with SDs. STSQS had statistical significant correlation with PSQI for diagnosis of SDs. As a result, SDs are common in cirrhotics and STSQS could be an appropriate and practical method for diagnosis of SDS in these patients . As STSQS is a practical metod to detect SDs we can use it in outpatient clinics that can give rise to improve the quality of life in cirrhotic patients

Key words: Liver Cirrhosis, Sleep, Sleep Disorders, PSQI, STSQS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 KARACİĞER SİROZU	2
2.2.UYKU	23
2.3. KARACİĞER SİROZLULARDA UYKU BOZUKLUKLARI.....	25
3.MATERYAL VE METOD.....	30
4.SONUÇLAR	32
5.TARTIŞMA	39
6.KAYNAKLAR	44
7.EKLER.....	49
7.1.EK 1.....	50
7.2.EK 2.....	51

KISALTMALAR

UB	: Uyku Bozuklukları
HE	: Hepatik Ensefalopati
PSQI	: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
STSQS	: Basit Uyku Değerlendirme Anketi
EM	: Ekstrasellüler Matriks
HBV	: Hepatit B
HCV	: Hepatit C
HDV	: Hepatit D
NASH	: Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama glutamil transferaz
LDH	: Laktat dehidrojenaz
HBs Ag	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBe Ag	: Hepatit B e Antijeni
HBc Ag	: Hepatit B cor Antijeni
ANA	: Anti Nukleer Antikor
ASMA	: Anti Düz Kas Antikoru
AMA	: Anti Mitokondriyal Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
PHT	: Portal Hipertansiyon

SBP	: Spontan Bakteriyel Peritonit
RAA	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron
SAAG	: Serum-assit albumin gradienti
ATP	: Adenozin Trifosfat
GABA	: Gama amino bütirik asit
HCC	: Hepatosellüler Karsinom
NREM	: Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku fazı
REM	: Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku fazı
SCN	: Suprakiyazmatik Çekirdek
AGU	: Aşırı Gündüz Uykululuğu
EEG	: Elektroensefalografi
PBC	: Primer Biliyer Siroz
ESS	: Epworth Uyku Skalası
IFN-α	: İnterferon Alfa
WH	: Wilson Hastalığı

1.GİRİŞ

Uyku ve uyku bozuklukları (UB) ile ilgili bilimsel gelişim yavaş olmuştur. İlk çağlarda çeşitli uyku tanımlamaları yapılmıştır fakat, uyku ve UB son yüzyılda ilgi odağı olmayı başarmış ve yeni çalışmalarla bu konudaki bilgilerimiz katlanarak artmıştır.

Karaciğer sirozu, birçok kronik karaciğer hastalığının son evresidir. Bu döneme, hastanın bilişsel ve davranışsal hareketlerini etkileyen hepatik ensefalopati (HE) gibi nörolojik klinik tablolar eşlik etmektedir. Uyku bozuklukları sirozlu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Bu durum daha çok hepatik ensefalopati ile ilişkilendirilmektedir (1). UB sonucunda sirozlu hastalarda gün içinde kişinin çalışma veriminde ve hayat kalitesinde düşüş gözlenebilmektedir. Günümüzde UB yi saptamak için kullanılan teknikler ve anketler pratik kullanıma çok uygun olmadıklarından sık kullanılamamaktadırlar. Subjektif UB lerin tanısında retrospektif uyku sorgulama anketleri ve uyku günlükleri kullanılmaktadır. Anket ve uyku günlüklerinin değerlendirilmeside uzun zaman almaktadır ve pratik değildir (2). Polisomnografi ve aktigrafi gibi objektif yöntemler ise sadece bazı özel merkezlerde yapılabilmekte ve bu merkezlerde bile hastaların ancak %10-15 i bu tekniklerden yararlanabilmektedir (3). Bu nedenlerle, karaciğer sirozlu hastalarda UB yeterli tetkik edilememektedir.

Bu çalışmada, primer olarak karaciğer sirozlu hastalarda UB nin ne sıklıkta olduğu ve klinik bulgular ile ilişkili olabilecek özellikleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Uyku bozukluğunu ortaya koymak için ülkemizde de geçerliliği kabul edilmiş olan Pittsburg uyku kalite indeksi (PSQI) kullanılmıştır (4,5). Bu araştırmanın ikincil amacı olarak da; daha basit bir test olan basit uyku değerlendirme anketi (STSQS) ile karaciğer sirozlularda UB araştırılarak bu testin de UB tanısında PSQI gibi kullanılabilirliği ortaya koyulmaya çalışılmıştır (6). Bu sayede, karaciğer sirozlu hastalarda UB ile ilgili farkındalılığın artacağı ve bu hastaların erken tanı koyularak tedavi edilmek üzere üst merkezlere erken yönlendirilmelerinin sağlanacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER SİROZU

Siroz sözcüğü, eski yunancada koyu sarı anlamına gelen “scirrhos-kirrhos” sözcüğünden türetilmiştir. Bu sözcük, muhtemelen, karaciğerde oluşan nodüllerin sarımsı koyu kırmızı bir renk alması nedeniyle seçilmiştir. Karaciğerde kronik hasar yapıcı bir faktörün varlığında, ekstraselüler matriks (EM) proteinlerinin birikmesi sonucu fibrozis gelişmektedir. Karaciğer parankiminin ağır hasar görmesi sonucunda, yoğun bir fibrozisin eşlik ettiği ve rejenerasyon nodüllerinin ortaya çıkmasıyla karakterize duruma siroz ismi verilmektedir. Fibrozis, ekstraselüler matriks yapısının aşırı çoğalmasını ifade etmek için kullanılan histopatolojik bir terimdir; lokalize veya diffüz halde olabilir. Karaciğer hasarı belli bir düzeyi aşınca, oluşan bağ dokusu portal ve santral bölgeleri birbirine bağlayacak şekilde (bridging fibrosis) artar. Hasar ilerledikçe fibrozis bazı hepatosit gruplarını tamamen çevreleyecek şekilde artar ve nodüller oluşturur, normal yapının yerini alırlar. Bu durum siroz olarak adlandırılır. Klinikte hepatoseluler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, ölümcül bir hastalıktır (7).

Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli etken alkol kullanımıdır. Siroz etyolojisinde çok çeşitli etkenler vardır (Tablo 1), viral hepatit ve alkole bağlı siroz gelişimi büyük farkla öndedir. Uzakdoğu, Ortadoğu ve ülkemizde ise başlıca neden viral hepatitlerdir. 1994-1997 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 393 vakalık karaciğer sirozu serisinde viral hepatitlerin %60, alkolün %11, alkol+viral hepatitin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit v.b.) %9 oranında rol oynadığı tesbit edilmiş ve %16 sında herhangi bir neden bulunamamıştır (8). Viral hepatitlerden Hepatit B (HBV) ’nin katkısı %42.6, Hepatit C (HCV) ’ nin katkısı %34.5, Hepatit D (HDV) nin katkısı ise %15.7 bulunmuştur (8). 1998-2001 yıllarını kapsayan 4 yıllık dönemde 573 vakalık karaciğer sirozu serisinde ise viral hepatitlerin %55, alkolün %12.4, alkol+viral hepatitlerin %4, diğer nedenlerin (otoimmün hepatit v.b.) %12 oranında rol oynadığı belirlenmiş, vakaların yaklaşık %16.4’ unde ise bir neden bulunamamıştır. Viral hepatitlerden HBV nin katkısı %46, HCV’ nin katkısı %31.3, HDV nin katkısı ise %19.6 bulunmuştur. Sonuç olarak,

ülkemizde etyolojik ajan olarak viral hepatitler özellikle HBV, HCV, HDV' nin önemli rol oynadığı dikkati çekmiştir (8).

Tablo 1) Siroz etiyolojisinde yer alan faktörler

Alkol
Viral hepatitlerHepatit B
Hepatit C
Hepatit D
Biliyer hastalıklar
Primer Biliyer Siroz
Primer Sklerozan Kolanjit
Sekonder Sklerozan Kolanjit
Biliyer Atrezi/neonatal hepatit
Konjenital Biliyer Kistler
Kistik Fibrozis
Otoimmün Hepatitler
Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması (NASH)
İlaçlar
Alpha-methyldopa
Amiodarone
Isoniazid
Methotrexate
Oxyphenisatin
Perhexiline
Troglitazone
Vitamin A
Genetik Metabolik Hastalıklar
Alfa ₁ -Antitrypsin eksikliği
Amino asit bozuklukları (örn: tirozinemi)
Safra Asidi Bozuklukları
Karbohidrat Bozuklukları (örn: fruktoz intoleransı, galaktozemi, glikojen depo hastalığı)

Lipid Bozuklukları (örn: abetalipoproteinemi)
Porfiri
Üre Siklusu Bozuklukları (örn: ornitin carbamoyl transferaz eksikliği)
Wilson hastalığı
Hemokromatozis
İnfeksiyonlar
Brusellozis
Sifiliz
Ekinokokkozis
Şistosomiazis
Vasküler Bozukluklar
Sağ Kalp Yetmezliği
Perikardit
Hereditör Hemorajik Telenjektazi (Osler-Weber-Rendu Hastalığı)
Veno-occlusive disease
Budd-Chiari
Granulomatoz Hastalıklar (örn: sarkoidozis)
İdiopatik Portal Fibrozis
İndian Çocukluk Sirozu
Polikistik Karaciğer

Artmış veya değişmiş kollajen ve diğer bağ dokusu elemanları, ekstraselüler matriks bazal membran komponentleri hepatik fibrozis gelişiminde ve sirozun patogeneğinde rol alır. Hepatik fibrozis iki aşamada gerçekleşir; İlk aşamada ekstraselüler matrikste bulunan çapraz bağ yapamayan fibrin oluşturmamayan kollajenler daha yoğun, sıkı ve çapraz bağ yapabilen kollajene dönüşür, geridönüşümlüdür. İkinci aşama ise subendotelyal kollajen çapraz bağ oluşumu, myoepitelyal hücre oluşumu ve rejeneratif nodüllerin varlığıyla karakterizedir, geridönüşümsüzdür. Genelde, üç tip nekroz fibrozisde önemli rol oynar. Piece-meal nekrozu (interface hepatit- güve yeniği nekrozu) portal-portal septum oluşumuna; konfluent nekroz ise santral-portal köpruleşme ve fibrozise ve fokal nekrozlar ise fokal fibrozise neden olur. Hemokromatozda, demir portal ve periportal fibroz

dokuda, alkolik sirozda ise fibrozis özellikle santral bölgelerde belirgindir. Hepatosit fonksiyonuna olan etkisine bakmaksızın, fibrozis belirgin şekilde karaciğer kan akımını değiştirir. HBV, hepatositler için direkt sitopatik etki yapmaz ve nekroz vücudun hücresel immun yanıtı sonucu ortaya çıkar. HCV ise direkt sitopatik etki ile nekroza yol açar (9) . Alkol kullanımına bağlı kronik karaciğer hastalığı net olarak anlaşılamamışsa da kronik alkol kullanımı bozulmuş protein sentez ve sekresyona, mitokondriyal hasara, lipid peroksidasyonuna, asetaldehit oluşumuna ve oluşan asetaldehitin selüler membran ve lipidleriyle etkileşimi sonucu hücresel hipoksiyi tetiklemesi sonucunu doğurur (10).

Karaciğer sirozu karaciğerin makroskobik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre morfolojik olarak makronodüler, mikronodüler ve miks olmak üzere 3 tip tanımlanmıştır.

1- Makronodüler siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterizedir, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalındır. kronik viral hepatitlere bağlı siroz bu gruba girer.

2-Mikronodüler siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında muntazam görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu gruba girer.

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

Karaciğer sirozunda hepatosit hasarı (dejenerasyon ve nekroz), hepatosit rejenerasyonu, iltihabi reaksiyon, bağ dokusu septumlarının oluşması, safra kanal proliferasyonu ve karaciğer içi damar yatağının distorsiyonu olmak üzere altı ayrı histopatolojik değişiklik görülebilir .

Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra hekime müracaat ederler, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya rutin muayeneler esnasında tanı konur. Hastaların bir kısmı başka bir nedenden ölene kadar kompanse

siroz aşamasında kalabilir. Diğer kısmı ise aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde dekompanse siroz dönemine girerler (11).

Semptomlar

Yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük: Siroz hastalarında sık görülür ve hastaların yarısında dikkati çekecek derecededir. Ancak tanı değeri azdır çünkü pek çok diğer kronik hastalıkta da ortaya çıkar. Tanıdan aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir.

İştahsızlık: Özellikle sarılığı olan olgularda daha belirgindir. Hastalardaki tad ve koku bozuklukları da iştahsızlığı artırır. İştahsızlık bazen kas ve adipoz dokuda azalma ve malnutrisyon bulguları ile birlikte ciddi derecede olabilir.

Bulantı ve kusma: Birlikte olabilir ancak kusma olmadan bulantı daha sıktır. Daha çok biliyer ve alkolik sebebe bağlı siroz olgularında görülür.

Kas krampları: Ağrılı, istemsiz adele kasılmaları vardır. Sıklıkla bacak ve ayaklarda istirahatte, gece olur ve asimetrik özellikte olup, karaciğerdeki yetersizliğin şiddeti ve hastalığın süresi ile ilişkilidir. Efektif plazma hacminin azalması ile korelasyon gösterir.

Kilo kaybı veya kilo artışı : Kilo kaybı sıklıkla iştahsızlık ve gıda alımındaki azalmaya bağlıdır. Hastalığın ilerlemesi ile kas kitlesinde ve adipoz dokuda azalma olur ve hiperkatabolik durumların eklenmesi ile daha belirgin hale gelir. Sirozlu hastalarda kilo artısının en sık nedeni vücutta sıvı birikimidir.

Kaşıntı: Kolestatik orijinli (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit v.b.) siroz olgularında sıktır. Kaşıntı intermitan ve hafif veya yaygın ve şiddetli olabilir. Özellikle ekstremitelerde belirgindir, yalnız gövdede, boyun ve yüzde nadirdir. Bazen genital bölgede de olabilir. Sıcak banyodan sonra ve gece cilt sıcak iken kaşıntı daha yoğundur. Kaşıntının plazma safra asit konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Ateş: Sebebi belli olmayan hafif bir ateş olabilir. Özellikle alkolik sirozda yaklaşık %40, postnekrotik sirozda ise %10 oranında sebepsiz ateş görülür. Ancak genellikle sekonder bakteriyel bir enfeksiyon söz konusudur.

Dispne ve takipne: Özellikle pulmoner tutulumun olduğu alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozise bağlı siroz olgularında sarılık ve birlikte dispne görülür. Asitle birlikte plevral sıvı varsa dispne olabilir.

İmpotans ve seksüel disfonksiyon: Erkek alkolik sirozlu olguların yaklaşık %70'inde, non-alkolik sirozlu olguların da %25'inde impotans görülür. Feminizasyon ve hipogonadizm karaciğer yetersizliğinin derecesi ile korelasyon gösterir. Seksüel fonksiyonlar halsizlik ve depresyondan da etkilenir. Alkolik olgularda impotans nonalkolik sirozlulara göre daha uzun zamandan beri ve daha şiddetli özelliğindedir. Kadınlarda ise seksüel davranışlar çok değişken olup kadın hastalarda koitus ve cinsel istekte azalma, orgazm yokluğu ve disparoni vardır.

Fizik Muayene

Spider anjiom: En sık olarak vena cava süperior'un dağılım bölgesinde (yüz, kollar, eller, parmaklar) görülür. Karnın üst bölümünde görülmesi nadirdir. Santral bir arteriolden çevreye dağılan çok sayıda küçük damar bir örümceğin bacaklarına benzer görüntü oluşturur. Büyüklükleri 1 mm ile 10 mm arasında olup büyük olanlarda pulsasyon görülebilir. Arteriölün ortasına basmakla kaybolurlar. Hepatik fonksiyonların düzelmesi ile küçülür hatta kaybolabilirler. Hepatosellüler yetmezliğe bağlı olarak olusan hormonal değişikliklerden östrojen metabolizmasındaki değişiklikler nedeni ile meydana gelirler.

Palmar eritem: Avuç içinde tenar ve hipotenar kenarlarda, parmak pulpasında ve parmağın dorsal bölgesine kadar çepeçevre kızarıklık vardır. Ayak tabanında da benzer kızarıklıklar olup, spider anjiom ile birlikte olabilir. Palmar eriteminde östrojen metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Beyaz tırnak: Tırnak yatağındaki normal pembe renk kaybolmuş ve yerini beyaz opasiteye bırakmıştır. Tırnak ucunda küçük pembe bir hat kalmıştır. Tırnak lunulası da kaybolabilir.

Çomak parmak: S Genellikle hafif derecede çomaklaşma vardır . Hipertrofik osteoartrit ile ilişkilidir ve oksijen desatürasyonuna bağlıdır. Özellikle primer biliyer sirozda, pulmoner hipertansiyonu olan ve hipoksik olgularda daha belirgindir.

Dupuytren kontraktürü: Palmar fasyada kalınlaşma ve kısalma vardır, bu parmaklarda fleksiyon deformitesine yol açar. Sirozda ortaya çıkan hepatoselüler yetersizliğe değil, daha çok alkolizme bağlıdır.

Parotis büyümesi: Özellikle alkolik siroz olgularında görülür. Sıklıkla gözden kaçır ancak belirgin olgularda karakteristik bir yüz görünümü vardır. Ağrı ve hassasiyet yoktur.

Pigmentasyon ve vitiligo: PBS ve diğer kolestatik orjinli sirozlarda, hemokromatozis ve porfiriya kutenea tarda olgularında melanin pigmentinde diffüz artış olabilir. Pigmentasyonun aksine PBS olgularında vitiligo da görülebilir. Hatta vitiligo diffuz pigmentasyondan daha sıktır.

Jinekomasti: Areola altındaki glandüler dokuda büyüme ve areolada genişleme ve pigmentasyon vardır. Ayrıca hassasiyet de olabilir.

*Testiküler atrofi :*Vücut kıllarında azalma ve diğer feminizasyon bulguları ile birlikte dir. Özellikle alkolik siroz ve hemokromatozis olgularında belirgindir.

Kanama ve morarma: Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesine bağlı olarak spontan dişeti ve burun kanaması, vücut ve ekstremitelerde ciltte morarmalar olabilir (7,11).

Tanı

Anamnez ve fizik muayene ile karaciğer sirozu düşünülen vakalarda laboratuvar parametreleri tanıyı destekler. İdrarda ürobilinojen ve bilirubin araştırılmalıdır. Hipersplenizmli vakalarda anemi, lökopeni ve trombositopeni önemli bulgulardır. Karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtan serum proteinleri ve protrombin zamanına da bakılmalıdır. Bu amaçla protein elektroforezinden yararlanılır. Normalde yaklaşık 1 olan albumin/globulin oranı ters döner. Protrombin zamanı uzamıştır ve K vitamini tedavisine cevap vermez, çünkü koagülasyonda rol oynayan faktörlerin yetersiz sentezleri söz konusudur. Bilirubin, Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT) normal veya yükselmiş olabilir. Karaciğer sirozunun etiolojisinin değerlendirilmesi açısından immunoserolojik testlerden Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Hepatit B e antijeni (HBeAg), Anti-HBe, HBV-DNA, Anti-HCV, Anti-HDV , otoantikorlardan (AMA, ANA, SMA, LKM-I), serum bakır, seruloplazmin ve ferritin düzeylerinden yararlanmak mümkündür.

Anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testlerle karaciğer sirozu tanısı tipik vakalarda oldukça kolaydır. Portal hipertansiyon ve hepatosellüler yetersizlik belirti ve bulgularının birkaçının birarada bulunması ile tanı desteklenir. Dekompanse sirozun periton tüberkülozu, peritonitis karsinomatoza, konstriktif perikardit ve Budd- Chiari sendromu ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Asit ponksiyonu yapılabilir.

Histopatolojik tanı: Karaciğer biyopsisi en önemli tanı metodudur. Perkütan yapılabileceği gibi transjuguler ve laparoskopi eşliğinde de yapılabilir. Özel durumlarda karaciğer biyopsisi perkütan olarak sonografi ve tomografi rehberliğinde de yapılabilir.

Görüntüleme yöntemleri: Her yerde uygulanabilen non invazif ve ucuz olması nedeni ile ilk seçenek olarak ultrasonografi tercih edilir ve tanımlayıcı bilgiler verir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme; ultrasonografide

saptanamayan veya karakterize edilemeyen patoloji ve lezyonları değerlendirmek için tercih edilir (11).

Prognoz

Prognoz; etyoloji, klinik, laboratuvar bulguları, histolojik lezyonun şiddeti ve tedavi olanaklarına bağlıdır. Dekompanse sirozda tanı konulduktan sonra 3 yıllık yasama oranı %16, 5 yıllık yaşama oranı %8 dolaylarındadır. Kompanse sirozlu hastalarda dekompanseasyon oranı yılda yaklaşık %10 civarındadır. Dekompanse sirozlu hastaların %20'si ortalama 6 yıl yaşar. Spontan bakteriyel peritonit geçirmiş bir hastada bir yıl yaşama oranı %30-45 arasında değişir. Hepatik ensefalopati, asit ve ödemin olması, hemorajik diyatez, enfeksiyona eğilim ve özafagus varis kanaması tanıya geç ulaşıldığının, prognozun ciddi olduğunu gösterir(12). Hastalarda prognozu belirlemede kullanılan en önemli objektif parametre karaciğer yetmezliğinin derecesini gösteren Child-Pugh sınıflamasıdır (Tablo 2). Child-Pugh evresi hastanın prognozu ile korelasyon gösterir ve klinik olarak çok sık kullanılır.

Tablo 2) CHILD-PUGH sınıflaması

	Puan		
	1	2	3
Ensefalopati	Yok	Hafif	Belirgin
Assit	Yok	Hafif	Belirgin
Total Bilirubin* mg/dl	<2	2-3	>3
Albumin	<2.8	2.8-3.5	>3.5
Protrombin zamanı / INR	<4 sn (<1.7)	4-6 sn (1.7 – 2.3)	>6 sn (>2.3)
Child Sınıflaması: A= 5-6 B= 7-9 C= 10-15			

*PBC ve PSC'li hastalarda Bilirubin: 1-4, 4-10, >10

Komplikasyonlar

Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (Tablo 3).

Tablo 3) Sirozun komplikasyonları

- Özofagus/mide varis kanaması
- Assit
- Spontan bakteriyel peritonit
- Hepatik ansefalopati
- Hepatoma
- Hepatorenal sendrom
- Kardiyomyopati
- Hepatopulmoner sendrom
- Hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar
- Enfeksiyonlar
- Portal gastropati ve kolopati

Portal Hipertansiyon ve Özofagus Varisleri : PHT genellikle portal kan akımının, akım seyri boyunca herhangi bir yerde obstrüksiyona uğramasını takiben gelişir (Tablo 4) . Portal ven sistemi ile diğer venöz sistemler arasında birçok noktada anastomozlar mevcuttur. Portal sistem vasküler yataktaki direnç artışı kan akımındaki artıştan daha önemlidir. İntrahepatik vasküler direncin olusumunda lobül yapısındaki bozulmanın yanı sıra, terminal portal ven dalları, sinüzoidler ve hepatik venüller düzeyinde, rejenerasyon nodülleri, artan bağ dokusu ve iltihabi infiltrasyondan kaynaklanan bazı yapısal değişiklikler rol oynamaktadır. Sebebi ne olursa olsun, PHT'li hastalarda, portal venöz akımın artmış olduğu saptanmaktadır. Plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde oldukça sabit bir bulgudur. Varis oluşumu ve kanamalar üzerine etkisi oldukça sınırlıyken asit oluşumu üzerine olan etkisi oldukça kuvvetlidir. Sebebi ne olursa olsun PHT nin tüm formları özafagial varislere bağlı semptomlar ve hipersplenizmle birlikte olan ya da olmayan splenomegali ile karakterizedir. Portal ven basıncının ölçülmesi PHT nin varlığı ve derecesinin direkt değerlendirilmesinde en uygun yöntemdir. Endoskopik inceleme özofagus varisleri için en önemli ve güvenilir tanı yöntemidir. Aktif kanama sırasında yapılabilmesi önemli bir üstünlüğüdür. Varis büyüklüklerinin yanı sıra kanama risklerinin de tespit edilebilir olması klinisyene büyük yarar sağlar (13).

Tablo 4) Portal hipertansiyon sınıflaması

I-Portal Sistemde Kan Akımının Artması (Hiperkinetik PH)

A- Primer

B- Sekonder

- 1- Hepatik A-V fistül
- 2- Splenik A-V fistül
- 3- Mezenterik A-V fistül

II- Portal Sistemde Direnç Artışı

A- Prehepatik (Portal Ven) :

1. Portal sistemin konjenital anomalileri
2. Portal sistemin trombozu (PV / Splenik ven trombozu)
3. Portal sisteme dıştan bası veya tümöral invazyon

B- İntrahepatik :

a- Presinüzoidal

- Primer biliyer siroz
- Konjenital hepatik fibrozis
- Parsiyel nodüler transformasyon
- Şistozomiazis
- Granulomatoz hastalıklar (Sarkoidoz)
- Myeloproliferatif hastalıklar
- Toksinler; Vinyl klorid, arsenik, bakır
- İdyopatik portal hipertansiyon

b- Sinusoidal

- Siroz
- Nonsirotik akut alkolik hepatit
- Sitotoksik ilaçlar
- Vitamin A intoksikasyonu

c- Postsinüzoidal

- Veno-oklüziv hastalık
- Peliozis hepatit
- Alkolik santral hyalin skleroz

C-Posthepatik :

- Budd-Chiari sendromu (Hepatik ven trombozu, veb, tümör)
- Vena kava inferior obstrüksiyonu (tromboz, tümör, veb)
- Konstrüktif perikardit, triküspit yetmezliği, sağ kalp yetmezliği

Assit: Periton boşluğunda patolojik sıvı birikimi “assit” (ascites) olarak adlandırılmaktadır. Sirozun genel bir komplikasyonu olan assitin ortaya çıkışı, sirotik süreçte, hepatik dekompanzasyon fazının ortaya çıkışını gösteren bulguların en önemlilerindendir. Siroz tanısı alan hastaların, 10 yıl içinde %50’sinden fazlasında

assit oluşur. Asidin ortaya çıkışı prognoz üzerinde belirgin bir kötüye gidiş göstergesidir. Sirozlularda assit ortaya çıkmasından sonra hastaların yaklaşık yarısı ortalama 2 yıl içinde kaybedilmektedir. Refrakter assitliler ve spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişenler için prognoz daha da kötüdür. Bu nedenle, assit ortaya çıkması bu hastaların karaciğer transplantasyonu yönünden değerlendirilmeye alınmaları için ciddi bir bulgudur.

Sirozlu hastada assit gelişiminin patogenezi halen net tanımlanabilmiş değildir. İlk klinik gözlemler portal sistemde ve karaciğer sinüzoidlerinde basınç artışı olanlarda assit gelişiminin daha sık olduğu ve bu artmış basıncı giderici operasyonların assiti de geriletmediğini ortaya koyduğunda temel faktör olarak portal hipertansiyon suçlanmıştır. Portal bölgede hidrostatik basınç artışının, damar dışına sıvı kaçmasına yol açtığı düşünülmüş ve bu durumda intravasküler sıvının azalıp böbrek perfüzyonunun bozulacağı, buna bağlı renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sisteminin aktive olacağı öne sürülmüştür. Yetersiz dolum (underfilling) hipotezi adı verilen bu hipotez tüm tabloyu açıklamakta çok yetersiz kalmaktadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sodyum retansiyonu ve plazmadaki hacim artışının assit oluşumundan çok önce başladığını ortaya koymuştur. Assit oluşuktan sonraki erken dönemde de splanknik saha dışında, plazma hacminde bir azalma saptanmaktadır. Bu gözlemler aşırı dolma (overflow) hipotezi diye adlandırılan hipotezi gündeme getirmiştir. Kompanse sirozlulara mineralokortikoid verilerek plazma hacimleri artırıldığında assit oluşumunun başlatılabilmesi bu hipotezi desteklemektedir. Muhtemelen, karaciğer sinüzoidlerindeki baroreseptörlerin uyarılması ile sempatik sinir sistemi devreye girmekte ve böbreklerden su ve tuz tutulumu başlatılmakta ve sonuçta total plazma hacmi artmaktadır. Portal basıncın da katkısıyla, kapiller hidrostatik basıncın en fazla arttığı bölge splanknik bölge olduğu için, damar dışına sıvı kaçıışı en fazla bu bölgeden olmaktadır. Ancak bu hipotezde başlangıçta plazma hacmi artışı olduğuna göre, böbreklerden su ve tuz tutulumunun baskılanması gerekirken bunun olmadığı, aksine bu hastalarda RAA sisteminin aktive olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ortaya atılan arteriyel vazodilatasyon teorisi bu duruma bir açıklık getirmeye çalışmıştır. Bu açıklamada sinüzoidlerdeki basınç artışının splanknik sahada arteriyel vazodilatasyona yol açtığı öne sürülmektedir. Böylece

hem splanknik sahaya daha fazla kan gelmekte ve bu bölgedeki kapillerlerde daha fazla hidrostatik basınç artışına yol açmakta hem de arteryel vazodilatasyon etkin plazma hacminde bir azalmaya ve RAA sistemiminin ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yol açılmaktadır. Ancak bu teorideki sinüzoidal hipertansiyonun nasıl arteryel vazodilatasyona yol açtığı bilinmemektedir. Nitrik oksit, anti diüretik hormon, endotelin ve daha bahsedilmeyen pek çok molekülün ve endotoksinlerin bu döngüde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tüm testler için 20-50 ml sıvı alınması yeterli olacaktır. Sıvıdaki hücre sayısı belirlenmeli, mikroskopik ve sitolojik inceleme yapılmalı, total protein, albumin, Laktat dehidrojenaz (LDH), sodyum ve şeker miktarları tespit edilmeli ve kültür yapılmalıdır. Serum-assit albumin gradienti (SAAG) olarak adlandırılan ve serumdaki albumin değerinden assit sıvısının albumin değerinin matematiksel olarak çıkartılmasıyla hesaplanan rakam portal hipertansiyon varlığını göstermek için çok yararlıdır. SAAG değerinin >1.1 gr/dl olması durumunda, %97 olasılıkla sıvının portal hipertansiyona bağlı geliştiği söylenebilir. Ancak burada siroz ve portal hipertansiyon terimleri arasındaki farkı vurgulamak gereklidir; portal hipertansiyonun yalnızca siroza bağlı ortaya çıkmayabileceği, kalp yetmezliği gibi, siroz dışı sebeplerden de kaynaklanmış olabileceği hep akılda tutulmalıdır. Karaciğer sirozuna bağlı assit tedavisinde öncelikle yatak istirahati sonra sırasıyla su ve tuz kısıtlaması , diüretikler önerilir. Refrakter assitli olgularda ise parasentez ve TIPS uygulanabilir (14,15).

Hepatik Ensefalopati: Portosistemik ensefalopati olarak da adlandırılan hepatic ensefalopati, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülebilen, kişilik, kavrayış, motor fonksiyonlar ve bilinçteki değişiklikler ile karakterize, geri dönüşümlü beyin fonksiyon bozukluğudur. Özellikle portal hipertansiyonu olan hastalarda daha bariz gözlenen bu klinik tablo, çok çeşitli nöropsikiatrik fonksiyonel bozukluklar ile kendini gösterebilir. Ortaya çıkışında hepatositlerin yetersizliği ve porto-sistemik şantların rol oynadığı görülmüştür. Gerek klinik bulguların çok renkli oluşu, gerekse ortaya çıkışındaki faktörlerin çeşitliliği sebebiyle ortak bir terminoloji üzerinde anlaşabilmek için bir uluslararası uzlaş grubu toplantısı sonrası bir sınıflandırma yapılmıştır . Bu sınıflandırmaya göre hepatic ensefalopati A, B ve C grubu olarak 3 alt gruba ayrılmıştır. Akut karaciğer

yetmezliklilerde görülen ensefalopati ‘tip A’ olarak adlandırılırken, herhangi bir karaciğer hastalığı olmaksızın porto-sistemik şantlar nedeniyle ortaya çıkan ensefalopati ‘tip B’ olarak adlandırılmıştır. Sirozlu hastalardaki ensefalopati ise C grubunu oluşturmaktadır (16,17). Ayrıca, özellikle ensefalopatinin süresi ve özellikleri açısından değerlendirme yapılarak episodik, persistan ve mimal ensefalopati olarak 3 tip tanımlanmıştır. Episodik ensefalopati spontan olarak veya tetikleyici bir klinik faktör varlığında ortaya çıkabilir ve tedavi ile tekrar kaybolur. Episodik ensefalopatide, yılda ikiden az atak olması durumu rekürren hepatik ensefalopati olarak adlandırılmıştır. Persistan hepatik ensefalopatide, kognitif yetilerde kronik bir bozulma söz konusudur; bu durum hastanın yaşam kalitesini de ciddi şekilde bozmaktadır. Persistan ensefalopatinin derecelendirilmesi için de bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmada otonomide bozulma, bilinç değişiklikleri, entelektüel fonksiyonlar, davranış bozuklukları ve tedaviye uyum gibi bir dizi faktör değerlendirmeye alınmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre hepatik ensefalopatinin evreleri Tablo 5 te sunulmuştur.

Tablo 5) Hepatik Ensefalopati Evreleri

Ensefalopati Evresi	Bulgular
0	Normal
1	Hafif konfüzyon, öfori, depresyon, dikkat dağınıklığı, mental fonksiyonlarda yavaşlama, kişilik değişiklikleri, iritabilite, uyku periyodunda değişiklikler, hafif titreme, koordinasyon bozukluğu, asteriks
2	Dalgınlık, uykuya eğilim, mental fonksiyonlarda bariz bozukluklar, bariz kişilik değişiklikleri, uygunsuz davranışlar, zaman zaman oryantasyon bozuklukları, asteriks, anormal refleksler
3	Sürekli uyku hali (uyandırılabilir durumda), mental fonksiyonların kaybedilmesi, yer ve zamana yönelik oryantasyon bozuklukları, bariz konfüzyon, hafıza kaybı, konuşmanın anlamsızlaşması, anormal refleksler
4	Koma, deserebrasyon, Babinski gibi patolojik reflekslerin ortaya çıkışı

Klinik olarak bariz ensefalopati bulguları henüz ortaya çıkmamış ancak nörofizyolojik çalışmalarda kognitif yetilerin bozulmuş olduğunun saptanması

durumu minimal hepatik ensefalopati olarak adlandırılmıştır. Sirozlu hastalarda minimal HE görölme sıklığı değişik yayınlarda farklılıklar göstermektedir. Klinik bulgular %30 kadar hastada saptanırken, spesifik testlere tabi tutularak ciddi bir araştırma yapıldığında oran %70'lere kadar çıkabilmektedir. Daha önceleri subklinik HE olarak adlandırılan minimal HE hastaların günlük yaşamlarını ciddi şekilde etkileyebilmekte, üretkenliklerini azaltmakta ve dikkat gerektiren işler konusunda sıkıntılara yol açmaktadır. Minimal HE tanısı için yerleşmiş basit, standart testlerin bulunmaması nedeniyle, bazı nöropsikiatrik testler, fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik çalışmalar yardımı ile tanı konabilmektedir. HE gelişim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. HE'li hastaların beyin dokularında yapılan çalışmalar, esas sinir hücreleri olan nöronlardan ziyade, destek hücreleri olarak bilinen astrositlerde karakteristik yapısal bozukluklar olduğunu ortaya koymuştur. Büyük, yıldızsı şekilli hücreler olan astrositler nöronların mikro-çevresinin özellikle sıvı içeriğinin kompozisyonunu düzenleyerek, nöronlardan salınan nörotransmitterleri ve enerji metabolizması ürünleri olarak salınan potasyum gibi mineralleri ve toksik molekülleri ortamdan temizleyerek fonksiyonların sürekliliğini sağlarlar. HE'li hastalarda, astrositlerin nükleuslarının irileşip, DNA içeriklerinin hücre kenarına doğru yer değiştirerek, camsı bir görünüm aldıkları ve bu bulgunun Alzheimer'lı hastalarda saptanan değişikliklere benzediği görülmüştür. HE etyolojisinde çeşitli etkenlerin yer aldığı düşünülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Hepatik Ensefalopatiyi Tetikleyici Sebepler

Amonyak üretimi artışı
Diyette fazla protein GIS kanama Hipokalemi Kabızlık
Beyine amonyak geçiş artışı
Metabolik alkaloz Diüretikler
Sıvı elektrolit dengesizliği
Diüretikler Kusma İshal Kanama Dehidratasyon
Azotemi/Üremi
İnfeksiyonlar (üriner sistem, solunum yolu, asit vs.)
İlaçlar (narkotikler, sedatifler vs.)
Hipoksi
Anemi
Hepatoma
Hipoglisemi
Hipotiroidi
Çinko eksikliği
Vasküler tıkanıklıklar
TIPS

Amonyak normal şartlarda portal ven aracılığıyla karaciğere ulaştığında burada metabolize edilerek üreye dönüştürülmekte ve böbrekler ve kolon aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Karaciğerin fonksiyonel yetersizliği durumunda amonyak metabolize edilemeden sistemik dolaşıma katılır. Karaciğer dışında adale dokusunda ve az miktarda olmak üzere beyinde glutamatın glutamine dönüştürülmesi yoluyla metabolize edilebilmektedir. Sirozlularda adele dokusunun azalması da kan amonyak seviyesindeki artışa katkıda bulunmaktadır. Beynin metabolizma kapasitesinin üzerindeki miktarlarda beyne ulaşan amonyak astrositler, nöronlar ve

kan beyin bariyeri geçirgenliğini olumsuz etkiler. Amonyak düzeyleri yükseldiğinde kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde de değişiklikler olmaktadır; bunun sonucunda aminoasit geçişi etkilenmekte, tirozin, fenil alanin, triptofan gibi nötral aminoasitlerin beyne geçişi artmaktadır. Bu durumdan dopamin ve seratonin gibi birçok nörotransmitterlerin sentezi etkilenir. Artmış amonyak aynı zamanda oksijen ve glukozun metabolizmasında azalmaya yol açar . Beynin enerji metabolizmasındaki bozulmaya, beyin adenosin trifosfat (ATP) seviyelerindeki düşme eşlik eder. Bu arada reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkması da hasarın artmasına yol açmaktadır (17).

HE patogenezinde suçlanan diğer etken nörotransmisyon bozukluğudur. Gamaaminobütirik asit (GABA) insanlardaki temel inhibitör nörotransmitterdir. Benzodizepinlerin etkilerinin GABA reseptörleri aracılığıyla bu nörotransmitter sistemi üzerinden ortaya çıktığı ve inhibitör olan bu sistemin aktivitesinin arttığı öne sürülmüştür. Her ne kadar bu moleküller tam olarak tanımlanamamış olsa da HE’li hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında benzodiazepin benzeri moleküllerin arttığı gösterilmiştir. Sirozlu hastalarda aromatik ve dallı zincirli aminoasitler arasındaki bozulmuş denge nedeniyle dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin beyindeki fonksiyonlarının da bozulabileceği iddaa edilmiştir. Tüm bu sayılan olası mekanizmalar yanında, HE patogenezinde, melatonin, merkaptanlar, kısa zincirli yağ asitleri reaktif oksijen radikalleri, beyin enerji metabolizması bozuklukları, beyinde lokal glukoz metabolizması azalması, serebral kan akışı değişiklikleri, hipotansiyon ve oto regülasyon bozukluğu suçlanmıştır. Hepatik ensefalopati, son derece kompleks bir nöropsikiyatrik sendromdur. Başlangıç genellikle sinsidir. Hastalarda algılama yetisi ve motor fonksiyonlarda çeşitli bozukluklar ve çok geniş spektrumlu psikiyatrik bulgular gözlenebilir. Genelde ilk olarak uyku düzeni bozuklukları (insomnia, hipersomnia), hafıza problemleri, duygusal durum değişiklikleri ve kişilik değişiklikleri gibi çok spesifik olmayan yakınmalar ortaya çıkar; hasta çocuksu davranışlar göstermeye başlayabilir, daha önce sinirlenmediği şeylere sinirlenmeye başlayabilir. Bunlara ek olarak hareketlerde azalma, konuşmada yavaşlama, sabit bakış, apati, çevreye ilgi azalması, dikkat ve konsantrasyon eksikliği gibi bulgular gözlenebilir. Tablonun ilerlemesiyle birlikte

hastanın entellektüel fonksiyonlarında bozulma barizleşip, anksiyete veya depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar daha belirginleşmeye başlar. Motor koordinasyonun bozulması ve ellerde “flapping tremor (asteriksiz)” olarak adlandırılan özel tipli titremelerin ortaya çıkışı gibi motor problemler klinik tablonun ilerlediğinin gösterir. Tam hastalık spesifik olmasa da çok büyük sıklıkla HE’li hastalarda görüldüğü için flapping tremoru iyi vurgulamak gereklidir. Hastanın ön kolu gergin bir şekilde tutulup parmaklar hiperekstansiyona getirildiğinde flapping tremor belirginleşir. Bu bulgu bazen kollarda, dışarıya çıkarılmış dilde, boyun ve çenede de saptanabilir. Hepatik koma geliştiğinde tremor kaybolur (17).

HE ile kliniğe başvuran hastada anemi, hipoglisemi, üremi, elektolit dengesizliği, entoksikasyon gibi beyinde fonksiyon bozukluğu yapabilecek diğer sebepler sorgulanmalıdır. Özellikle assiti olan hastalarda assit enfeksiyonunu araştırmak için parasentez yapılması gereklidir.

Hepatik ensefalopatinin tedavi ve önlenmesinde; HE gelişiminden sıklıkla barsak kökenli toksinler sorumlu tutulduğu için, nitrojen yükünün azaltılması tedavinin en önemli basamağını oluşturur. HE’li hastaların %60-80’inde kan amonyak düzeyinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle amonyağın barsaktaki üretimini azaltmak veya kandan uzaklaştırılmasını sağlamak en önemli amaçlar olarak görünmektedir. Amonyak azaltıcı tedbirler ve santral sinir sistemine etkili yaklaşımlar olmak üzere temel iki strateji söz konusudur. Kolon temizlenmesi (lavmanla), emilmeyen disakkaridlerin (laktüloz, laktitol) ve antibiyotiklerin (neomisin vs..) kullanımı, diyetle protein kısıtlaması amonyak azaltıcı tedbirlere yöneliktir. Son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir molekül olan Ornitin-aspartat (L-ornithine-L-Aspartate) ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Ornitin üre sentezinde substrat olarak yer almakta, aspartat ise glutamin prekürsörü olarak rol almaktadır. Bu ilaç kas dokusunda amonyağın glutamine bağlanmasını sağlayıp, serum amonyak düzeylerini düşürebilmektedir. Kontrolü çalışmalarda HE tedavisinde etkinliği gösterilen bu kombinasyonun kas hücreleri içinde amonyağın metabolizmasını da hızlandırdığı düşünülmektedir. İntravenöz ve oral yolla kullanılabilir. Sirozlu ve HE’si bulunan hastalarda çinko eksikliğinin sık görüldüğü bildirilmiştir. Glutaminerjik nöronlarda, presinaptik veziküllerde bulunan çinko nörotransmisyonunda

görev almaktadır; çinko aynı zamanda aminoasitlerin üreye dönüşümünü artırır. Uzun süreli çinko tedavisi ile kronik hastalarda yarar sağlanabileceği bildirilmiştir. Uyku problemi olan hastalarda melatonin verilmesi yarar sağlayabilir (17).

Spontan Bakteriyel peritonit: Spontan bakteriyel peritonit (SBP), dekompanse karaciğer sirozunun ciddi ve sık rastlanan bir komplikasyonudur. Sıvıdaki bakteriyi belirlemek için yapılan kültür çalışmaları hastaların %20-40 kadarında negatif sonuç verdiği için, sıvıdaki nötrofil sayısı 250/mm³ den fazla olan hastaların hepsine antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Görülme sıklığı %10-30 arasındadır. Bu hastaların çoğunda tablodan sorumlu olan mikroorganizmalar gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli vb.*) olduğu için üçüncü kuşak sefalosporinler (cefotaxime 2–4 gr/gün, IV, 5 gün) ilk tercih ilaçlardır . Amoksisilin artı klavulonik asit kombinasyonu (1 gr / 0.125 gr, IV veya oral, günde 2-3 kez) veya norfloksasin (400 mg/gün, oral) 7 gün süreyle verilmesi diğer seçeneklerdir.). Tedavinin etkinliği klinik bulgular eşliğinde, gümüşü asit sıvısındaki lökosit sayılarla değerlendirilmelidir. Tedavinin yeterli olmadığı düşünüldüğünde kullanılan antibiyotikler (kültür sonucuna göre veya daha geniş spektrumlu antibiyotikler ile) değiştirilmelidir. Spontan bakteriyel peritonitin birinci epizodundan sonra yaşam süresi çok kısa olarak bildirilmekte olup, bir yıllık yaşama oranı %30-50 ve iki yıllık ise %25-30 arasında değişmektedir (18).

Hepatorenal sendrom: Hepatorenal sendrom, dekompanse karaciğer sirozunun ciddi ve prognozu kötü olan bir komplikasyonudur. Hepatorenal sendrom tanısının konulmasında Tablo 7 deki kriterlerden faydalanılır . Hepatorenal sendrom patogeneğinde, renal vazokonstriksiyon temel kuraldır. Bunu renal iskemi izler. Başlıca predispozan faktörler SBP, yaş, gelişigüzel parasentezler, uzun süreli veya yoğun antibiyotik kullanımı, gastro-intestinal kanamalar, diyareler, aşırı sıvı kısıtlanması ve bizzat prerenal faktörlerin eklenmesidir. Bunların içerisinde en önemli faktör SBP'tir. NSAİİ'lar, düşük dozlarda kullanılsa bile önemli risk faktörleridir. Hepatorenal sendromun başarılı bir tedavisi söz konusu olmamakla birlikte, son yıllarda patogenezin yeterince aydınlatılmış olması nedeni ile çeşitli tedaviler uygulanmaktadır (19).

Tablo 7) Hepatorenal Sendromda tanı kriterleri

Hepatorenal Sendromda Major Tanı Kriterleri • Düşük GFR: Kreatinin > 1.5 mg/dl veya kreatinin klirensi <40mL/dak olması. • Böbrek fonksiyonlarını bozacak ek faktör (Şok, bakteriyel enfeksiyon, sıvı kaybı, nefrotoksik ilaç kullanımı) olmaması. • Renal fonksiyonların, diüretiklerin kesilmesine veya 1.5 L plazma verilmesine rağmen düzelmemesi. • Proteinüri <500 mg/gün olması ve USG’de renal obstrüktif ve parankimal hastalık bulgularının olmaması.
<i>Tanı için tüm major kriterler olmalıdır.</i>
Hepatorenal Sendromun Ek Tanı Kriterleri • İdrar hacmi < 500 mL/gün. • İdrar Na < 10mEq/L. • İdrar osmolaritesi > plazma osmolaritesi. • İdrar eritrosit < 50/alan. • Serum Na < 130mEq/L.
<i>Ek kriterler tanı için gerekli değildir fakat tanıyı destekler.</i>

Hepatopulmoner sendrom: Hepatopulmoner sendrom, akut-kronik karaciğer hastalığı veya portal hipertansiyon, oda havası solurken artmış alveoler-arteriel oksijen farkı ve intrapulmoner vasküler dilatasyon triadından oluşan klinik tablodur. Genellikle efor dispnesi, bazen de platipne tarzındadır. Çomak parmak ve siyanoz görülür. Tanı, solunum fonksiyon testleri, arter kan- gazları, kontrast ekokardiografi ve Tc 99m MAA (makro aggregated albumin, çapları 20 mikrondan büyük) ile akciğer perfüzyon sintigrafisi yöntemleriyle kesinleştirilir. İdeal tedavi karaciğer transplantasyonudur (20).

Portopulmoner hipertansiyon: Portopulmoner hipertansiyonda ise, pulmoner alanda vazokonstriksiyon mevcuttur. Bu, trombotik değişiklikler olsun veya olmasın, intimal proliferasyon ve medial hipertrofi ile karakterize bir arteriopatidir.

Hepatik hidrotoraks: Hepatik hidrotoraks, yine karaciğer sirozunun nadir olmayan bir komplikasyonudur. Karaciğer sirozu olan vakaların yaklaşık %6'sında ve yarısından fazlasında sağ hemitoraksda görülür. Spontan bakteriyel ampiyemle komplike olabilir.

Hepatosellüler karsinom (HCC): Hepatosit ve intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden gelişen karsinomlar, vasküler veya mezenkimal dokulardan

kaynaklanan primer malign tümörlerdir. Primer karaciğer kanserlerinin %90'ını oluşturmaktadır. HCC olgularının %80-90'ı sirotik karaciğer zemininde görülür. Bir hipoteze göre hepatit ve sirozlu karaciğerde görülen hücre rejenerasyon oranı DNA mutasyonlarına, özellikle de aflatoxin B1 gibi çevresel faktörlerin superimpozisyonuna predispozisyon yaratır. Kronik HCV'li hastaların %1,9-7' sinde enfekte oldukları ilk iki dekada HCC gelişmektedir. Herhangi bir nedene bağlı sirozda da (örn. alkolizm, hemokromatoz v.b.) hepatosellüler karsinom gelişme riski yüksektir. ABD'de HCC için predispozan faktörlerin en önemlisi alkolik sirozdur, alkolik sirozdan ölen olguların %8-10'unda HCC saptanmaktadır. Karaciğer parazitleriyle yaygın enfeksiyon (*Clonorchis sinensis*), bu tümörlerin Asya'daki yüksek sıklığından kısmen sorumludur. Mikotoksinlerden biri olan aflatoxinler adı verilen bazı mantar (*Aspergillus flavus*) metabolitlerin, deneysel olarak karaciğer tümörlerini oluşturma yeteneği olduğu gösterilmiştir. Bunlar Afrika'da hepatosellüler karsinomun yaygın olduğu bazı bölgelerde üretilen hububatda mevcuttur (örn. yer fıstığı ve taneli bakliyatlar). Çoğunlukla görülme yaşı batı ülkelerinde 50-60 yaşlar arasındadır, Asya ve Afrika' da ise daha genç yaşlarda olmaktadır. Sıklığı giderek artmakla birlikte, her yıl dünyada yaklaşık 250.000- 1.250.000 kişi HCC' den ölmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 4-9 kat daha sık görülmektedir, ancak altta yatan kronik karaciğer hastalığı varsa erkek ve kadınlarda eşit oranda tespit edilmektedir. Klinik semptomların ortaya çıkması çoğunlukla kötü prognozlu ilerlemiş tümörü gösterir. Tedavi edilmeyen hastalarda çıkmasından itibaren ortalama yaşam süresi yaklaşık 4 aydır. Karaciğer tutulumunun % 50 den fazla olması, asit varlığı, bilirubin düzeyinin 3 mg/dl den fazla olması , albümin seviyesinin 3 g/dl den az olması kötü prognozu göstermektedir. Cerrahi tedavi HCC nin tek potansiyel küratif tedavisidir. Rezeksiyon oranı kliniklere ve literatüre göre çok farklılıklar göstermektedir; genellikle %6 ile 52 arasında değişmektedir (21,22).

Tedavi

Siroz tanısı almış kişilerde tedavide amaç; sirozun dekompanse safhaya ilerlemesine engel olmak veya bu geçiş süresini uzatmak, dekompanse ise karaciğer yetmezliği bulgularının ortadan kalkmasını sağlamak, fibrozisi azaltmak ve hepatosellüler karsinom gelişimini önlemek, karaciğer nakli öncesinde viral

sebeplere bağılı dekompanse sirozlularda viral yükü azaltarak reinfeksiyonu önlemek olmalıdır. 1980’li yıllardan itibaren son dönem karaciğer hastalığının tedavisinde ana yöntem karaciğer nakli olmuştur. Ancak karaciğer nakli ülkemizde kısıtlı sayıda hastaya uygulanabilen pahalı ve yatırımlar gerektiren bir tedavi yöntemidir.

Tedavi prensipleri: Günümüzde genel olarak karaciğer sirozunun geri dönüşümsüz bir durum olduğuna inanılmaktadır. Ancak Wilson hastalığı ve Hemokromatozisin spesifik tedavisi ile bu olgularda mevcut olan fibrozis yavaşlatılabilir ve hatta geriletebilir. Kompanse karaciğer sirozunun tedavisinde hepatosellüler yetersizliğin erken saptanması ve doğru zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi çok önemlidir. Kompanse dönemde yeterli ve çeşitli gıdaları içeren bir diyetin alınması ve alkol alımından kaçınılması gereklidir. Kompanse stabil sirotik hastanın diyetine dallanmış zincirli aminoasitlerin eklenmesi gerekli değildir. Şiddetli malnütrisiyonu olan hastalarda standart diyetin dallanmış zincirli aminoasitler ile desteklenmesi, serum albuminini ve Child skorunu iyileştirebilir. Eğer ödem ve asit ile hepatosellüler yetmezlik bulguları ortaya çıkar ise tuz kısıtlaması ve diüretikler gerekir. Ensefalopatinin ortaya çıktığı zamanlarda protein alımının azaltılması gerekir. Portal hipertansiyon varlığında farmakolojik tedavide beta blokerler, vazopressin, terlipressin, somatostatinler kullanılırken, cerrahi şant, TİPS ve karaciğer transplantasyonu alternatif tedavi seçenekleridir (23).

2.2. UYKU

Uykunun tanımı ve neden uykuya ihtiyaç duyduğumuz antik çağlardan beri insanoğlunun merakını cezbetmiştir. Yaklaşık 2000 yıl önce Lucretius, uykuyu uyanıklığın olmadığı durum olarak kabul etmiştir. 1830 tarihinde Macnish uykuyu ‘otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilen dolaşım, solunum ve diğer işlevler normal çalışır halde kalırken, istemli işlevlerin olmadığı durumda duyuşal gücün geçici olarak iptal olması ‘ olarak tanımlamıştır. Aslında uyku, beyine gelen uyarıların pasif olarak kesilmesinin ve seçilmiş kimi beyin alanlarındaki belirli nöronların aktivasyonunun bir arada ortak sonucudur (24). 1929 da elektroensefalografi (EEG) nin keşfi ve sonraki yıllarda uyku fizyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar uyku tıbbının altın çağını başlatmıştır.

Uyku üç basit fizyolojik süreç içerir; uyanıklık hali, hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) uyku hali, hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) uyku hali. Uyku sırasında NREM ve REM uykuları yaklaşık 90-100 dakikalık döngüler içinde birbirlerini takip ederler . NREM uykusu yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin ortalama %75-80 ini kapsar. Geriye kalan süre ise REM uykusuna aittir. Bir yetişkin için günlük uyku gereksinimi kültürel ve çevresel koşullara bakılmaksızın ortalama 7.5-8 saattir. Uyku ihtiyacı, farklı kişilik özellikler ve diğer psikolojik faktörlerden ziyade kalıtsal olarak belirlenir (25). Uyanıklık, REM ve NREM uykunun nöroanatomik bileşenleri beynin farklı yerlerinde konumlanmıştır. Uykuyu yöneten ve yönlendiren ayrı merkezler yoktur fakat uyku- uyanıklık dönemleri ayrı merkezlerden değil birbirlerine bağlı ve iletişim halinde olan merkezler tarafından oluşturulur.

18.yüzyılda yaşamış olan Fransız astronom de Marian, bir güneş çiçeği bitkisinin karanlıkta tutulduğunda bile günbatımında kapanıp gündeğumunda açıldığını yazdığında ilk defa bilim dünyasının dikkatini sirkadyen ritmin varlığına çekmiş oldu. Bu gözlem net olarak içerdeki bir saatin kontrol ettiğı 24 saatlik bir ritmi gösteriyordu. Sirkadyen ritim terimi latince circa kökünden gelmektedir, bir gün anlamındaki dies ile ilgili, hakkında anlamındadır. İnsan sirkadyen ritmi genellikle 24 değil 25 saat civarında bir döngüye sahiptir. Sirkadyen ritmin varlığının çevresel uyarılardan bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, insan vücudunun bir iç biyolojik saate sahip olduğu bilinmektedir. Optik kiyazmanın üzerindeki hipotalamusun çift Suprakiyazmatik çekirdek (SCN) bölgeleri sirkadyen ritmi kontrol eden bir biyolojik saat gibi çalışır. SCN deki ana sirkadyen saat hipotalamusun diğer bölümleri, süperior servikal ganglionlar ve melatonin salgılayan pineal bezdeki birçok sinaptik yola sinyal gönderen retinohipotalamik yoldan fotik bilgiler alır. SCN melatonin reseptörleri içerir ve pineal bezden SCN ye uzanan bir geri besleme halkası vardır. Melatonin büyük oranda gece salınır ve karanlık-aydınlık döngüsünün sürdürülebilmesi için sirkadyen ritmin önemli bir belirleyicisidir (26).

Uyku sirkadyen ve homeostatik faktörlerin ikisi ile birlikte belirlenir. Homeostazis uyku ve uyanıklık arasındaki dengeyle ilgilidir. Uzun bir uyanıklık

döneminden sonra yoğun bir uyku isteği olur. Uyku yoksunluğu total,parsiyel ve seçici olmak üzere ayrı bölümlerde incelenir. Uyku yoksunluğunun, uykululuk ve performans, uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonda azalmaya neden olduğu fakat kalıcı bellek veya diğer SSS değişikliklerine neden olmadığı kanıtlanmıştır. UB sonucunda aşırı gündüz uykululuğu (AGU) görülür. AGU iş ve okulda performans ve üretkenliği, yüksek serebral işlevlerin performansını, yaşam ve sosyal ilişkilerin kalitesini, mortalite, morbiditeyi olumsuz olarak etkiler. AGU, genel tıbbi bozukluklara (karaciğer,böbrek,kalp yetersizlikleri vs.) , ilaçlara (anti-psikotikler, anti-histaminikler, beta blokerler vs...), nörolojik nedenlere (beyin tümörleri, Alzheimer, Parkinson vs..), birincil uyku bozukluklarına (santral uyku-apne sendromu, obstrüktif uyku- apne sendromu, idyopatik hipersomni vs..) bağlı olabilir (27). UB tanısında kullanılan tanı yöntemlerinin başlıcaları çeşitli anket formları (Pittsburg uyku kalite değerlendirme indeksi, Rechtschaffen ve Kales uyku skorlama tekniği vs..) , uyku günlükleri, polisomnografi, aktigrafi, Elektroensefalografi, multiple uyku latansı testi, uyanıklığı sürdürme testi , radyolojik yöntemler (Bilgisayarlı tomografi, Magnetik Rezonans vs..) olarak sıralanabilir (25).

2.3. KARACİĞER SİROZUNDA UYKU BOZUKLUKLARI

Karaciğer sirozlu hastalarda hepatik ensafalopati yokluğunda bile uyku bozukluklarına sık rastlanılmaktadır. Anket bazlı bir çalışmada alkole bağlı olmayan karaciğer sirozlu hastaların % 35 inde uyku bozukluklarına rastlanmıştır (28). Cordoba ve ark. ının yaptıkları bir çalışmada HE si olmayan karaciğer sirozlu hastalarda % 47.4 oranında UB tespit edilmiş olup, kontrol grubunda bu oran % 4.5, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ise %38.6 tespit edilmiştir . Aynı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarının kontrollere göre daha geç saatte uyumaya gittikleri ve sabahları da daha geç saatlerde kalktıkları saptanmıştır (29). UB tespit edilen kişilerin depresyon ve anksiyete skorları da yüksek çıkmaktadır. Bir hayvan çalışmasında, farmakolojik ajanlarla karaciğer sirozu yapılan farelerde uyku düzeninin bozulduğu saptanmıştır. Böylece, karaciğer yetersizliğinin uyku düzenini etkilediğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (30).Bir başka çalışmada ise karaciğer sirozlu hastalarda UB nin kötü prognoza işaret ettiği sonucuna varılmıştır (31).

Yakın geçmişte UB nin HE nin erken bulgusu olduğu farkedilmiştir. Yapılan çalışmalarda, HE li hastaların beyin kan akımında düşük oksijen seviyesi ve artmış karbondioksit seviyeleri tespit edilmiş ve bu hastalarda beyinde oksijen tüketiminin sınırlandırılmış olduğu tespit edilmiştir (32). Bu hastalarda artmış amonyak seviyesi ile dopamin , asetilkolin ,glutamat, GABA , nitrik oksit gibi nötotransmitterler etkilenmekte ve elektroensefalografi (EEG) ile bu değişiklikler tespit edilebilmektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda amonyağın serumdan uzaklaştırılamaması ve serumda düşük albümin seviyeleri nedeniyle nörotoksinlerin merkezi sinir sistemine daha çok geçmesi durumu daha da kötüleştirir (33). HE de erken dönemde EEG de trifazik dalgalar görülürken ilerleyen aşamalarda delta dalgaları görülür fakat bu değişiklikler HE ye spesifik kabul edilmezler.

Birçok çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda sirkadyen ritimdeki bozulmaların uyku bozukluklarına yol açtığı öne sürülmüştür. Karaciğer sirozlu hastalarda anterior hipotalamusta lokalize SCN deki değişimlerin sirkadyen ritimdeki ve uyku düzenindeki diğer bozukluklara sebep olduğu düşünülmektedir. Zee ve ark. ının yaptığı bir çalışmada farelerde portokaval şant ile subklinik hepatik ensefalopati oluşturulmuş ve bu farelerde sirkadyen ritim ve pineal bez melatonin konsantrasyonunda değişimler tespit edilmiştir (34).

Karaciğer sirozlu hastalardaki anormal plazma melatonin düzeyleri, bozulmuş karaciğer metabolizmasına bağlanmıştır. Fakat, Montegnese ve ark. ının yaptığı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda gecikmiş plazma melatonin piki ve azalmış melatonin cevabını tespit ederek bu hastalarda sirkadyen ritim bozukluğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında 24 saatlik plazma melatoninin klirensinin farklı olmadığı, plazma melatonin anormalliği ile UB arasında bağlantı olmadığı sonuçları elde edilmiştir(35) . Muhtemelen, plazma melatonin seviyesi başka metabolik anormallikler ile birlikte SCN fonksiyonlarını etkilemektedir. Bazı barsak kaynaklı peptitler, retinohipotalamik sistem anormallikleri, güneşiğna yetersiz maruziyet gibi farklı mekanizmalar da sirkadyen ritmi etkilemektedir. Steindtel ve ark. ının yaptıkları bir çalışmada, non-alkolik karaciğer sirozlularda gün içinde uyuklamalara işaret eden artmış plazma melatonin değerleri saptanmıştır. Bunun ötesinde, melatonin piki ve artışında gecikmeler

saptanmış ve bunun da bozulmuş uyku –uyanıklık siklusuyla bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (36). Diğer bazı çalışmalar da karaciğer sirozlu hastalarda plazma melatonin seviyelerinde ve uyku düzeninde değişikliklere işaret etmekte ve bütün bu bulgular gecikmiş uyku fazı sendromu olarak adlandırılmaktadır.

Primer Biliyer Siroz (PBC) kolestaz ve kronik karaciğer yetersizliği ile seyreden bir hastalık olup, UB bu hastalıkta sıklıkla görülen bir tablodur. PBC li hastalarda yorgunluk sık rastlanılan bir şikayet olup kötü prognozun bağımsız göstergelerinden biri olarak kabul edilir. PBC lilerde görülen yorgunluk karaciğer hastalığının derecesinden bağımsız olarak artmış gündüz uykusu ile yüksek derecede bağlantılı çıkmıştır. Newton ve ark. PBC li hastalarda kontrol grubuna göre 2 kat artmış gündüz uykusu ve daha global uyku kalitesi saptamışlardır. Epworth uyku skalasına (ESS) göre PBC lilerin % 50 sinde kötü uyku kalitesi tespit edilmiştir (37).

PBC de yorgunluğun oluşum mekanizması hala kesin değildir. Çeşitli hayvan çalışmaları, insan çalışmaları ve MR bazlı çalışmalarda kolestaz ile yorgunluğun derecesi arasında bağlantı saptanmıştır. İnterlökin 1-6 ve tümör nekrozis faktör alfa nında yorgunluk patojenezinde etkili oldukları öne sürülmüştür (38). Bugün için yorgunluk-gündüz uykusu ve kolestaz bağlantısını aydınlatacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. PBC li hastalarda görülen yorgunluğun tedavisindeki eksiklikler merkezi sinir sistemi aktivatörü olan modafanil, armodafanil gibi ajanları ilgi odağı yapmıştır. Yakın zamanda PBC li hastalarda 2 ay modafanil uygulanmasıyla ESS ve yorgunluk derecesi skorlarında düzelmeler sağlanmıştır. Fakat bu tedavinin etkili olduğunu söyleyebilmek için yeni ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (39).

Hepatit C de tüm dünyada yaklaşık 170 milyon enfekte insan ve her yıl 3-4 milyon yeni enfeksiyon sayısı yaygın viral kaynaklı karaciğer hastalıklarındandır. Akut ve kronik Hepatit C li hastalarda gerek santral gerek periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı bulgular gözlenmektedir. Kronik hepatit C li hastaların % 60 ında UB gözlenmektedir (40). Bu hastalarda görülen bu kadar yüksek UB oranlarının sebebi eşlik eden psikiyatrik bozukluklar, HE veya duyu durum bozuklukları olabilir. Bir çalışmada, 80 hepatit C hastasının % 63 ünde UB tespit edilmiş ve

komorbid psikolojik bozukluğu olanlar ile olmayan arasında UB açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (41). Hepatit C hastalar için diğer önemli risk faktörü tedavi için uygulanan immünomodulator interferon alfa (IFN- α) dır. IFN- α kullanan hastalarda % 22 -24 ünde , peg -IFN- α tedavisi alan hastaların ise %18-33 ünde uykusuzluk tespit edilmiştir. Polisomnografi destekli çalışmalarda ise uykuya dalmada gecikme, uyku kalitesinde düşüklük saptanmıştır (42). Buna rağmen, interferon tedavisine geçen hepatit C hastalarında %25-33 sıklıkta depresyon gözlenmekte ve UB nin de depresyona bağlı olduğu ileri sürülmektedir (43). Almeida ve ark. ının yaptığı bir çalışmada hepatit C li hastalarda periferik immünolojik belirteçlerle UB arasındaki bağlantı araştırılmış olup, bu hastaların periferik kanlarında artmış nötrofil ve eozinofil seviyeleri ve daha az miktarda aktive lenfositler ile artmış IL-6,TNF- α , IL-10 seviyeleri saptanmıştır.Benzer bir çalışmada IFN- α tedavisi artmış IL-6 düzeyleri ile bağlantılı çıkmıştır (44,45). Uyku artırıcı ilaçlar hepatit C li hastalardaki uyku bozukluklarının ve yorgunluğun tedavisinde yeni bir umut olabilirler. Yapılan bazı çalışmalarda, hepatit C li hastalarda modafinil/armodafinil tedavisi uygulandığında yorgunluk ciddiyeti skorunda ve UB de düzelme tespit edilmiştir (46).

Wilson hastalığı (WH), bakır metabolizmasında bozukluk olmasından kaynaklanan, hepatik nörolojik, psikiyatrik klinik tablolar ile kendini gösteren otozomal resesif bir karaciğer hastalığıdır. Bu hastalıkta p tipi adenosin trifosfataz eksikliği mevcut olup, bakır beyin, karaciğer ve kornea gibi vücudun çeşitli yerlerinde birikir. Mevcut veriler, WH li hastalarda çeşitli UB gözlendiğini doğrular niteliktedir. Portala ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada WH lı hastalarda Upsala uyku araştırma anketi ile % 43 sıklıkta UB tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta REM uykusu bozuklukları, uykuya dalmada güçlük, daha fazla oranda gece uykusunda bölünmeler, gündüz uykusunda artış gözlenmiştir. Yazarlar bu UB yi beyin sapındaki monoaminerjik nöronların dengesizliğine ve SCN disfonksiyonuna bağlamışlardır (47). Başka bir görüşe göre WH dopaminerjik defisit ile seyreden ve sekonder Parkinson Hastalıkları denilen bir grup hastalıkla bağlantılıdır. Bu hastalıklarda, özellikle REM uykusu bozukluklarına sıklıkla rastlanır. WH da görülen UB de buna bağlı olabilir (48). Nevsimalova ve ark.

ının yaptığı bir çalışmada ESS ve diğer bazı anketler kullanılarak WH li hastalarda UB sorgulanmış ve bu hastalarda kontrol grubuna göre daha kötü uyku kalitesi, daha az toplam uyku süresi ve daha fazla gündüz uyuklamaları tespit edilmiştir. WH lilerde görülen katapleksi benzeri tablonun, beyin sapı ve diğer beyin bölgelerinde biriken bakıra bağlı retiküler inhibe edici sistemin inhibisyonuna sekonder ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (49). Anket bazlı bir başka çalışmada ise PSQI ve ESS ile WH lılar Uyku bozukluğu açısından taranmış ve WH lılarda % 64, kontrol grubunda ise %32 sıklıkta UB tespit edilmiştir. Subgrup analizlerinde ise 8 yıldan uzun süredir WH mevcut olan ve bakır bağlayıcı tedavi gören grupta UB daha az sıklıkta gözlenmiştir(50). Bu bulgular polisomnografi bazlı çalışmalarda da desteklenmiştir. Yine de WH da görülen UB nin arkasında yatan sebeplerin araştırılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karaciğer nakli geçen zaman içerisinde çok ilerleme gösterdi ve 1 yıllık ve 5 yıllık hayatta kalma beklentisi oransal olarak artış gösterirken, postoperatif rejeksiyon oranları ise düşüş gösterdi. Fakat ne yazık ki karaciğer nakli sonrasında da kötü uyku kalitesi ve UB sık görülmektedir. Bir çalışmada, karaciğer nakli öncesi ve karaciğer nakli sonrasında hastaların uyku kalitesi ve yorgunluk şikayeti sorgulanmış, pretransplantlarda %87, posttransplantlarda ise %76 oranında ciddi yorgunluk tespit edilmiş. Pretransplantların % 83 ünde postransplantların ise %77 sinde kötü uyku kalitesi tespit edilmiştir (51).

3. MATERYAL VE METOD

Hepatoloji polikliniğimizden takipli, karaciğer sirozu tanısı klinik, laboratuvar, histolojik ve radyolojik yöntemlerle konulmuş, toplam 131 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Karaciğer sirozunun seviyesi Child- Pugh ve MELD skoru sistemlerine göre sınıflandırılmış olup. Asit , sarılık, belirgin hepatik ensefalopati , varis kanaması öyküsü ve çeşitli laboratuvar parametreleri (albümin, bilirübin, INR değerleri vb..) dikkate alınarak hastalar dekompanse ve kompanse olmak üzere 2 subgruba ayrıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri
1-Karaciğer sirozlu hastalar,
2-Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş gönüllü olurlarını imzalamak.

Çalışmaya alınmama kriterleri:
1- Akut veya kronik serebrovasküler hastalığı olan veya serebral travmalı hastalar,
2- Son 6 ay içinde hepatik ensefalopati öyküsü olan veya hepatik ensefalopati tedavisi almakta olan hastalar,
3- 30 yaşın altında, 80 yaşın üstünde olanlar,
4- Alkol bağımlısı olup son 6 ay içerisinde alkol kullanımı devam eden hastalar,
5- Santral sinir sistemini baskılamaya veya uyarmaya yönelik ilaç veya madde kullanımı olanlar,
6- Psikiyatrik komorbid hastalığı olanlar,
7- Çalışmada uygulanacak anketlere ve testlere uyum sağlayamayan hastalar,
8- Çalışmaya katılmaya rızası olmayan hastalar

Kontrol grubu olarak 18 Sağlıklı gönüllü alındı. Yaş ortalamaları 56 ± 10 , 10 kadın , 8 erkek idi. Sağlıklı gönüllülerin hiçbirinin nörolojik, psikiyatrik hastalıkları veya kronik karaciğer hastalığı yoktu. Ayrıca 20 g /gün ün üzerinde alkol kullanımı olan gönüllüler çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar ve kontrol grubuna Uyku kalitesi değerlendirme anketi (f-1)(STSQS) ve Pittsburg uyku kalite anketi (PSQI)(f-2) adlı anketler doldurtuldu .

STSQS, 1’den 9’a kadar (1-en iyi, 9 en kötü) uyku kalitesini skorlama imkanı veren bir skala ve uyku alışkanlığı ve zamanlaması hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayan sorular (uykuya dalış zamanı, uykuya dalış süresi, uyanma saati vs..) içeren bir ankettir (EK 1). Uygulaması kolay olup ortalama uygulama süresi 1-2 dakikadır (6).

PSQI, son 1 aydaki uyku kalitesini, uyku alışkanlığını sorgulayan, iyi uyku kalitesi olanları kötü uyku kalitesi olanlardan ayırmaya yarayan bir formdur (4) ve ülkemizde de geçerliliği kabul edilmiştir (5). 19 adet soru içermekte ve bu sorular seçilen cevaba göre 1’ den 3’e kadar skorlanmaktadır (3 en kötü) . Skorlama yapıldıktan sonra 0-21 puan almakta, 5’ in üzerindeki skorlar uyku bozukluğu mevcut olarak değerlendirilmektedir (EK 2) . PSQI formunu doldurması ortalama 10 dakika, değerlendirmesi de ortalama 5 dakika sürmektedir.

Hasta ve kontrol grubuna uygulanan PSQI ile uyku bozukluğu sıklığı tespit edilip her iki grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı ve STSQS anketinin uyku bozukluğu tespitinde PSQI ile korelasyonu tetkik edildi.

İstatistik

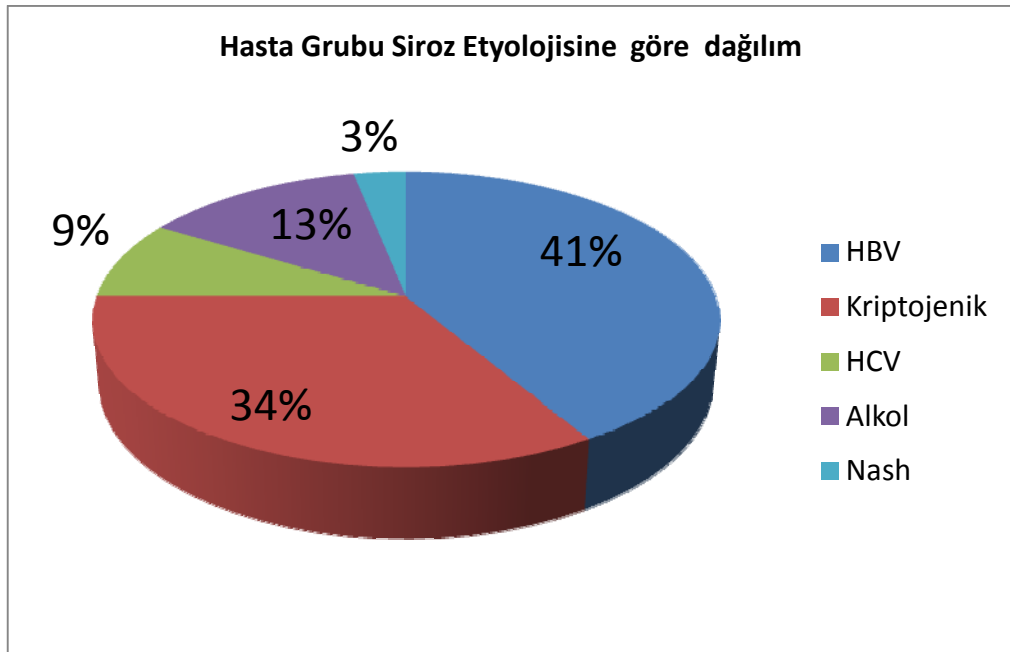
Kategorize edilebilen bileşenlerin kıyaslanmasında Chi-square ve Fischer Exact testleri, non-kategorik bileşenlerin kıyaslanmasında ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Tüm istatistikler biyoistatistik uzmanı ile birlikte SPSS V. 15 programı kullanılarak yapılmıştır.

Etik

Çalışma protokolü, Ege Üniversitesi Etik Komitesine sunulup, çalışma için komiteden onay alınmıştır. Bu çalışma Helsinki deklarasyonu ve Avrupa İyi Klinik Uygulamalar klavuzlarına uygun olarak yapılmıştır.

4. SONUÇLAR

131 karaciğer sirozlu hasta (50 kadın, 81 erkek) ve 18 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Karaciğer sirozlu grubun yaş ortalaması 58 ± 12 , kontrol grubunun yaş ortalaması 56 ± 10 tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 50 si kadın, 81 erkek yaş ortalamaları ise 58 ± 12 idi. Çalışmaya alınan Karaciğer sirozlu Hastaların % 13 (17) ünde alkole bağlı, % 41 (53) sında HBV ye bağlı, % 9 (14) inde HCV ye bağlı, % 3 (4) ünde NASH , % 34 (43) ünde kriptojenik nedenlere bağlı idi (Şekil 1).



Şekil 1) Hasta grubunda Siroz Etiyolojilerine göre dağılım grafiği

Her 2 grup yaş, cinsiyet, meslek, gelir durumu, eğitim durumu, yaşadığı yer gibi parametreler açısından karşılaştırıldı ve 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 8). Karaciğer sirozlu hastaların % 55 (72) i Child A, % 31.2 (41) i Child B, % 13.8 (18) i ise Child C idi. Karaciğer sirozlu hastaların % 49 (64) u dekompanse, %51 (67) i kompanse idi.

Tablo 8) Hasta ve kontrol grubunda demografik ve sosyal parametrelerin karşılaştırılması

	Hastalar	Kontroller	p
Sayı	131	18	NS
Yaş	58.2±12.8	56.0±10.7	NS
Cins (E)	81 (%61)	8 (%45)	NS
Medeni durum (Evli%)	90	94	NS
Yaşadığı yer % (Köy/İlçe/İl)	19/34/47	6/22/72	NS
Eğitim düzeyi %(Okumamış/İlkokul/Orta/Yüksek)	9/60/19/12	5/61/11/22	NS

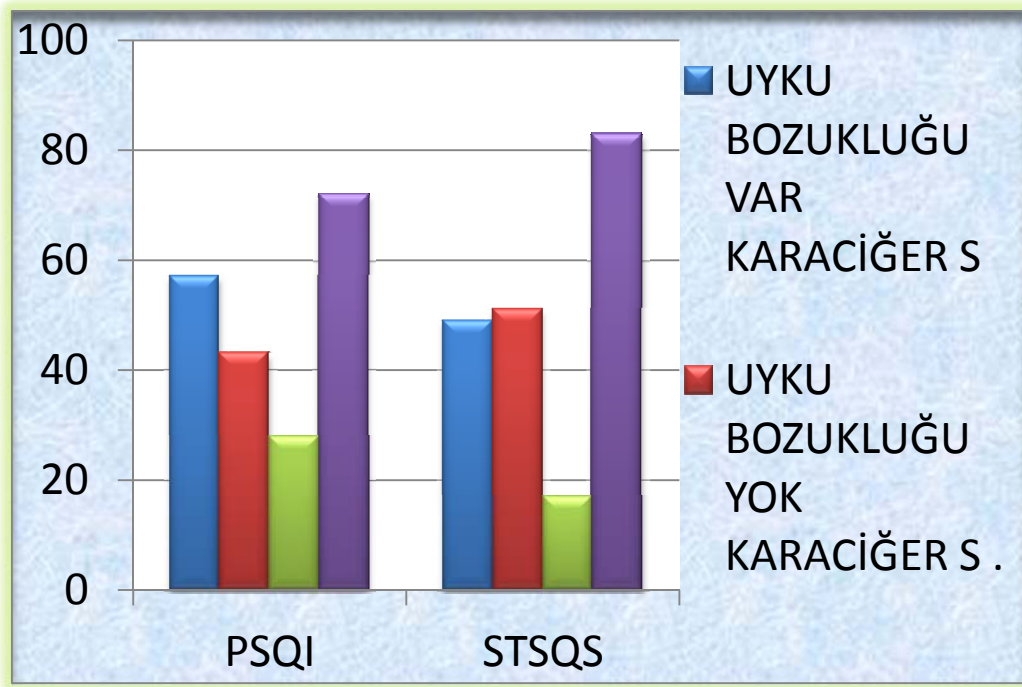
Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrollerin hepsine PSQI, STSQS uyku kalitesi anketleri uygulandı.

Hasta grubunda, STSQS kalite skoru için baz değeri >5 alındığında testin uyku bozukluğu olanları uyku bozukluğu olmayanlardan ayırmada testin sensitivitesi % 79 spesifitesi %65 , baz değeri >6 alındığında ise testin sensitivitesi % 64 spesifitesi % 72 tespit edildi. Kontrol grubunda baz değeri >5 alındığında testin sensitivitesi %80 spesifitesi %85 tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu birlikte incelendiğinde baz değeri >5 için testin sensitivitesi %79 spesifitesi ise %69 ,baz değeri >6 alındığında ise testin sensitivitesi %62, spesifitesi %75 tespit edildi. Montagenese ve arkadaşlarını çalışmasında STSQS $\geq$ 4 kabul edilmiş biz bu çalışmada STSQS>5 patolojik olarak kabul edilmiştir (6)

Karaciğer sirozlu hasta ve kontrol grubunda uyku bozukluğu , PSQI ye göre sırasıyla %56.5 ve %27.8 ($\chi^2 = 5.3$, $p < 0.05$), STSQS e göre sırasıyla %49.6 ve % 16.7 ($\chi^2 = 6.9$, $p < 0.05$) tespit edildi (Tablo 9,Şekil 2).

Tablo 9) Hasta ve Kontrol Grubunda PSQI ve STSQS e göre Uyku bozukluğu oranları

	Hastalar	Kontroller	P
PSQI ya göre uyku bozukluğu	74 (%56)	5 (%28)	P<0.05
STSQS e göre uyku bozukluğu	65 (%49.7)	3 (%17)	P<0.05



ŞEKİL 2) Hasta ve kontrol grubunda Uyku Bozukluğu oranları

Karaciğer sirozlu hastaların subgrup analizleri yapıldığında; PSQI ya göre UB yüzdeleri Child A grubunda % 47.2, Child B grubunda % 65.9, Child C grubunda ise % 72.2 tespit edildi. Fakat bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kompanse karaciğer sirozluların % 46.3 ünde, dekompanse karaciğer sirozluların ise % 67 sinde PSQI ya göre UB tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). PSQI ya göre UB olanların ve UB olmayanların MELD skoru ortalamaları 11 ± 1 tespit edildi. UB ile MELD skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Hastaların albümin,AST,ALT,Total bilirübin, hemoglobin, trombosit sayısı, INR gibi laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ise PSQI ya göre UB olan grupta daha düşük albümin ve hemoglobin düzeyleri tespit edildi ($p<0.05$). Diğer parametreler ile UB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 10).

Tablo 10) Karaciğer Sirozlu hastalarda PSQI ya göre Uyku bozukluğu olan grupla Uyku bozukluğu olmayan grup arasında biyokimyasal parametrelerin kıyaslanması

	PSQI ya göre uyku bozukluğu olanlar	PSQI ya göre uyku bozukluğu olmayanlar	P
AST	50.3	43.3	NS
ALT	29.3	32.3	NS
Albumin	3.4	3.8	P<0.05
INR	1.3	1.9	NS
Total Bilirubin	2.25	1.9	NS
Kreatin	0.8	0.9	NS
Hemoglobin	11.2	12.6	P<0.05
Trombosit	109 000	107 000	NS

Hasta ve kontrol grubu STSQI de bulunan uyku parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise; hastaların kontrollerden daha geç yatağa gittiği ve daha uzun sürede uykuya daldıkları , sabahları da kontrollere göre daha geç saatte uyanıp daha geç yataktan kalktıkları ve toplam uyku sürelerinin de kontrollere göre daha kısa oldukları tespit edildi. Fakat bu farklılıklardan sadece uykuya dalma süresi istatistiksel olarak da anlamlı farklı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11) Hasta ve kontrol grubunda Uyku parametreleri

	Hasta	Kontrol	p
Yatağa gidiş saati	23:35±1:14	23:22±0:42	NS
Uykuya dalma süresi	30±25	17±17	P<0.05
Uyanma saati	07:33±01:41	06:44±1:20	NS
Yataktan kalkma süresi (dk)	11.3	7	NS
Toplam Uyku süresi (saat)	6.3±1.6	6.9±1.1	NS

Hasta grubunda STSQS uyku parametrelerinin PSQI skorları ile korelasyonları tetkik edildiğinde ise sırasıyla Uykuya dalma süresi , toplam uyku süresi, uyanma saati ve yataktan kalkma süresinin PSQI ile korele olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12) Hasta grubunda STSQS uyku parametrelerinin PSQI skorları ile korelasyonu

	Korelasyon Katsayısı	P
Yatağa gidiş saati	0.009	NS
Uykuya dalma süresi	0.627	<0.001
Uyanma saati	-0.177	0.043
Yataktan kalkma süresi (dk)	0.172	0.049
Toplam Uyku süresi (saat)	-0.686	<0.001
STSQS skoru	0.544	<0.001

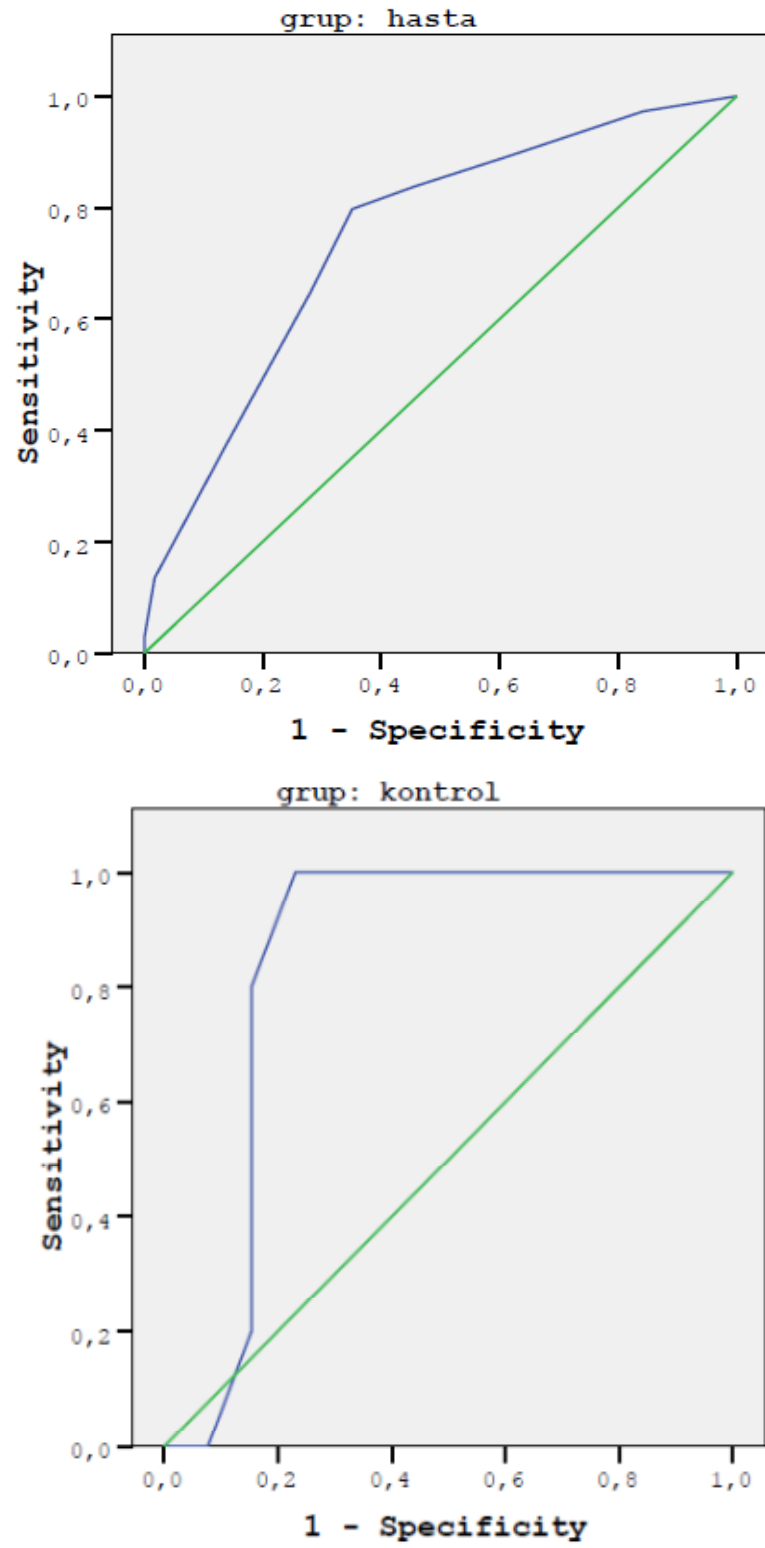
Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde olguları ayırma (hasta/sağlam), çözümlemeyi karmaşık hale getirir ve hata olasılığını yükseltir. ROC eğrisi, tanı koymak amacıyla kullanılan bir değişkenin değişim genişliği içinde aldığı tüm değerlerin sırasıyla kesim noktası kabul edilmesiyle hesaplanacak duyarlılık değerlerinin, testin yanlış pozitif oranına (1 - özgüllük) karşı noktalanması ile elde edilir. ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminde, Y ekseninde tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), X ekseninde ise yanlış pozitif değeri (1-özgüllük) yer alır. Her kesim noktasındaki doğru pozitif ve yanlış pozitive karşılık gelen noktalar birleştirilerek ROC eğrisi çizilir. ROC eğrisi yöntemi, tanı testlerinin ve tahmin modellerinin değerlendirilmesine, uygun pozitiflik eşiğinin ve testin ayırt etme gücünün belirlenmesine, iki ya da daha fazla teşhis veya laboratuvar testlerinin tanı performanslarının kıyaslanmasına, laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesine, uygulayıcının gelişiminin izlenmesine ve farklı uygulayıcıların etkinliklerinin karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Bu yöntem ile aynı zamanda tanı testi ölçütleri de elde edilmektedir.

Üzerinde çalışılan test Eğri altındaki alanların yorumlanmasında aşağıda verilen derecelendirmeler kullanılabilir (Tablo 13).

Tablo 13) ROC eğrisi altındaki alanı değerlendirme skalası

1)0.90 -1.00	Mükemmel
2)0.80-90	İyi
3)0.70-80	Orta
4)0.60-70	Zayıf
5)0.50-60	Başarısız

Bu çalışmada STSQS anketi için ROC eğrisi altında kalan alan hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0.74 ve 0.84 elde edildi (şekil 5). Bu şekilde de bu basit anketin hem PSQI anketi ile korelasyon göstermesi hem ROC eğrisi sonuçları ile UB değerlendirmede kullanılabileceği konusunda iyi bir test olduğunu göstermiş olduk.



Şekil 3) Hasta ve kontrol grubunda STSQS için ROC eğrileri

5.1. TARTIŞMA

Karaciğer parankiminin ağır hasar görmesi sonucunda, yoğun bir fibrozisin eşlik ettiği ve rejenerasyon nodüllerinin ortaya çıkmasıyla karakterize tabloya siroz ismi verilmektedir. Klinikte hepatoselüler yetersizlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden, mortal bir hastalıktır. Semptomlar, kompanse ve dekompanse hastalarda farklılık gösterebilir. Hastaların yaklaşık yarısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan sonra (dekompanse evre) hekime müracaat eder, geri kalan hastalar ise non-spesifik yakınmalar ile veya tesadüfen yapılan rutin muayeneler esnasında tanı konur. Hastalarda hastalık sürecinde çoğu hayatı tehdit eden, hızla ve hemen müdahale edilmez ise ölümle sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülür (52).

Hepatik ensefalopati, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda görülebilen, kişilik, kavrayış, motor fonksiyonlar ve bilinçteki değişiklikler ile karakterize, geri dönüşümlü beyin fonksiyon bozukluğudur. Özellikle portal hipertansiyonu olan hastalarda daha bariz gözlenen bu klinik tablo, çok çeşitli nöropsikiyatrik fonksiyonel bozukluklar ile kendini gösterebilir. Ortaya çıkışında hepatositlerin yetersizliği ve porto-sistemik şantların rol oynadığı görülmüştür (4).

Uyku, beyine gelen uyarıların pasif olarak kesilmesinin ve seçilmiş kimi beyin alanlarındaki belirli nöronların aktivasyonunun bir arada ortak sonucudur. Uyku üç basit fizyolojik süreç içerir; uyanıklık hali, hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) uyku hali, hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) uyku hali. Uyku sırasında NREM ve REM uykuları yaklaşık 90-100 dakikalık döngüler içinde birbirlerini takip ederler . Uyku sirkadyen ve homeostatik faktörlerin ikisi ile birlikte belirlenir. İnsan vücudunda Optik kazmanın üzerindeki hipotalamusun çift Suprakiazmatik çekirdek (SCN) bölgeleri sirkadyen ritmi kontrol eden bir biyolojik saat gibi çalışır (26) . Uyku yoksunluğunun, uykululuk ve performans, uyanıklık, dikkat ve konsantrasyonda azalmaya neden olduğu kanıtlanmıştır. UB sonucunda AGU görülür. AGU iş ve okulda performans ve üretkenliği, yüksek serebral işlevlerin performansını, yaşam ve sosyal ilişkilerin kalitesini, mortalite, morbiditeyi olumsuz olarak etkiler (27).

Karaciğer Sirozlu hastalarda uyku bozuklukları sık rastlanmaktadır. Biz bu araştırmada sirozlu hastalarda uyku bozukluğu sıklığını araştırıp UB ortaya çıkmasını etkileyebilecek klinik bulguları ortaya koymaya çalıştık. Ayrıca UB ortaya koymak için sıklıkla kullanılan PSQI anket sistemini kullanırken daha basit bir formun da UB araştırmasında kullanılabilirliğini araştırdık. Sirozda UB nun HE nin erken bulgusu olduğu düşünülmektedir. Cordoba ve ark. Inın yaptıkları bir çalışmada HE si olmayan karaciğer sirozlu hastalarda % 47.4 oranında UB tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da UB %56.5 bulunmuştur. Karaciğer sirozlu hastalarda bozulmuş sirkadyen ritm ile ilgili de çeşitli bulgular elde edilmiştir. Aynı çalışmada karaciğer sirozlu hastalarının kontrollere göre daha geç saatte uymaya gittikleri ve sabahları da daha geç saatlerde kalktıkları saptanmıştır. Çalışmamızda da bu durum ortaya konmuştur.

Muhtemelen bu hastaların gece uykuları normal popülasyona göre daha çok kesintiye uğramaktadır. Bir hayvan çalışmasında, farmakolojik ajanlarla karaciğer sirozu yapılan farelerde uyku düzeninin bozulduğu saptanmıştır. Böylece, karaciğer yetersizliğinin uyku düzenini etkilediğini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (29,30) .

Karaciğer sirozlu hastalarda , uyku zamanlamasında da farklılıklar göstermektedirler şöyleki; normal popülasyona göre daha geç uyumakta, daha geç uykuya dalmakta ve daha geç uykudan uyanmaktadırlar (31,35) . Melatonin düzeyleri ve SCN nin uykunun sirkadyen ritminde sorumlu olduğu düşünülmekte olup karaciğer sirozlu hastalarda hem melatonin düzeylerinde hem de SCN fonksiyonlarında değişiklikler tespit edilmiştir. Montagenese tarafından yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında 24 saatlik plazma melatoninin klirensinin farklı olmadığı, plazma melatonin anormalliği ile UB arasında bağlantı olmadığı sonuçları elde edilmiştir(35) . Olası olarak plazma melatonin seviyesi başka metabolik anormallikler ile birlikte SCN fonksiyonlarını etkilemektedir. Bazı barsak kaynaklı peptitler, retinohipotalamik sistem anormallikleri, güneşiğine yetersiz maruziyet gibi farklı mekanizmalar da sirkadyen ritmi etkilemektedir(29,30,35,36). UB karaciğer sirozlu hastaların hayat kalitelerini etkilemekte ve gün içi uyuklamalara sebep olup iş verimliliklerini ve sosyal ilişkilerini derinden etkilemektedir. Karaciğer sirozlu hastalarda UB nin erken tanı ve tedavisinin hem

hastaların hayat kalitelerini düzeteceğini hem de toplumsal verimliliğin artmasına katkıda bulunacağını düşünerek bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmada; Karaciğer sirozlu hastaların grubunda PSQI ile tespit edilen uyku bozukluğu prevalansı % 56.5 tespit edilmiş olup bu oran hem kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklıdır hem de değişik uyku kalitesi değerlendirme yöntemleri ile tespit edilmiş oranlara yakın değerlerdedir (29,53) . Subgrup analizi yapıldığında ise dekompanse karaciğer sirozlularda UB nin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Hastaların uyku bozuklukları çeşitli faktörlerle ilişkili bulunmuş olup en fazla da hepatik ensefalopati ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda siroz ilerleyerek dekompenze hale geldiğinde uyku bozukluklarının artması olasıdır. Burada HE dışında da bir çok faktör olabileceği gibi sirozdaki uyku bozukluklarının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (54,55). Hastaların Child Pugh kategorilerine göre UB ilişkisine bakıldığında Child C hastalarda UB en sık görülürken en az C hild A hastalarda görüldü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Meld skoru ve UB arasında bağlantı saptanmadı. Hastaların biyokimya ve tam kan parametreleri ve UB ilişkisi sorgulandı, düşük serum albümin düzeyleri ve düşük hemoglobin düzeyleri UB ile bağlantılı tespit edildi. Diğer biyokimyasal ve tam kan parametreleri ile UB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Karaciğer sirozlu hastalarda amonyağın serumdan uzaklaştırılamaması ve serumda düşük albümin seviyeleri nedeniyle nörotoksinlerin merkezi sinir sistemine daha çok geçmesi durumu daha da kötüleştirdiği bildirilmektedir (33). Hipoalbüminemisi olan hastalarımızda uyku bozukluğunun daha fazla olmasının bir nedeni olabilmekle birlikte bu konuda ileri araştırmalara gerek vardır. Bu bulguların da hastaların poliklinik takibinde önem taşıyacağını düşünüyoruz.

Karaciğer sirozlu hastalarda uyku bozuklukları sık rastlanmakta ve hastaların hayat kalitelerini, fizyolojik iyilik hallerini yakından etkilemektedir (56). Benzodiazepinler gibi hipnotiklerin bu hastalarda kullanımı karaciğerde bozulmuş metabolizmaları nedeniyle vücutta birikmelerine ve psikoaktif ilaçlara karşı beyinin duyarlılığının artmasına sebep olur. Kronoterapi , ışık-uyku egzersizleri, melatonin tedavisi bu hastalarda uygulanabilecek tedavilerdir. STSQS, hem uyku kalitesi hem de uyku zamanlaması konularında bilgiler içerir. Bu anketin kullanımı karaciğer

sirozlu hastalarda uyku bozukluklarının erken tespitine ve ilgili merkezlere erken yönlendirilmelerine yardımcı olur (57,58).

STSQS anketinin PSQI ya göre daha kolay uygulanabilir olması ve çabuk değerlendirme imkanı sunması nedeniyle bu anket hem hasta hem normal popülasyona uygulandı. STSQS e göre Karaciğer sirozlu hastalarda uyku bozukluğu sıklığı normal popülasyondan yüksek tespit edilmiş ve bu gruplarda uyku bozukluğunun tespitinde PSQI ile korele sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca ROC eğrisi altında kanal alan olarak değerlendirilen ve istatistiksel olarak tanı testlerinin ayırıcı güçlerini öngören parametre STSQS için değerlendirildiğinde ise hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0.74 ve 0.84 gibi tatmin edici değerlerde saptanmıştır. Bu bulgular ile de bu basit anketin hastalardaki UB ortaya koymak için yeterli olduğunu düşündürmüştür.

STSQS formunda uyku değerlendirmesi dışında çeşitli uyku parametreleri mevcut olup bu parametreler ayrı ayrı değerlendirildiğinde; sağlıklı gönüllülere göre karaciğer sirozlu hastaların daha geç uykuya daldıkları, daha geç uykudan uyandıkları ve daha geç uykudan uyandıkları tespit edilmiş olup , bu durum diğer yayınlar ile koreledir (57,58). Bu parametrelerden uykuya dalma süresi ve toplam uyku süresi PSQI ile en korele STSQS parametreleri tespit edilmiştir.

PSQI, UB tanısında altın standart testlerden olup uygulama ve değerlendirme süresi uzundur. STSQS sübjektif bir değerlendirme olmasına rağmen uygulama ve değerlendirme süresi kısadır. PSQI ile yüksek korelasyon göstermiş olması ve pratik, kolay ve kısa sürede uygulanabilmesi karaciğer sirozu gibi hastalarda poliklinik ortamında kullanımını teşvik edebilir.

Sonuç olarak; Sirozlu hastalarda anlamlı oranlarda uyku bozukluğu vardır . Karaciğer sirozlular kontrollerle kıyaslandığında uykuya dalma süresinin karaciğer sirozlularda istatistiksel olarak anlamlı olarak uzamış olduğunu saptadık. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubunda uyku bozukluklarının saptanmasında STSQS ve PSQI formuyla elde edilen sonuçlar birbiriyle korele çıkmıştır. Uyku bozukluğu olan ve

uyku bozukluğu için ileri tetkik gerektiren sirozlu hastaların tespit edilmesinde, STSQS kullanımı uygun ve pratik bir yaklaşım olabilir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Montagnese S, Middleton B, Skene DJ et al. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29 (9): 1372-1382.
- 2- Brodman K, Eedmann Jr AJ. The Cornell medical index; an adjunct to medical interview. *J Am Med Assoc* 1949;140: 530–534.
- 3- Spielman AJ, Yang C, Glovinsky PB. Assessment techniques for insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 1403–16.
- 4- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psiciatry Res* 1989;28: 193-213.
- 5- Ağargün MY, Kara H, Anlar O ve ark. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg*, 1996; 7: 107-111.
- 6- Montagnese et al. Sleep-wake patterns in patients with cirrhosis: all you need to know on a single sheet. A simple sleep questionnaire for clinical use. *J hepatology* 2009;51: 690-695.
- 7- Sherlock S, Dooley J: Hepatic cirrhosis. *Diseases of the liver and biliary system*. Tenth ed. Blackwell Science. 371, 1997: 20-60.
- 8- Okten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etyolojisi. Hepatit B. Ulusal uzlaşma toplantı metinleri Ed. Y. Cakaloğlu, A Okten. İstanbul Medikal yayıncılık 1, 2000: 10-18.
- 9- Esteban J, Gomez J, Martel M, et al. Hepatitis C. In: *Viral Hepatitis*, Wilson RA eds, New York. 1997: 147-216.
- 10- Çoban E, Süleymanlar G. Karaciğer Sirozu, Hastalıkların Patofizyolojisi Klinik Tıpla Bir Tanışma Palme Yayıncılık, 2006: 411-412.
- 11- Büyüköztürk K, Okten A. Karaciğer Sirozu ve komplikasyonları, İç hastalıkları kitabı 1. Cilt Nobel tıp kitabevleri 2007: 1077.

- 12- Christensen E, Schlichting P, Anderson PK, et al. Updating prognosis and therapeutic evaluation in cirrhosis with Cox's multiple regression model for timedependent variables. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 163-74.
- 13- Bosch J, Navasa M, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension. *Med Clin North Am* 1989;73: 931-53.
- 14- Runyon BA. Ascites. In: Schiff ER (ed). *Diseases of the liver*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott,1993: 990–1015.
- 15- Runyon BA. AASLD practice guidelines: management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:264–72.
- 16- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy–Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the working party at the 11thWorld Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-21.
- 17- Karasu Z. Karaciğer Sirozu ve komplikasyonları.Klinik Gastroenteroloji ve Atlas 1. Cilt. Güven Bilimsel Kitabevi. 2011:1051-1080
- 18- Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53
- 19- Arroyo v., Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J. Hepatology* 38: 69,2003:11-08.
- 20- Lima B,Martnelli A,Franca AV. Hepatopulmonary syndrome;pathogenesis,diagnosis and treatment.*Arq Gastroenterol*.2004;41(4): 2508.
- 21- Alican F: Hepatosellüler karsinom. *Cerrahi Dersleri*. 3. Kitap Afa Matbaacılık, İstanbul, 1996: 97-129.
- 22- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* ;1998;328:1797-1801.
- 23- Serin E,Boyacıoğlu S.Siroz komplikasyonları ve tedavisi. In:Özden A,Sahin B,Yılmaz U,Soykan D. *Gastroenteroloji 1.basım Türk Gastroenteroloji Vakfı Eylül* 2002: 540-1.

- 24- Lee-Chiong,T. L.,Jr. (Ed.), Sleep,:A comprehensive Handbook , John Wiley&Sons, Inc.,Hoboken, NJ;2006:.12-8.
- 25- Chokroverty, S. An overview of sleep, in sleep and movement disorders edited by C Bazil, M.Sammaritano,Elsevier Science , Amsterdam;2003: 20-60.
- 26- Zee at al. Circadian rythm sleep disorders, in clinical Neurophysiology of Sleep disorders: Handbook of clinical Neurophsiology,Vol. 6, edited by C. Guileminault, Elsevier, Amsterdam;2005: 327-336.
- 27- Dinges , D. F. An overview of sleepiness and accidents , J Sleep Res . 1995;vol (4);suppl. 2: 4-14 .
- 28- Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH et al.. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. Gastroenterology 1984; 86 (6).1421-1427.
- 29- Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. Hepatology 1998; 27 (2): 339-345
- 30- Jiménez-Anguiano A, Díaz-Medina V, Farfán-Labonne BE , et al. Modification of sleep architecture in an animal model of experimental cirrhosis. World J Gastroenterol 2009; 15 (41): 5176-5180.
- 31- Kanwal F, Gralnek IM, Hays RD, et al. Health-related quality of life predicts mortality in patients with advanced chronic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(7): 793–799.
- 32- Papenberg J, Lanzinger G, Kommerell B, et al. Comparative studies of the electroencephalogram and the cerebral oxidative metabolism in patients with liver cirrhosis. Klin Wochenschr 1975;53(23):1107–1113
- 33- Bahn E, Nolte W, Kurth C, et al. Quantification of the electroencephalographic theta/alpha ratio for the assessment of portal-systemic encephalopathy following implantation of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). Metab Brain Dis 2002; 17 (1): 19-28.

- 34- Zee PC, Mehta R, Turek FW, et al. Portacaval anastomosis disrupts circadian locomotor activity and pineal melatonin rhythms in rats. *Brain Res* 1991;560(1-2): 17–22.
- 35- Montagnese S, Middleton B, Mani AR, et al. On the origin and the consequences of circadian abnormalities in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1773–1781.
- 36- Steindl PE, Finn B, Bendok B, et al. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;123(4):274–277.
- 37- Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44(1): 91–98.
- 38- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313–1316.
- 39- Kaplan MM, Bonis PA. Modafinil for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 2005;143(7):546–547.
- 40- Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, et al. A review of sleep disturbance in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):38–45.
- 41- Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, et al. Role of sleep disturbance in chronic hepatitis C infection. *Curr Hepat Rep* 2010;9(1): 25–29.
- 42- Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, et al. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry* 2010;68(10): 942–949.
- 43- Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, et al. A review of sleep disturbance in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1): 38–45.
- 44- De Almeida CM, de Lima TA, Castro DB, et al. Immunological/ virological peripheral blood biomarkers and distinct patterns of sleeping quality in chronic hepatitis C patients. *Scand J Immunol* 2011;73(5):.486–495.
- 45- Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44(1): 20–29.

- 46- Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R. Modafinil and armodafinil treatment for fatigue for HIV-positive patients with and without chronic hepatitis C. *Int JSTD AIDS* 2011;22(2): 95–101.
- 47- Portala K, Westermarck K, Ekselius L, et al. Sleep in patients with treated Wilson's disease: a questionnaire study. *Nord J Psychiatry* 2002;56(4): 291–297.
- 48- Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, et al. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsylike disorder? *J Neurol* 2005;252(2):139–145
- 49- Nevsimalova S, Buskova J, Bruha R, et al. Sleep disorders in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2011;18(1):184–190
- 50- Netto AB, Sinha S, Taly AB, Panda S, et al. Sleep in Wilson's disease: questionnaire based study. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14(1):31–34
- 51- Rodrigue JR, Nelson DR, Reed AI, et al. Fatigue and sleep quality before and after liver transplantation. *Prog Transplant* 2010;20(3):221–233.
- 52- Okten A, Mungan Z, Cakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji Nobel Tıp Kitabevi 2001:449-50.
- 53- Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005;37:593–600.
- 54- Martino ME, Romero-Vives M, Fernández-Lorente J, et al. Sleep electroencephalogram alterations disclose initial stage of encephalopathy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24(Suppl D):119–122.
- 55- Hourmand-Ollivier I, Piquet MA, Toudic JP, et al. Actigraphy: a new diagnostic tool for hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2006;12(14):2243–2244.
- 56- Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006;43:344–353.
- 57- Montagnese S, Middleton B, Mani AR, et al. Sleep and circadian abnormalities in patients with cirrhosis: features of delayed sleep phase syndrome?. *Metab Brain Dis* 2009;Sep;24(3):427-39.
- 58- Blei AT, Zee P. Abnormalities of circadian rhythmicity in liver disease. *J Hepatol* 1998;29:832–835.

7. EKLER

7.1. EK 1) Basit Uyku Değerlendirme Anketi (STSQS)

UYKU DEĞERLENDİRME FORMU	
İsim:	
Tarih:	
Genellikle yatağa kaçta gidersiniz?	
Saat kaçta uyumaya başlıyorsunuz?	
Genellikle kaç dakikada uykuya dalıyorsunuz?	
Gece boyunca kaç kez uyanırsınız?	
Sabahları genellikle kaçta uyanırsınız?	
Genellikle yataktan saat kaçta kalkarsınız?	
Uyku kalitenize kaç puan verirsiniz? (Uyku kaliteniz bozuldukça daha yüksek puan veriniz.)	
Çok iyi 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Çok kötü	

7.1.2. EK 2) Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PSQI)

İsim Tarih

Uyku kalitesi Değerlendirme Formu

Pittsburg Sleep Quality Index(PSQI)

Açıklama: Alttaki sorular son bir ay içindeki genel uyku alışkanlıklarınız ile ilişkilidir. Cevaplarınız **son 1 aydaki** gündüz ve gecelerin çoğunluğu için olan en doğru cevapları yansıtmalıdır. Lütfen bütün sorulara cevap veriniz

1. Son 1 ayda geceleri genellikle saat kaçta yatmaya gidiyorsunuz ?

.....

2. Geçen ay boyunca uykuya dalmanız genellikle kaç dakika içinde olmaktadır?

.....

3. Geçen ay sabahları genellikle saat kaçta uyandınız ?

.....

4. Geçen ay geceleri gerçekte kaç saat uyudunuz ?(Bu sizin yatakta geçirmiş olduğunuz saatten farklı bir rakam olabilir)

.....

5. **Geçen ay içinde** ne sıklıkta aşağıdaki nedenlerle uyku problemi yaşadığınızı işaretleyiniz.

A. 30 dk içinde uykuya dalamadım

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

B Gece yarısı veya sabah çok erken uyandım

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

C.Tuvalete gitmek için kalkmak zorunda kaldım

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

D. Rahat nefes alamadım

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

E. Öksürük veya ağır horlama

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

F. Çok üşüdüm

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

G.Çok sıcak hissettim

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

H. Kötü rüyalar gördüm

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

İ. Ağrı hissettim

a.) Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

Diğer

neden(ler),Lütfen

açıklayınız.....

.....

6. Geçen ay boyunca uykunuza yardımcı olmak üzere reçete edilmiş veya reçetesiz kullanılabilen bir ilacı ne sıklıkta kullandınız?

a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

7. Geçen ay boyunca kaç kez yemek yeme, araba kullanma veya sosyal bir aktiviteye katılma sırasında uyanık kalmakta güçlük çektiniz?

a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

8. Geçen ay boyunca bir şeyleri yaparken isteksizlik yaşadınız mı?

a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

9. Geçen ay boyunca uyku kalitenizi nasıl tanımlarsınız ?

a.) Çok iyi b.) İyi c.) Kötü d.) Çok kötü

10. Sizce uyku kaliteniz kötü veya çok kötü ise nedenleri nelerdir?(Birden fazla seçenek işaretlenebilir)

- a.) Çok fazla kişi ile aynı odada kalma
- b.) Odanın tek kişilik olması
- c.) Fiziki koşullar (gürültü, aydınlatma, ısıtma, havalandırma)
- d.) Odaya çok fazla giriş-çıkış olması
- e.) Yabancı bir ortamda bulunma, güvensizlik
- f.) Ağrı yada hastalığa bağlı şikayetler
- g.) Hastalıkla ilgili tedaviler ve hastalık seyri hakkında endişeler
- h.) Diğer (.....)

11. Oda arkadaşınız veya eş/sevgiliniz var mı ?

- a.) yok
- b.) Var/farklı odada uyuyor
- c.) Var ancak farklı yatakta uyuyor
- d.) Var aynı yatakta uyuyoruz

12.Eğer oda arkadaşınız veya eşiniz/sevgiliniz varsa **ona** sizle ilgili olarak geçen ay içinde aşağıdaki durumların ne sıklıkta olduğunu sorunuz.

A.Şiddetli horlama

- a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

B. Uyku esnasında nefes almada uzun süre duraksamalar

- a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

C. Uyurken bacaklarda seyirme veya kramplar

- a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

D. Uyku sırasında bilinç bulanıklıkları, yer, zaman gibi kavramları bilememe

- a. Geçen ay olmadı b.) Haftada birden az c.) Haftada 1-2 kez d.) Haftada 3 ve 3 ten fazla

E. Uyurken diğer huzursuz durumlar var mı ? Açıklayınız

.....