

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU

**SİROZLU HASTALARDA OTONOM DİSFONKSİYON
VE SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ SIKLIĞI VE
SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNE
ETKİLERİNİ BELİRLEYEN PREDİKTİF
FAKTÖRLER**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet BAYSAL

EDİRNE – 2015

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN'e, tez yöneticim Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'ya, Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezin tüm aşamalarında ki yoğun katkılarından, ve her türlü desteğinden ötürü Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Serap AYHAN'a, tezimi 2013-114 proje numarasıyla destekleyen TÜBAP'a, bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
SİROZUN TANIMI.....	3
SİROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI.....	4
PROGNOZ.....	5
SİROZUN KOMPLİKASYONLARI	6
PORTAL HİPERTANSİYON.....	6
SPLENOMEGALİ VE HİPERSPLENİZM	7
ASİT.....	7
SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT	8
HEPATİK ENSEFALOPATİ.....	8
HEPATORENAL SENDROM.....	8
HEPATOSELLÜLER KARSİNOM	9
SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ.....	9
SİSTOLİK DİSFONKSİYON	10
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON.....	11
ELEKTROFİZYOLOJİK ANORMALLİKLER.....	12
OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	13
SİROZDA OTONOM NÖROPATİ.....	13
OTONOM NÖROPATİ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN	
TESTLER.....	14

SEMPATİK DİSFONKSİYONU GÖSTEREN TESTLER	16
SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ.....	17
SİROZDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ.....	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	56
ÖZET	58
SUMMARY	60
KAYNAKLAR	62
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CGRP	: Kalsitonin geni-iliskili peptid
CLDQ	: Kronik karaciğer hastalığı soru formu
DT	: E dalgası deselerasyon zamanı
E/A	: Erken diyastolik doluşun atriyal kontraksiyona oranı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ET	: Endotelin
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HRS	: Hepatorenal sendromun
INR	: “International Normalized Ratio” (Uluslararası normalleştirilmiş oran)
IVRT	: Izovolümetrik gevşeme zamanı
LDQOL	: Karaciğer hastalığı yaşam kalitesi
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MELD	: “Model for end stage liver disease” (Son dönem karaciğer hastalığı modeli)
NO	: Nitrik oksit
PBS	: Primer Biliyer Siroz
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
RAAS:	: Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi
SBP	: Spontan bakteriyel peritonit
SF-36	: 36 maddelik kısa form
TIPS	: Transjugular intrahepatik portosistemik şant

TNF: : Tümör nekrozis faktör

WHOQOL : Dünya sağlık  rg t  yaşam kalitesi  l eği

GİRİŞ VE AMAÇ

Siroz; karaciğer yapısının yaygın bir biçimde nodüler oluşum, rejenerasyon, nekroz ve fibroz ile bozulması sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (1).

Karaciğer sirozu; azalmış periferik vasküler direnç, artmış kardiyak output, artmış kan volümü ile hiperdinamik kompleks kardiovasküler değişiklikler ile ilişkilidir. Kronik karaciğer parankim hastalığında sistemik hemodinamik değişiklikler 1950'li yıllardan beri bilinmekte olup; periferik arteriyel vazodilatasyon nedeniyle azalan kan volümü yetersiz arteriyel doluma sebep olarak çeşitli nörohumoral yolların aktivasyonu ile ödeme ve asit gelişimine neden olmaktadır. Periferik arteriyel vazodilatasyon hipotezine göre karaciğer sirozunda görülen splanknik arteriyel vazodilatasyon, artmış kardiyak output ve kalp atım hızı; azalmış sistemik arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler rezistans nedeniyle hiperdinamik bir duruma sebep olmaktadır. Dolaşan kan volümünün splanknik yatakta göllenerek yeniden dağılıma uğraması azalmış santral kan volümü veya efektif hipovolemiye sebep olmaktadır. Azalan efektif kan volümü (santral ve arteriyel) gelişen arteriyel hipotansiyonla birlikte, volum ve baroreseptörlerin aktivasyonuna sebep olarak sempatik sinir sistemi gibi potent vazokonstriktör sistemlerin aktivasyonuna sebep olmaktadır(2, 3).

Karaciğer sirozu olan hastalarda diyastolik disfonksiyon olduğu gözlemlenmiş olup, bu durum sirotik kardiyomiopatinin bir etkeni ve belirleyicisidir. Siroz hastalarında sistolik disfonksiyondan daha önce ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Bunların yanı sıra kronik karaciğer hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu da görülmektedir. Karaciğer sirozunda parasempatik innervasyonun bozulması; solunum periyodlarında (inspirasyon ve ekspirasyon) kalp hızının azalması ve istirahatte kalp hızının artması şeklinde görülür; sempatik innervasyon ise sırtüstü yatış pozisyonundan ayağa kalkış pozisyonuna geçildiği zaman kan basıncında azalma ile sunulur. Diyastolik fonksiyondaki değişiklikler en sık olarak

ciddi dekompanseasyonu olan hastalarda gözükür. Bu hastalarda görülen miyokard hipertrofisi kontraksiyon disfonksiyonu kalp volümündeki değişiklikler ve diyastolik disfonksiyonun birleşimi sirotik kardiyomyopati gelişiminde esas kabul edilmektedir. Düzeltilmiş QT intervalinde uzama sirozlu hastaların yaklaşık yarısında saptanmaktadır(4-6). Aksiyon potansiyeli ve QT intervalinde uzamanın altında yatan mekanizmayla en çok ilişkilendirilen potasyum kanallarındaki fonksiyon bozukluğu olmuştur. Bunun yanında infeksiyonlar ve kanama epizodları esnasında görülen sitokin salınımının kardiyak kontraktilite ve eksitabilite üzerinde zararlı etkilerinin bulunabileceği bildirilmiştir. Elektromekanik çözülme elektriksel ve mekanik aktivite arasında fonksiyonel bozulma olarak tanımlanmış olup, deneysel ve klinik olarak sirozda QT intervali ve mekanik sistol süresiyle direkt ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sirotik hastalarda beta adrenerjik blokaj tedavisinin ciddi kardiyak aritmi gelişiminde katkısı olduğu bilinen düzeltilmiş QT intervalinde kısalmaya neden olduğu; bunun yanında oral olarak propranolol kullanımının düzeltilmiş intervalinde kısalmanın yanında kardiak output, kalp atım hızı ve portal venöz gradiyente azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (7, 8).

Bunların yanında kronik karaciğer hastaları bitkinlik, yorgunluk, kendine olan öz saygının azalması, çalışmada zorluk, anksiyete, depresyon ve başka emosyonel sorunlardan da muzdarip olmakta, bu sebeple yaşam kaliteleri ve kendilerini iyi hissetmeleri derin bir şekilde etkilenmektedir(4, 9, 10).

Çalışmamızda yukarıdaki bilgiler ışığında sirotik hastalarda otonom disfonksiyonu ve sirotik kardiyomyopati sıklığı ve bütün bunların sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SİROZUN TANIMI

Siroz histopatolojik olarak tanımlanan bir antite olup, bazıları ölümcül olabilen çeşitli sayıda klinik manifestasyon ve komplikasyona sahiptir. Hepatosellüler nekroz, hepatositlerin rejenerasyon uğraması sonucunda oluşan nodüllerin içinde ve etrafında fibroz dokunun anormal bir şekilde birikmesi esas patolojik bulgudur (1, 11).

Sirozun klinik bulguları asemptomatikten akut karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede çeşitlilik göstermektedir. Epidemiyolojik olarak dünya genelinde milyonlarca hastayı etkileyen siroz hastalığı günden güne artarak ekonomik ve sosyal olarak büyük bir yük getirmektedir. A.B.D’de hepatobiliyer ve sindirim sistemi hastalıkları arasında malignite dışındaki ölümlerin (yaklaşık olarak 30.000 ölüm/sene) en sık sebebidir. Bununla birlikte yaklaşık olarak 10.000 ölüm her sene hepatosellüler karsinoma bağlı olarak meydana gelmekte olup karaciğer sirozu hepatosellüler karsinomun en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (12, 13).

Karaciğerde siroza sebep olan fibrozis, yapısal bozulmaya veya inflamasyona neden olan çeşitli kronik karaciğer parankim hastalığında görülebilir. Sirozun başlıca sebepleri olarak; viral hepatitler, alkole bağlı karaciğer hasarı, otoimmün hepatit, ilaç veya toksin kaynaklı karaciğer hasarı (amiodaron, karbontetraklorür, metotreksat, A vitamini), metabolik hastalıklar (Wilson hastalığı, Hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği), alkolik olmayan steatohepatit veya karaciğer yağlanması, safra yolu hastalıkları ve kriptojenik karaciğer parankim hastalığı gösterilebilir. Batı ülkelerinde alkol kullanımı karaciğer sirozunun en sık sebebiyken; Uzak Doğu, Orta Doğu ve bizim ülkemizin de bulunduğu coğrafyada viral hepatitler karaciğer sirozunun en sık nedeni olarak saptanmaktadır (1, 12).

Karaciğerde histolojik olarak siroz saptanan hastaların neredeyse %40'ı asemptomatik olarak tanı alıp uzun bir periyot boyunca bu durumda kalabilirken; komplikasyonlar (asit, varis kanaması, ensefalopati) geliştiğinde ilerleyici bir bozulma sonucunda ölüm veya transplantasyon ihtiyacı tipiktir. Bu gibi hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %50 olup, bu hastaların ölüm sebeplerinin yaklaşık olarak %70'inin sebebi karaciğer hastalığıdır. Asemptomatik bireylerde karaciğer sirozunun saptanıp tanısının konulması için histolojik analiz gerekmesine rağmen rutin muayene ve biyokimyasal tetkiklerle karaciğer sirozundan şüphe edilir.

SİROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PREVALANSI

Gelişmiş ülkelerde karaciğer sirozunun en sık sebebi sırasıyla alkol kullanımı, Hepatit C infeksiyonu ve son günlerde artan yüzdesiyle non- alkolik karaciğer yağlanması olurken; Asya ve Afrika'nın büyük bölümünde karaciğer sirozu en sık Hepatit B virüs infeksiyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır (14).

Karaciğer sirozunun prevalansını belirlemek güçtür ve başlangıç evrelerinin asemptomatik olmasından dolayı muhtemelen rapor edilenden daha yüksektir. Prevalansı fransız tarama programında %0 ile 3 arasında saptanmış olup yıllık insidansı İngiltere ve İsveç'te yapılan çalışmalarda 100.000'de 15.3 ile 132.6 arasında saptanmıştır (14).

Tablo 1. Siroz etiyolojisi

1. Alkole bağlı karaciğer hasarı	5. Non alkolik statohepatit
2. Viral hepatitler (B, C ,D)	6. Biliyer hastalıklar
3. Otoimmün hepatit	Primer biliyer siroz
4. Metabolik hastalıklar	Primer sklerozan kolanjit
Hemokromatozis	Kistik fibrozis
Wilson Hastalığı	Sarkoidoz
Alfa -1 antitripsin eksikliği	7. İlaçlar ve toksinler
Heretider tirozinemi	8. Kriptojenik karaciğer hastalığı

PROGNOZ

Siroz hastalarında prognozu belirlemek amacıyla günümüze kadar çeşitli sınıflamalar kullanılmakla birlikte günümüzde en çok kabul gören iki sınıflama Child-Pugh sınıflaması ve MELD (Model for End-Stage Liver Disease) puanlamasıdır. Child-Pugh sınıflamasında hastalar A,B ve C olmak üzere 3 evreye ayrılmaktadır. 5-6 puan Child A, 7-9 ise Child B ve 10-15 arasında ise Child C olarak değerlendirilir.

Ortalama yaşam süresi A'da 40, B'de 32, C'de ise 8 ay olarak bildirilmiştir. Bir başka deyişle 1 yıllık yaşam Child A siroz olgusunda %100, Child B'de % 80, Child C'de bu ise %45 olarak saptanmaktadır (15).

Tablo 2. Modifiye "Child-Pugh" skorlaması

Klinik Özellik	Puan:1	Puan:2	Puan:3	Skor	Sınıf
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4	5-6	A
Albümin	>3.5 gm/dl	2.8-3.5 gm/dl	<2.8 gm/dl	7-9	B
Total Bilirubin	<2 gm/dl	2-3 gm/dl	>3 gm/dl	>9	C
Asit	Yok	Hafif	Orta		
Pt Uzaması / INR	<4 / <1.7	4-6 / 1.7-2.3	>2.3		

Child-Pugh sınıflaması yıllar boyunca karaciğer rezervini değerlendirmek amacıyla en güvenilir ve en sık başvurulmuş sınıflama olmasına rağmen özellikle renal fonksiyonları değerlendirmedeki yetersizliği ve subjektif bir değerlendirme kriteri olan ensefalopatiyi içermesi nedeniyle bu konuda yeni puanlama sistemlerinin gündeme taşınmasını zorunlu kılmıştır. 2002 yılından beri kullanılmakta olan MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skorlamasının renal fonksiyonları dahil etmesinin bir üstünlük oluşturduğu görülmektedir. Matematiksel logaritmik bir hesaplama olan MELD skoru ($9.57 \times \log \text{kreatinin mg/dl} + 3.78 \times \log$) karaciğer sirozunun günümüzdeki tek kesin tedavisi olan karaciğer transplantasyonu için bekleme listesine alınan hastaların sıralandırılması, karaciğer sirozuna sahip hastaların

cerrahi operasyon öncesindeki karaciğer rezervlerinin ve operasyon açısından risk düzeylerinin belirlenebilmesi konusunda çok önemli bir parametre haline gelmiştir (16-19) .

SİROZUN KOMPLİKASYONLARI

İlerlemiş karaciğer hastalığında klinik görünüm altta yatan karaciğer hastalığından bağımsız olarak ortaya çıkan önemli komplikasyonlar dizisi ile şekillenebilir. Bu komplikasyonlar portal hipertansiyon ve onun sonucunda meydana gelen gastroözefageal varisler, splenomegali, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomu içermektedir (20).

Tablo 3. Sirozun komplikasyonları

Portal hipertansiyona bağlı olan	Portal hipertansiyona bağlı olmayan
Asit	Hepatik osteodistrofi
Spontan bakteriyel peritonit	Koagülopati
Hepatorenal sendrom	Hepatik ensefalopati
Varis kanaması	Hepatosellüler karsinom
Portal hipertansif gastropati	Malnütrisyon
Hepatik hidrotoraks	

PORTAL HİPERTANSİYON

Portal hipertansiyon hepatik venöz gradient basıncının 5 mmHg'nin üzerine çıkması olarak tanımlanır. Portal hipertansiyon simultane olarak meydana gelen iki hemodinamik sürecin kombinasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu süreçlerden birincisi siroz veya rejeneratif nodüller nedeniyle karaciğer içindeki kan akış pasajında artan intrahepatik rezistans olup,

ikinci mekanizma ise splanknik vasküler yatakta vazodilatasyon nedeniyle gelişen splanknik kan akımındaki artıştır. Portal hipertansiyon direkt olarak varis kanaması ve asit oluşumu gibi sirozun iki ana komplikasyonundan sorumludur. Varis kanaması yaşamı tehdit eden, her epizotta yüzde %20-30 civarında mortalite oranına sahip acil bir durumdur. Portal hipertansiyonun üç temel komplikasyonu; gastroözefageal varisler, asit ve hipersplenizmdir (20).

SPLENOMEGALİ VE HİPERSPLENİZM

Konjestif splenomegali portal hipertansiyonu olan hastalarda sık görülmekte olup; klinik manifestasyonları muayenede genişlemiş dalak ve sirozu olan hastalarda trombositopeni ve lökopeni gelişmesiyle açığa çıkmaktadır. Bazı hastalarda büyümüş dalağa bağlı olarak sol üst kadranda ağrısı görülmektedir. Trombositopeninin geliştiği hipersplenizm sirozlu hastalarda sık görülmekte olup genellikle portal hipertansiyon için ilk belirteçlerden biridir (21).

ASİT

Asit kısaca peritoneal kavite içine sıvı toplanması olarak tanımlanmakta olup, en sık siroz sonucunda oluşan portal hipertansiyon nedeniyle görülmektedir. Bunun yanında malign veya enfeksiyöz nedenlere bağlı asitte karşımıza çıkmakta olup, klinisyenler bu iki durumun ayırıcı tanısında dikkatli olmalıdırlar (22).

Asit gelişiminde şu anda literatürde en çok kabul gören teori hiperdinamik dolaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu teoride daha henüz asit gelişmeyen hastalara kalp debisinde artış ve plazma volümündeki yükselme nedeniyle hiperdinamik dolaşım ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmanın sistemik arteriyel ve splanknik vazodilatasyon sebebiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hemodinamik değişikliklerin en başında arteriyel vazodilatasyon yatmaktadır. Kompansatuar bir mekanizma olan bu hiperdinamik dolaşım glomerüler filtrasyon ve renal akımın devamını sağlamakla yükümlüdür. Mekanizmanın devamında meydana gelen renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu; sodyum retansiyonuna, aldosterona renal hassasiyetin meydana gelmesine ve vazokonstriktör maddelere yanıt azalmasına yol açmaktadır (23).

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİT

Spontan bakteriyel peritonit intraabdominal kaynak olmadan asit sıvısının spontan enfeksiyonu olup karaciğer sirozunun ciddi bir komplikasyonudur. Sirozu olan hastalarda asit gelişimi hastaneye yatış için ciddi derecede yeterli bir sebep olup;spontan bakteriyel peritonit sirozu olan hastalarının yaklaşık % 30’unda görülebilmektedir. Hastaneye yatışlarda % 25’e varan mortalite oranları görülebilmektedir. SBP’nin tanısı sirotik asit sıvısında nötrofil sayısının milimetreküpte 250’nin üzerinde olması ile konulmaktadır (23).

Barsak motilitesinin azalması, bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal permeabilite artışı barsak mikroplarının mezenterik lenf nodlarına translokasyonunu arttırmaktadır. Bu durumda hastaların özellikle spontan bakteriyel peritonit gibi enfeksiyonlara yatkınlıkları artmaktadır. Kupffer hücrelerinde, nötrofil fonksiyonlarında bozukluk ve mononukleer hücrelere abartılmış yanıt sıklıkla mevcut olup zayıf sonuç alınmasına öncülük yaratabilir (14, 24).

HEPATİK ENSEFALOPATİ

Hepatik ensefalopati mental durum ve kognitif fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir antite olup, kronik karaciğer hastalığının ciddi bir komplikasyonudur. Ajite bir halden komaya kadar geniş bir klinik yelpaze içerisinde çeşitlilik gösteren bir tabloya sahip olan hepatik ensefalopatinin mekanizması bugüne kadar tamamen net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Patogenezinde amonyak ile ilişkili nörotoksisite, proinflamatuvar sitokineler, benzodiazepin benzeri doğal maddeler, merkaptanlar,mangan ve aromatik amino asitlerin üzerinde durulmaktadır. Tedavisi ve takibinde güçlüklerle karşılaşılın hepatik ensefalopati için günümüzde kullanılan en etkili ajanlar laktuloz ve rifaksimin olarak ön plana çıkmaktadır (25,26).

HEPATORENAL SENDROM

Hepatorenal sendromun tanımı 2007’de yeniden düzenlenmiş olup; siroz varlığında asit gelişimi, 1.5 mg/dL’nin üzerine serum kreatinin seviyesi, en az iki gün boyunca diüretiklerin kesilmesi ve albumin ile volüm ekspansiyonu yapılmasına rağmen kreatinin seviyesinde düzelme olmaması, şok, nefrotoksik ilaç kullanımı veya maruziyeti ve 500 mg/gün’ün üzerine proteinüri, mikrohematüri, renal prankim hastalığına işaret eden renal USG bulgularının olmaması ile ortaya konmaktadır (23).

Klinik olarak iki tipi bulunmakla birlikte Tip-1 HRS’de Tip-2’ye nazaran daha hızlı ve fatal bir klinik seyir izlenmektedir. Tedavisinde terlipressin, octreotit, midodrin gibi

vazokonstrüktör ajanlar ön plana çıkmakla birlikte transplant adayı olan hastalarda transplant öncesi köprü tedavisi olarak hemodiyaliz ve sürekli venövenöz hemodiyafiltrasyon kullanılmaktadır.

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

Tüm dünyada en sık görülen 5. kanser olup her yıl yaklaşık olarak 560.000 kişide HCC (hepatosellüler karsinom) gelişmektedir. İnsidansı Japonya, Singapur gibi ülkeler hariç hemen hemen bütün dünyada artmaktadır. Hepatosellüler karsinomun yaklaşık olarak % 80’lik bir kısmı altta yatan siroz hastalığına bağlı olarak gelişmektedir. Amerika’da HCC tanısı konan hastaların ise yaklaşık olarak %20’sinde siroz dışında altta yatan başka bir patoloji bulunmaktadır (27).

Siroz hepatositlerde rejenerasyon aktivitesinde artışa sebep olmakta ve bu aktif proliferasyon sonucunda mutant hücre klonlarının oluşmasına tesir etmektedir. Progresyon, çoğalma avantajlı bu malign hücrelerin klonal genişleme yoluyla HCC mikroskopik odağı oluşturmasını uyarmasıyla meydana gelir. Sonuç olarak devam eden çoğalma uyarıları ve malign hücrelerin klonal genişlemesi, bir ya da daha fazla makroskopik HCC odağı ve klinik olarak izlenen kanser oluşuma yol açar.

SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ

Kardiyomiyopati Yunan köklerinden gelen bir kelime olup kardiyo (kalp) + miyo (kas) + patoloji (hastalık) anlamına gelmekte olup kalp kaslarını etkileyen bir durumdur. Ana hatlarıyla üç tipe ayrılmaktadır; kalp kaslarının zayıflayıp akabinde kardiyak çemberlerin genişlediği dilate kardiyomiyopati, kalp kaslarının normale göre daha kalınlaştığı hipertrofik kardiyomiyopati, kalbin daha katı olup diastol esnasında efektif olarak dolamadığı restriktif kardiyomiyopati.

Tarihsel olarak karaciğer sirozunun hiperdinamik bir sirkülasyona yol açtığı yaklaşık olarak 50 yıl önce ortaya konulmuştur. Sirotik hastalarda dinlenme halinde taşikardi, periferlerde sıcaklık ve genişlemiş nabız basıncı izlenmiştir; ancak bu bulgular etanol kullanımının dolaşımdaki etkileri olarak değerlendirilmiştir. 1980’lerin sonlarından itibaren karaciğer transplantasyonun sonrasında kalp yetmezliğine bağlı beklenmedik ölümler rapor edilmiştir (3, 28).

Siroz hastalarında görülen hiperdinamik sirkülasyon normal veya düşük arteriyel kan basıncıyla beraber azalmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. Kardiyak output venöz dönüş, kalp kontraktilesi ve kalp hızıyla birincil olarak tespit edilmektedir. Bu

mekanizmalar otonom sinir sistemi ile kontrol edilmektedir; ancak sirotik hastalarda bu fizyolojik mekanizmaların büyük bir çoğunluğu bozulmuştur (29, 30).

Kompanse durumda olan sirozun erken evrelerinde henüz hiperdinamik dolaşım belirgin hale gelmemiştir; ancak sirozun ilerlemesiyle birlikte sirozun ciddiyetinin hiperdinamik sirkülasyonla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ne var ki klinik pratikte durum daha karışık görünmekte olup henüz ilerlememiş sirozu bulunan hastalarda hiperdinamik dolaşım izlenmekle birlikte ciddi derecede sıvı retansiyonu bulunan hastalar görece olarak normal sirkülasyon ile prezente olabilirler (31-34).

Periferik arteriyel vazodilatasyon teorisine göre sistemik vasküler rezistans ile arteriyel volüm ve kan basıncında düşmeye neden olan splanknik arteriyoller vazodilatasyon meydana gelmektedir. Son yıllarda hiperdinamik dolaşım teorisini açıklayabilmek amacıyla dolaşımda bulunan vazodilatatör ajanlar hem klinik hem de deneysel olarak bir çok çalışmada destekleyici veri olarak göz önüne serilmişlerdir. Özellikle NO (nitrik oksit), ET (endotelin), CGRP (kalsitonin geni-ilşkili peptid), adrenomedullin, natriüretik peptidler ve TNF-alfa (tümör nekrozis faktör-alfa) araştırmacıların dikkatini çekmiştir (35).

Kompansatuar mekanizmaların aktivasyonu sayesinde arteriyel kan basıncı normal aralıkta tutulmaktadır. Sempatik sinir sisteminin baroreseptör ilişkili aktivasyonu sayesinde kardiyak output ve kalp hızı artırılmaktadır. Dolayısıyla çeşitli çalışmalarla sempatik sinir sistemi, RAAS, ET'nin aktivasyonu ve vazopressin salınımında artış ortaya konmuştur (31, 36).

Bütün bu bilgiler bir arada değerlendirildiğinde sirotik kardiyomiyopati; azalmış kardiyak kontraktilite ile birlikte sistolik, diastolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikleri içeren bir antitedir.

SİSTOLİK DİSFONKSİYON

Bin dokuz yüz seksenlerin ortalarından 1990'lı yılların başına kadar geçen zamanda çeşitli araştırmacılar non-alkolik sirozu olan sıçanlarda kardiyak kontraktilite rezervinde azalma göstermişlerdir. Caramelo ve ark. (3.) 1986 yılında karbontetraklorür kullanarak siroz oluşturdukları sıçanlarda salin infüzyonu uygulamış ve bu çalışmayla salin infüzyonu sonrasında sistemik periferik rezistansta %112 artmış saptamalarına rağmen kardiyak debide %50 azalma izlemişlerdir. Dolayısıyla sirotik hastalarda bozulan kardiyak kontraktilitenin etanol maruziyetinden ziyade sirotik durumla ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Daha sonraki yıllarda ise çeşitli sayıda deneysel ve klinik çalışma ile bu bilginin geçerliliği ortaya konulmuştur.

Siroz hastalığının yapıtaşı patogenezi splanknik arteriyel vazodilatasyon ve sistemik vasküler rezistansta azalma görülmesine rağmen kardiyak basınçlar genellikle normal saptanmaktadır. Bu durumda ard yük azalmasının sistolik fonksiyonu koruması yol açmaktadır. Sirotik hastalarda yüksek kardiyak debi olmasına rağmen sistolik disfonksiyon sirotik kardiyomiyopatinin tanımı içinde yer almaktadır ve yeterli arteriyel kan basıncı ile kardiyak debi meydana getirmesine rağmen kalbin ihtiyaçlarının karşılanamaması ile ilişkilidir. Bu durum fiziksel egzersiz esnasında sol ventrikül basıncı, LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), kalp hızının artması ile açığa çıkarılmıştır. Diğer taraftan sadece egzersiz esnasında değil, valsava manevrası, yemek yeme, buzla cilt stimülasyonu gibi fizyolojik olarak stress ortaya çıkaran koşullarda da LVEF ve kalp hızında azalma çeşitli araştırmalarda göz önüne serilmiştir. Benzer biçimde anjiotensin 2, telipressin gibi vazokonstriktör ajanların uygulaması da sirotik hastalarda sistemik vasküler direnç artımı sayesinde sol ventriküler ard yükte artma meydana getirerek sol ventriküler disfonksiyonunu maskeleyebilir (37).

Bütün bunların hepsi bir arada düşünüldüğünde sistolik fonksiyonun sodyum ve tuz retansiyonu, asit formasyonu gibi komplikasyonlar üzerine etkisinin olabileceği ve renal disfonksiyon gelişimi ile prognoz üzerine tesir edebileceği düşünülmektedir (38).

DIYASTOLİK DİSFONKSİYON

Diyastolde ventrikül dolumunun hızlı erken diyastolik ve geç diyastolik olmak üzere iki adet fazı bulunmaktadır. Geç faz, ventrikül sertliğine ve sol atriyum kontraktibilitesine bağlıdır. Erken faz ise; gevşeme hızı, elastik ventriküler düzelleme, atriyoventriküler basınç gradyenti, atriyumun ve ventrikülün pasif özelliklerine bağlıdır. Diyastol disfonksiyonu ekstrasellüler matriks ve miyokardiyal kitlede meydana gelen artış nedeniyle miyokardın elastik özelliğinin kaybolması ve bunun sonucunda ventrikül katılığının meydana gelmesine bağlıdır. Dolayısıyla bu mekanizmaların sonucunda her diyastol volümünde artmış diyastolik basınç ve azalmış ventriküler kompliyans meydana gelmektedir (34, 39).

Diyastolik disfonksiyon prezente olduğunda anormal transmitral akım paterni ve ventriküler dolumun gecikmiş evresine, artmış atriyal iştirak ile karakterizedir. Bu durum en iyi şekilde azalmış E (erken) dalgasının A (atrial) dalgasına oranıyla ortaya konmaktadır. Diyastolik disfonksiyonu gösteren öteki parametreler; uzamış izohacim relaksasyon zamanı ve artmış deselerasyon zamanını kapsamaktadır (28, 35).

Pozzi ve ark (3.) 2 boyutlu ekokardiyografi ile yaptıkları çalışmada tens asidi bulunan sirotik hastalarda E/A oranının önemli ölçüde azaldığı ve deselerasyon zamanının dikkate

değer ölçüde uzadığını göstermiştir. Asit sıvısının parasentez yoluyla ani bir şekilde azaltıldığı durumlarda E/A oranının arttığı gözlemlenmiştir. Ne var ki bu durumda saptanan E/A oranı asidi olmayan sirotik hastalarda bulunan değerlere benzer olup yine de sağlıklı kontrollerine göre anormaldir.

Finucci ve ark. (3.) 42 adet Child-Pugh sınıfı B ve C olan siroz hastasında atım hacmi, sol atriyal hacmi, sol ventrikül diyastol sonu hacminde artış ve E/A oranında azalma rapor etmişlerdir. Wong ve arkadaşları, 39 adet asidi olan ve olmayan sirotik hastada interventriküler septal ve posterior duvarda kalınlık artışı ile birlikte sol atriyum çapında artış saptanmıştır. Doku doppler görüntüleme yöntemiyle belirlendiği üzere diyastolik disfonksiyon ile dolaşımsal disfonksiyon arasında asit gelişimi, hepatorenal sendrom gelişimi ve hayatta kalma ile bir ilişki olduğu gözükmemektedir .

Renin anjiotensin aldesteron sistemi aktivasyonunun volüm regülasyonu ve kompliyansına katkı sağlayarak; asidi bulunan veya asidi olmayan siroz hastalarında diyastolik disfonksiyon ile ilişkisinin bulunduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak özellikle ilerlemiş sirozu, geniş hacimli asidi hepatorenal sendromu gelişme öyküsü bulunan hastalarda diyastolik fonksiyonun bozulduğu ve bunun da yaşamı sürdürmeye etki ettiği yönünde kanıtlar mevcuttur (39-41).

ELEKTROFİZYOLOJİK ANORMALLİKLER

Sirozda görülen elektrofizyolojik anormallikler plazma membran değişiklikleri, beta-adrenoreseptör ve postreseptör yolağı defektleri, jeneralize iyon kanal disfonksiyonlarının kombinasyonu neticesinde gerçekleşmektedir. Yukarıda bahsedilen; membran akışkanlığı ve beta-adrenoreseptör sinyal yolağındaki değişiklikler siroz hastalarında elektriksel eksitasyonda gecikmeye sebep olabilirler. Bu durumun sonucunda da bozulmuş elektromekanik çiftleşme gözlemlenebilir. Sirotik hastalarda çeşitli sayıda iyon kanalı defektinin kardiyomiyositlerin aksiyon potansiyelini uzatarak ventrikül sistolinde genişlemeye sebep olduğu ve bu sayede QT intervalinde uzamayla ilişkisinin olduğu gözlemlenmiştir (4,7,8).

Sirotik hastalarda egzersiz, ilaç infüzyonu veya postural değişiklik gibi uygun stimülasyon sonrasında kalp hızını veya LVEF'ını artırmada körelmiş yanıt görülmektedir. Literatürde kalbin bu durumlara taşikardi yanıtını göstermemesi kronotropik uyarıya yanıtsızlık olarak değerlendirilmiştir (42).

Sirozda elektriksel ve mekanik sistol esnasındaki disenkronizasyon sistolik süre intervali veya aortik basınç eğrisi ve EKG (Elektrokardiyografi) izleminin simultane olarak değerlendirilmesiyle anlaşılmıştır. Bu anormalliğin potansiyel olarak klinikle ilişkisi açık

olarak bir noktada toplanmamışsa da büyük ihtimalle reseptör ve post reseptör defektleriyle sürdürülmektedir.

Sonuç olarak siroz hastalarında düzeltilmiş QT intervalinde uzama, kronotropik uyarıya yanıtsızlık ve sistol esnasındaki disenkronizasyon gibi 3 değişik mekanizmayla elektrofizyolojik değişiklikler gözlemlenmektedir.

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi; sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemi gibi üç ana bölümden oluşmakla birlikte istemsiz ve bilinç altı olarak iç organların, düz kasların ve sekretuar glandların kontrolünden sorumludur. Bu sistem ile arteriyel basınç, mesane boşalması, terleme, gastrointestinal motilite, vücut ısı ve bir çok aktivite kontrol edilmektedir. Otonom sinir sistemi çeşitli organları içerdiğinden otonom sinir sistemindeki disfonksiyonlar çeşit çeşit ve multipl bozukluklarda görülebilmekte ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler doğurabilmektedir. Otonom sinir sistemindeki hedef organlar hem sempatik hem de parasempatik (vagal) sinir sisteminden innerve edilirler bu sayede biri diğerine yönelik karşı stimülasyona sebep olabilir. Vagal stimülasyonun kalp hızını yavaşlatmasına rağmen sempatik sinir sisteminin kalp hızını artırması bu konudaki güzel bir örnektir. Otonom disfonksiyonun klinik belirtileri; ortostatik hipotansiyon, gastrik belirtiler, barsak bozuklukları, terlemede azalma veya artma, mesane disfonksiyonu, impotans ve kardiyovasküler otonomik reflekslerdeki bozukluklar nedeniyle gerçekleşen kardiyovasküler bozuklukları içermektedir (5, 6, 43).

SİROZDA OTONOM NÖROPATİ

Yüksek miktarda alkol kullanımının özellikle vagal sistemde tahribat yaparak otonomik disfonksiyon meydana getirdiği bilinmektedir. Etanole bağlı kronik karaciğer hastalarında jeneralize periferik ve otonomik nöropati tanımlanmış olup etanolün direkt toksik etkileri olduğu gibi aynı zamanda nutrisyonel bozuklukların ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarla etanole bağlı olan ve olmayan kronik karaciğer parankim hastalarında benzer prevalansta otonom nöropatinin varlığı bildirilmiştir (43,44).

Siroz hastalarındaki otonom disfonksiyon anormal sirkulatuar regülasyon ile prezente olur. Bu durumdaki otonom disfonksiyonun gelişimine çeşitli faktörlerin katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu faktörlerin arasındaki etanol kullanımı, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, E vitamini bozukluğu, immunolojik yollar ve toksik metabolitlerin

retansiyonu sinirleri etkilemektedir. Siroz hastalarında aktive olduğu düşünölen anjiotensin-2 üretimi ile vagal fonksiyonun bozulabileceğı bildirilmektedir. Sempatik sinir sistemi ise zayıf nörotransmitterlerin üretimi ile reseptör veya post reseptör defektiyle inhibe edilmektedir. Bunun yanında siroz hastalarında üretimi artan endotelyal NO (nitrik oksit) salınımının nöradrenaline vasküler yanıtsızlıktan sorumlu olduğu düşünölmektedir (5,6,43).

Bununla beraber karaciğer sirozlularında görölen otonom disfonksiyonun önemi, özellikle klinikle ilintisi tam olarak bilinmemekte ve klinik pratikte bu konunun üzerinde durulmamaktadır. Aynı zamanda otonom disfonksiyonda görölen hipotansiyon, bozulmuş barsak motilitesi gibi semptomları tedavi etmek güçtür ve sirotik hastalarda sıkça kullanılan beta bloker ve laktuloz gibi medikasyonlarla ilişkilendirilmektedir.

OTONOM NÖROPATİ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

Parasempatik Disfonksiyonu Gösteren Testler

Klinik olarak otonom nöropatinin önemi anlaşıldıkça; otonom nöropatinin ortaya konulabilmesi için gerekli olan objektif ve basit testlerin tanınırlığı artmıştır. Bu testler genel anlamda kardiyovasküler refleksler üzerine dayandırılmış testlerden oluşmaktadır. Bu testler ile otonom sinir sistemi üzerinde oluşın hasarın yansıtılması amaçlamaktadır.

Tablo 4: Otonom nöropati testlerinin değeriendirilmesi

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

KB: Kan Basıncı.

Sonuçlara göre hastalar dört gruba ayrılabilir:

1- Normal

2- Erken parasempatik hasar: Üç testten biri anormal

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

4- Kombine sempatik ve parasempatik hasar: Kesin parasempatik hasara ek olarak bir ya da iki sempatik test anormal

Valsalva Manevrasına Karşı Kalp Atışı Yanıtı

Valsalva manevrası bireyin glottisi kapalı iken ekspirasyuma zorlanması esasına dayanmakta olup sol ventrikül fonksiyonlarının, kardiyak üfürümlerin, otonom nöropatinin ayırım değerlendirilmesinde kullanılan bir yardımcı tanı yöntemidir. İdeal olarak test özel olarak hazırlanmış 40 mmHg basınçlı civalı bir manometreye hastanın 10-15 saniyeboyunca üflemesiyle yapılır. Bu esnada elektrokardiyogram (EKG) ile devamlı olarak kayıt tutulur. Test bir dakika ara ile 3 kez tekrarlanır. Normalde valsalva manverası uygulandığında, hasta ıkınma yaptığından kan basıncında düşme ve kalp atışında yükselme gözlenir. Kan basıncı yükselmesi kaybolduktan sonra kalp hızı yavaşlar. Otonom nöropatisi bulunan hastalarda ise kan basıncı ıkınma periyodundayken yavaş yavaş azalır ve hasta rahatlayınca da yavaşça normale gelir. Bu hastalarda kan basıncı yükkelmesindeki artış aşırı olmaz ve kalp hızında bir değişiklik gözlenmez. Sonuç ‘Valsalva Oranı’ olarak ifade edilir ve manevra sonrası en uzun R-R aralığının manevra esnasındaki en kısa R-R aralığına oranıdır. Üç testin ortalaması alınarak sonuç bulunur.

Derin Nefes Esnasındaki Kalp Atım Hızı Yanıtı

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

Ayağa Kalkmaya Ani Kalp Hızı Cevabı

Ani olarak ayağa kalma esnasında kalp hızı cevabı iki şekilde gözlenir. Kişi ani olarak ayağa kalktığında yaklaşık olarak 15. atım esnasında kalp hızında ani ve hızlı bir artış gözlenir. Daha sonrasında ise yaklaşık olarak 30. atım civarında kalp hızında rölatif olarak bir

azalma meydana gelir. Otonom nöropati varlığında ise bu yanıtlar kısmen izlenir ve hemen hemen hiç değişiklik ortaya çıkmaz. Test şu şekilde uygulanır; hasta oturur durumda bir EKG ile kayıt altına alınırken ani olarak ayağa kaldırılır ve bu esnada EKG cihazı ile kayıt alınmaya devam edilir. 15. atım esnasındaki en kısa R-R aralığı ile 30. atım civarındaki en uzun R-R aralığı işaretlenerek bir cetvel yardımıyla ölçülür. Daha sonrasında ise birbirlerine oranlanır.

SEMPATİK DİSFONKSİYONU GÖSTEREN TESTLER

Ayağa Kalkmaya Kan Basıncı Yanıtı

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

Avuç Sıkma Kan Basıncı Yanıtı

Hasta yumruğunu sıkıldığında kan basıncındaki keskin yükselmenin nedeni değişmemiş periferik vasküler direnç ile kalp hızına bağımlı kardiyak outputtaki artıştır. Bunu saptamak için el sıkma dinamometresi kullanılır. Arteriyel kan basıncının hastanın maksimal konsantrasyonun %30'u civarında dinamometreyi sıkması öncesi ve sonrasında birer dakika arayla üç defa ölçümü yapılır. Sonuç, el sıkma öncesinde ölçülen diyastolik kan basıncı ortalamasıyla el sıkılıykenki en yüksek diyastolik basınç arasındaki farktır.

SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Sağlığa bağlı yaşam kalitesi, bir kişinin fiziksel durumunun psikososyal fonksiyonları üzerine olan etkilerini değerlendirir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi birçok faktörü içine alan geniş bir kavramdır. Sağlıkla ilgili iyilik halinin ölçülebilmesi için yaşam kalitesi değerlendirilmekte ve bu konu özellikler son yıllarda artan bir hızla araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, sağlığın bireylerin fonksiyonlarını yerine getirmesindeki yeteneklerini ve bireylerin yaşamlarında algıladıkları fiziksel, mental ve sosyal

alanı ifade etmektedir. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ölçütleri sağlık programları, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve ekonomik değerlendirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (45).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirebilmek amacıyla WHOQOL (Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği), SF- 36 (36 maddelik kısa form) gibi çeşitli sayıda ölçek geliştirilmiştir. Bunların yanında hastalığa spesifik yaşam kalitesi ölçekleri de bulunmaktadır. CLDQ (Kronik karaciğer hastalığı soru formu), LDQOL (Karaciğer hastalığı yaşam kalitesi) kronik karaciğer hastalığına spesifik olanlardır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede en çok kabul gören, en çok uygulanan ölçek SF- 36 olup çok sayıda hastalıkta, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirebilmek amacıyla kullanılmıştır. Bu anket formu fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu olarak iki ana başlık altında hastaların yaşam kalitesini ölçmeyi planlamaktadır. Fiziksel sağlık durumu başlığı altında fiziksel fonksiyon, fiziki rol, ağrı ve genel sağlık durumunun anket sorularıyla değerlendirilmesi; mental sağlık durumu başlığı altında ise canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve ruhsal sağlık değerlendirilmesi planlanmaktadır (46).

SİROZDA SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİ

Günümüzde sirotik hastalarda prognoz çeşitli sayıdaki efektif girişimlerin gelişmesiyle iyileşme göstermektedir. Bu iyileşmeler siroz ve sirozun komplikasyonları olan asit, SBP, varis kanaması, heparorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomunun yönetiminde gözlemlenmektedir. Kompanse sirozu bulunan hastalarda medyan hayatta kalma süresi 12 yılı bulmaktadır. Bu durumda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin önemi günden güne artış göstermektedir. Sirotik hastalarda tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalar, sonlanım noktası olarak genelde mortalite oranları, biyokimyasal testler veya komplikasyonların insidansını içermektedir; fakat bunlar hastaların değerini içermezler. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise en az hastaya uygulanan tedavi kadar önemi bulunan emosyonel, fiziksel durumun, hayat tarzının tedaviden ve hastanın mevcut durumda içinde bulunduğu koşullardan ne ölçüde iyi veya kötü oranda etkilendiğini ortaya koymaktadır (47).

İlerlemiş sirozu bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde ki bozulmaya yol açabilecek faktörlerin değerlendirilebilmesi, tedavilerin hedefinin net bir şekilde tespit edilmesini gerektirir. Sirotik hastalarda kullanılmakta olan tedavilerin çoğu hastalığın uzun dönem seyrinden ziyade spesifik semptomların iyileştirilmesini hedef almaktadır. Bu durumda tedaviyi ve klinik durumu değerlendirmenin en iyi metodu sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçekleridir (9,47,48).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kronik karaciğer parankim hastalığında istikrarlı bir şekilde sağlıkla ilgili yaşam kalitesi önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Sirozu olan ve henüz siroza ilerlemiş karaciğer hastalıkları değerlendirildiğinde sirotik hastalarda yaşam kalitesi daha da azalmış olarak bulunmuştur. Literatürde kronik karaciğer hastalığında yaşam kalitesi üzerine etkileri olan faktörler incelendiğinde; hepatik ensefalopati, hiponatremi gibi durumların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu durumda sirotik hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesine etki eden faktörleri global olarak değerlendirmekten ziyade sistematik olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesine katkısı bulunan faktörlerin her birinin ayrı olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır (47,49,50).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.06.2013 tarihinde onay verildi (Ek 1). TÜBAP proje no 2013- 114 ile çalışma desteklendi (Ek 2). Çalışmaya dahil edilen her hastaya çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını belgeleyen “ Bilgilendirilmiş Olur Formu ” (Ek 3) imzalatıldı.

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

Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'mızca yapılan power analizine göre 100 adet hastanın çalışmaya dahil edilmesi kararlaştırıldı. Hastaların diyastolik fonksiyonu göstermesi amacıyla sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu volümü, sol ventrikül sistol sonu volümü, sol atrium volümü, sağ atrium basıncı, erken diastolik/atrial dolum oranı (E/A), median pulmoner arter basıncı, sistolik fonksiyonu belirlemek amacıyla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçülmesi amaçlanmıştır. Hastalarasakin bir odada kalibrasyonu yapılmış Nihon Kohden 6453 model 12 derivasyonlu EKG çekilerek düzeltilmiş QT mesafesi hesaplandı. Yaşam kalitesi açısından 36 maddelik kısa ölçek formu hastalar tarafından cevaplandı (Ek 4). Bu ölçek formu fiziksel sağlık durumu

ve mental sağlık durumu olarak iki ana başlık altında hastaların yaşam kalitesini ölçmeyi planlanmaktadır. Fiziksel sağlık durumu başlığı altında fiziksel fonksiyon, fiziki rol, ağrı ve genel sağlık durumunun anket sorularıyla değerlendirilmesi; mental sağlık durumu başlığı altında ise yaşamsallık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental durumun değerlendirilmesi planlanmaktadır. Bunların yanında hastaların otonom disfonksiyonunu gösterebilmek amacıyla Ewing ve Clarke tarafından standardize edilmiş postural değerliklik, derin nefes alma, valsava manevrası sırasında kan basıncı değerlikliği ve kalp hızının nicel ölümü uygulandı. Testlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde, yukarıda anlatıldığı gibi; normal sonuç dışında; 3 tane parasempatik fonksiyon testinden birinin anormalliği erken parasempatik hasar; parasempatik fonksiyon testlerinden en az ikisinin anormalliği kesin parasempatik hasar ve anormal parasempatik test sonuçlarının yanına sempatik test anormalliğinin eklenmesi ise kombine parasempatik ve sempatik hasar varlığının göstergesi olarak kabul edildi. Siroz hastası olup arteriyel hipertansiyonu (diastolik kan basıncı > 90 mmHg ve/veya sistolik kan basıncı > 140 mmHg), konjestif kalp yetmezliği, iskemik valvüler veya başka etyolojilere bağlı olarak kronik kalp hastalığı veya insülin bağımlı diabetes mellitusu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

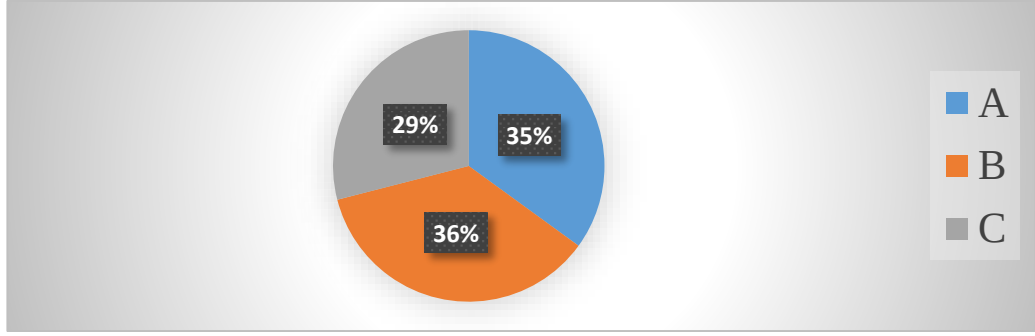
Çalışmamızda %80 g, effect size 0.5, α 0.05 alınarak G-Power© 3.0.10 PC software (Fraz Faul, Universtat Kiel, Almanya) programıyla örneklem büyüklüğü 100 hasta olarak belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-median-maksimum) olarak verildi.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

BULGULAR

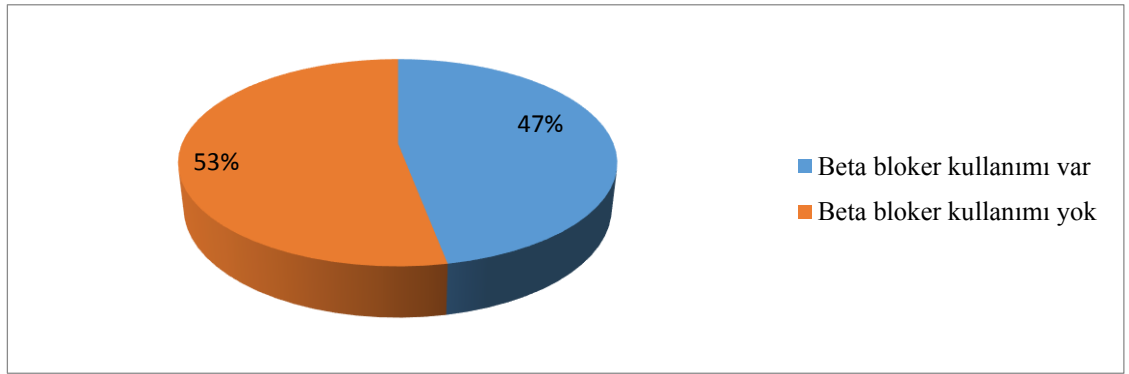
Çalışmamıza 25'i kadın 75 'i erkek toplam 100 adet karaciğer sirozu tanısı bulununan hasta dahil edildi. Hastalarımızın etyolojisi değerlendirildiğinde 46 hastada hepatit B'ye, 22 hastada etanol kullanımına, 15 hastada kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığına, 5 hastada Hepatit C'ye , 3 hastada otoimmün hepatite , 2 hastada primer bilier siroza, 2 hastada primer sklerozan kolanjite, 2 hastada Budd-Chiari sendromuna bağlı karaciğer sirozu olduğu görüldü. Child sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise 35 hasta Child A , 36 hasta Child B, 29 hasta ise Child C olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5:Çalışmaya alınan hastaların etyolojik özellikleri

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

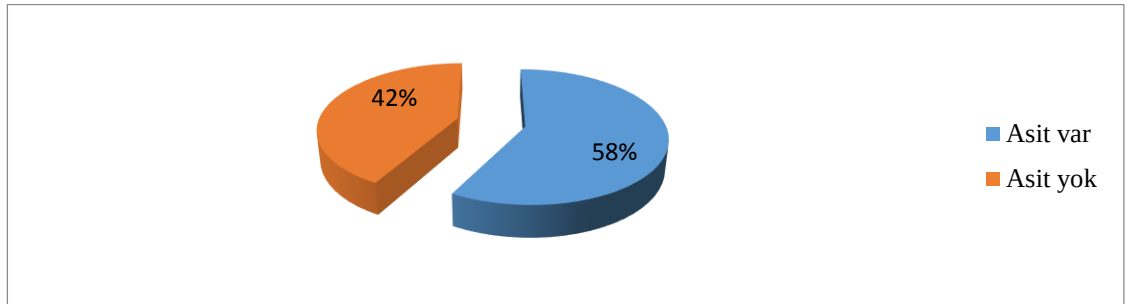


Şekil 1. Hastaların child sınıflamasına göre dağılımı



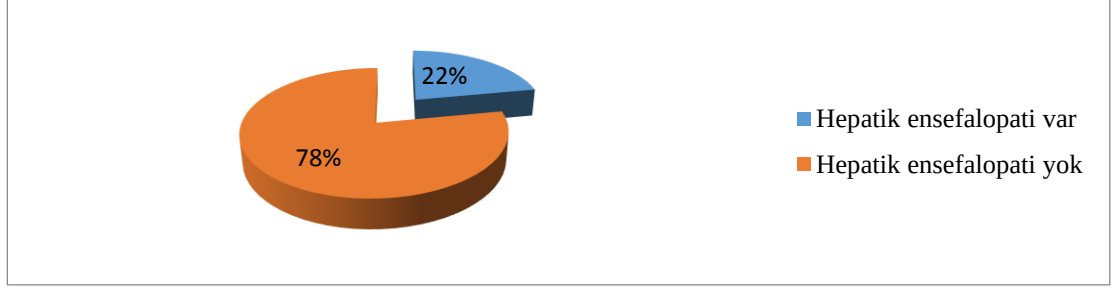
Şekil 2. Hastaların beta bloker kullanımına göre dağılımı

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



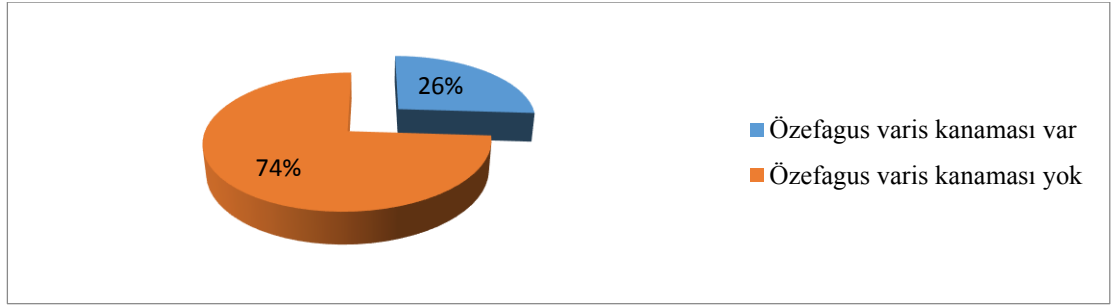
Şekil 3. Hastaların eşlik eden asit varlığına göre dağılımı

Hastalarımızın % 42'sinde asit mevcuttu. 58 hastamızda ise asit saptanmadı (Şekil 3).



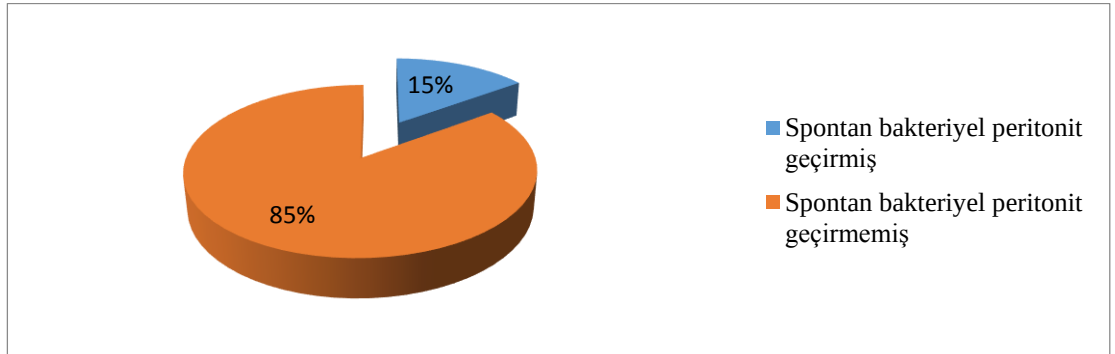
Şekil 4. Hastaların hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsüne göre dağılımı

Hastalarımızın % 22 en az bir kez hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsüne sahipti (Şekil 4).



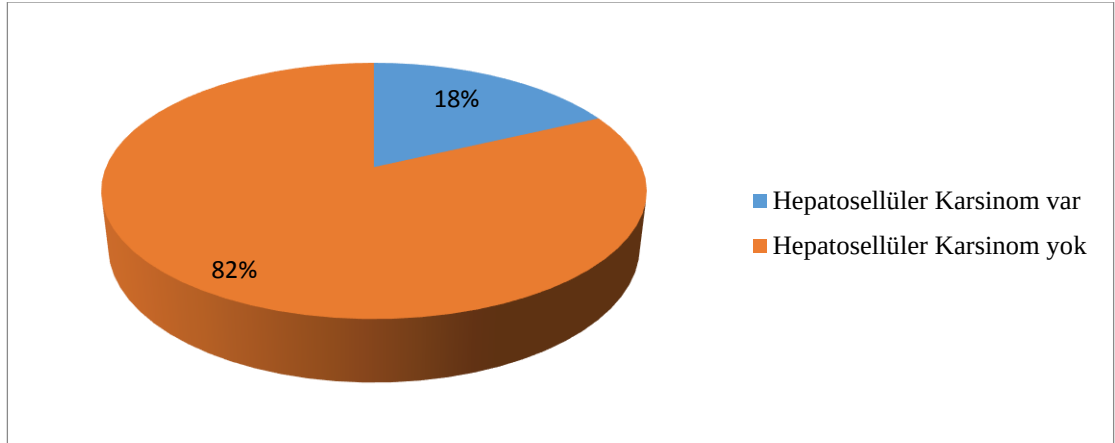
Şekil 5. Hastaların özofagus varis kanaması geçirme öyküsüne göre dağılımı

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



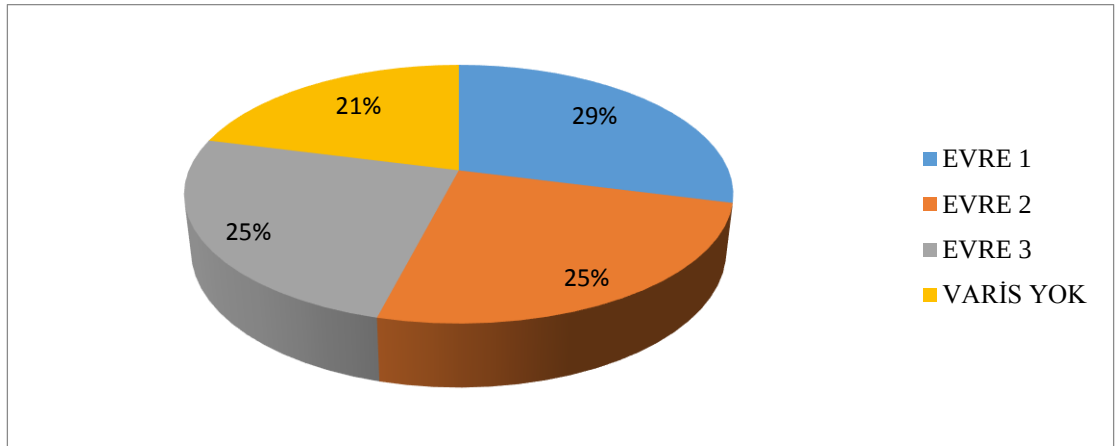
Şekil 6. Hastaların spontan bakteriyel peritonit geçirme öyküsüne göre dağılımı

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



Şekil 7. Hastaların hepatosellüler karsinom varlığına göre dağılımı

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



Şekil 8. Hastaların endoskopi sonucuna göre dağılımı

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

Tablo 6. Hastaların yaşı, laboratuvar değerleri, MELD ve Child puanı ile düzeltilmiş Qt mesafesi

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma (Min.-Med.-Maks.)
Yaş	59,39 ± 10,16 (24-60-84)
Child puan	8,22 ± 2,44 (5-7-14)
MELD puan	14,28 ± 5,46 (7-13-34)
QTc (msn)	408,04 ± 19,01 (369-408-467)
Hemoglobin (gr/dl)	11,46 ± 2,06 (7,6-11,25-15,8)
Lökosit (mm³)	5585 ± 2697 (1680-5230-15800)
Nötrofil (mm³)	3482 ± 2146 (985-37075-13600)
Trombosit (mm³)	120652 ± 54418 (14300-109500-334000)
Protrombin zamanı (sn)	17,89 ± 3,56 (12,6-17-34)
INR	1,52 ± 0,38 (1-1,41-2,82)
Albumin (gr/dl)	3,11 ± 0,57 (2-3,11-4,20)
Üre (mg/dl)	38,60 ± 24,42 (9-32,55-147,70)
Kreatinin (mg/gl)	0,94 ± 0,68 (0,25-0,80-6,34)
ALT (U/L)	42,27 ± 52,51 (6-26-422)
AST (U/L)	55,26 ± 47,97 (8-43-348)
LDH (U/L)	245,50 ± 99,15 (101-214,50-599)
Total bilirubin (mg/dl)	2,49 ± 2,84 (0,30-2,49-17,30)
Direkt bilirubin (mg /dl)	1,32 ± 1,95 (0,10-0,70-13,80)

MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli, **QTc:** Düzeltilmiş QT mesafesi, **INR:** Uluslararası normalleştirilmiş oran, **ALT:** Alanin aminotransferanz, **AST:** Aspartat aminotransferanz, **LDH:** Laktat Dehidrogenaz.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 24 ile 84 arasında olmakla birlikte ortalama ve standart sapması 59.39 ± 10.16 olarak saptanmıştır. Child-pugh puanları ise 5 ile 14 arasında değişmekte olup 8.22 ± 2.44 ortalama ve standart sapmaya sahiptir. MELD puanları değerlendirildiğinde ise 7 ile 34 arasında bulunmakla birlikte ortalama ve standart sapması 14.28 ± 5.46 olarak bulunmuştur. Hastaların düzeltilmiş QT mesafesi 369 ile 467 arasında değişirken ortalama ve standart sapması 408,04 ± 19,01 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 7. Hastaların otonom disfonksiyon testlerinin sonuçlarına göre dağılımı

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

Hastalar otonom disfonksiyonu gösteren testlere göre değerlendirildiğinde; 52 hastada otonom disfonksiyon saptandı. 48 hasta normal olarak saptanırken, 21 hastada erken parasempatik hasar, 17 hastada kesin parasempatik hasar izlenmekteydi. 14 hastamızda ise kombine sempatik ve parasempatik hasar mevcuttu (Tablo 7-8).

Tablo 8. Hastaların otonom disfonksiyonu gösteren testlere göre dağılımı

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

Tablo 9. Hastaların cinsiyetine göre otonom disfonksiyon varlığı

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

Hastaların cinsiyete göre otonom disfonksiyon varlığı değerlendirildiğinde otonom disfonksiyonu olan 52 hastanın 42'si erkek olup; 10 'u ise kadındı. Cinsiyet ile otonom disfonksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 10. Otonom disfonksiyon varlığının etyolojilere göre dağılımı

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

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

Otonom disfonksiyon varlığının hastaların etyolojilerine göre dağılımına bakıldığında Hepatit B virusüne bağlı karaciğer hastalığı olan 44 hastanın 19'unda otonom disfonksiyon saptandı. Etyolojisinde ise etanolün olduğu 22 hastanın ise 13'ünde otonom difonksiyon saptandı. Kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı olan 17 hastanın ise 11'inde otonom disfonksiyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların ekokardiyografik parametreleri

Ekokardiyografik Parametreleri	Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Min.-Med.-Maks.)
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	48,74 $\pm$ 6,67 (33-49-88)
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	28,53 $\pm$ 5,82 (17-28-38)
Sol ventrikül diyastolik volüm (ml)	105,44 $\pm$ 29,74 (38-108-206)
Sol ventrikül sistolik volüm (ml)	40,71 $\pm$ 14,17 (12-40-84)
E/A	1,05 $\pm$ 0,35 (0,26-0,98-2,80)
Median pulmoner arter basıncı (mm Hg)	17,24 $\pm$ 6,59 (5-15-40)
Sağ atriyum basıncı (mm Hg)	9,25 $\pm$ 3,01 (5-9-25)
Sol atriyal volüm (ml)	38,52 $\pm$ 14,04 (10-37,75-86)
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63,04 $\pm$ 7,04 (45-63-81)

Çalışmamızdaki hastaların ekokardiyografik parametreleri değerlendirildiğinde sol ventrikül diyastol sonu çapı 48,74 $\pm$ 6.67, sol ventrikül sistol sonu çapı 28,53 $\pm$ 5,82 mm olarak saptandı. Sol ventrikül diyastolik volümü 105,44 $\pm$ 29,74 ml, sol ventrikül sistolik volümü 40,71 $\pm$ 14,17 ml olarak saptandı. E/A oranı ise 1,05 $\pm$ 0,35'ti. Hastalarımızın median pulmoner arter basınçları 5 ile 40 arasında değişirken ortalama olarak 17,24 $\pm$ 6.59'du. Sağ atriyum basınçları ise 9,25 $\pm$ 3,01'di. Sol atriyum volümü ise 38,52 $\pm$ 14,04 olarak saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu ise 63,04 $\pm$ 7,04 olarak hesaplandı (Tablo 11).

Tablo 12. Hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği skorları

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

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

puanları 0 ile 100 arasında değişmekle birlikte $63,59 \pm 24,26$ ortalama ve standart sapmaya sahipti. Genel sağlık durumu puanları $43,80 \pm 13,41$ ortalama ve standart sapmaya sahip olmakla birlikte 20 ile 85 arasında değişmekteydi. Canlılık alt grubunda ise yaşam kalitesi ölçeği puanları 0 ile 85 arasında değişirken $44,48 \pm 19,64$ ortalama ve standart sapmaya sahipti. Sosyal fonksiyon alt grubu puanları ise $59,32 \pm 29,86$ ortalama ve standart sapmaya sahipken 0 ile 100 arasında değişmekteydi. Emosyonel rol puanları 0 ile 100 arasında saptanırken ortalama ve standart sapması $30,99 \pm 35,21$ olarak saptandı. Ruhsal sağlık puanlarının ise ortalama ve standart sapması ise $55,55 \pm 16,42$ olmakla birlikte en düşük 8 en yüksek 100 puan olarak gözlemlenmekteydi. Fiziksel sağlık durumu puanı $47,53 \pm 20,01$ ortalama ve standart sapmaya sahipken mental sağlık durumu puanları ise $47,58 \pm 19,44$ ortalama ve standart sapmaya sahipti (Tablo 12).

Tablo 13. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının beta bloker kullanımına göre dağılımı

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

Bağımsız gruplarda t testi, $p < 0.05$.

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p < 0.05$

Hastaların SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarının beta bloker kullanımına göre dağılımı incelendiğinde beta bloker kullanan ve kullanmayanlar arasında genel sağlık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p < 0.05$), diğer yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 13).

Tablo 14: Hastaların yaşam kalitesi puanlarının spontan bakteriyel peritonit öyküsüne göre dağılımı

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

SBP: Spontan bakteriyel peritonit.

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

Hastaların SF 36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarına göre spontan bakteriyel peritonit geçirme öyküsüne göre değerlendirildiğinde; SBP öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık durumu, sosyal fonksiyon, fiziksel sağlık durum ve mental sağlık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Diğer yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 14).

Tablo 15. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının özofagus varis kanaması öyküsüne göre dağılımı

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

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

Hastaların SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarının özofagus varis kanaması öyküsü olma durumuna göre dağılımı incelendiğinde özofagus varis kanaması öyküsü olanlar ve olmayanlar arasında sadece genel sağlık durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunurken ($p < 0.05$), diğer yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 16. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının hepatik ensefalopati geçirme öyküsüne göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Hepati Ensefalopati Geçirme Öyküsü Olanlar (n=22)	Hepatik Ensefalopati Geçirme Öyküsü Olmayanlar (n=78)	p*
	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	36,14 $\pm$ 25,77 (0-35-90)	57,76 $\pm$ 23,18 (0-55-100)	0,000
Fiziksel Rol	14,77 $\pm$ 26,34 (0-0-100)	33,98 $\pm$ 36,03 (0-25-100)	0,016
Ağrı	48,52 $\pm$ 18,80 (0-51,25-77,50)	67,85 $\pm$ 24,04 (0-70-100)	0,001
Genel Sağlık Durumu	33,86 $\pm$ 8,44 (20-35-50)	46,60 $\pm$ 13,25 (20-45-85)	0,000
Canlılık	32,73 $\pm$ 17,30 (0-35-75)	47,80 $\pm$ 19,08 (0-50-85)	0,001
Sosyal Fonksiyon	40,91 $\pm$ 29,68 (0-50-100)	64,52 $\pm$ 23,74 (0-62,52-100)	0,001
Emosyonel Rol	15,14 $\pm$ 26,67 (0-0-100)	35,47 $\pm$ 36,17 (0-33,33-100)	0,010
Ruhsal sağlık	47,32 $\pm$ 14,53 (8-48-72)	57,87 $\pm$ 16,27 (16-58-100)	0,007
Fiziksel Sağlık Durumu	33,32 $\pm$ 15,45 (7,50-28,44-74,38)	51,55 $\pm$ 19,38 (6,25-45,94-91,25)	0,000
Mental Sağlık Durumu	34,02 $\pm$ 16,27 (5,25-31,56-66,13)	51,41 $\pm$ 18,62 (6-48,56-91,75)	0,000

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

Araştırmaya katılan hastalar hepatik ensefalopati geçirme öyküsüne göre SF-36 yaşam kalitesi ölçeğiyle değerlendirildiğinde ;hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastaların geçirmeyen hastalara göre tüm yaşam kalitesi ölçeği alt grubu puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi (Tablo 16).

Tablo 17. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının asit varlığına göre dağılımı

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

Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, p<0.05

Araştırmaya katılan hastalar asit varlığına göre SF-36 yaşam kalitesi ölçeğiyle değerlendirildiğinde; fiziksel fonksiyon, fiziki rol, ağrı, genel sağlık durumu, canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu alt ölçeklerinde yaşam kalitesi puanları asidi olan hastalarda daha düşük olarak bulundu ($p < 0.05$). Ruhsal sağlık yaşam kalitesi ölçeği alt grubunda asidi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 18. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının endoskopi sonuçlarına göre dağılımı

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

Kruskall Wallis Varyans Analizi, p< 0,05

SF- 36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarının endoskopi sonuçlarına göre dağılımlarının istatistiksel analizi uygulandığında; endoskopi sonuçlarında varis evresi arttıkça genel sağlık durumu alt ölçeği puanlarında azalma saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.05) (Tablo 18).

Tablo 19. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımı

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

Bağımsız gruplarda t testi, $p < 0.05$

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p < 0.05$

Hastaların SF-36 yaşam kalitesi alt ölçeği puanlarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımına bakıldığında; otonom disfonksiyonu olanlarda fiziksel fonksiyon, genel sağlık durumu, canlılık, sosyal fonksiyon, ruhsal sağlık, fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu alt ölçeklerinde yaşam kalitesi ölçeği puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 19).

Tablo 20. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının Child-Pugh gruplarına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Child A (n=35)	Child B (n=36)	Child C (n=29)	p*
	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	61,86 $\pm$ 22,27 (15-60-100)	58,47 $\pm$ 21,61 (20-52,50-100)	35,52 $\pm$ 24,98 (0-35-90)	0,000
Fiziksel Rol	43,57 $\pm$ 30,05 (0-50-100)	29,86 $\pm$ 33,71 (0-25-100)	12,93 $\pm$ 28,05 (0-0-100)	0,000
Ağrı	72,21 $\pm$ 21,77 (22,50-77,50-100)	66,60 $\pm$ 22,99 (32,50-68,75-100)	49,47 $\pm$ 23,13 (0-52,50-100)	0,001
Genel Sağlık Durumu	51 $\pm$ 13,22 (30-50-85)	44,44 $\pm$ 11,07 (25-45-65)	34,31 $\pm$ 10,58 (20-35-60)	0,000
Canlılık	50,66 $\pm$ 21,54 (0-50-85)	47,50 $\pm$ 15,92 (15-45-75)	32,28 $\pm$ 17,18 (0-35-70)	0,001
Sosyal Fonksiyon	70,07 $\pm$ 22,46 (25-75-100)	67,85 $\pm$ 21,81 (25-62,50-100)	35,78 $\pm$ 23,08 (0-37,50-75)	0,000
Emosyonel Rol	39,05 $\pm$ 36,59 (0-33,33-100)	37,03 $\pm$ 37,18 (0-33,33-100)	13,78 $\pm$ 24,42 (0-0-100)	0,004
Ruhsal sağlık	58,86 $\pm$ 16,99 (16-60-92)	57,92 $\pm$ 16,83 (8-58-100)	48,62 $\pm$ 13,39 (16-48-82)	0,013
Fiziksel Sağlık Durumu	57,16 $\pm$ 18,43 (21,88-54,38-91,25)	49,84 $\pm$ 17,54 (26,88-45-91,25)	33,06 $\pm$ 16,70 (6,25-29,38-75)	0,000
Mental Sağlık Durumu	54,66 $\pm$ 19,95 (10,25-56,59-91,75)	52,57 $\pm$ 16,15 (19,50-52,35-83)	32,86 $\pm$ 14,45 (5,25-34,08-66,13)	0,000

*: Kruskal Wallis Varyans Analizi, $p < 0,05$

Hastaların yaşam kalitesi ölçeği alt grupları Child-Pugh sınıflamasına göre karşılaştırıldığında; Child sınıflamasına göre Child sınıfı arttıkça bütün yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarında yaşam kalitesi puanlarının daha düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 20).

Tablo 21. Hastaların beta bloker kullanımına göre otonom disfonksiyon varlığı

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

*: Ki kare, $p < 0,05$.

Diyastolik disfonksiyonu olmayan 48 hastanın 21'inde beta bloker kullanımı mevcut iken 27'sinde beta bloker kullanımı öyküsü mevcut değildi. Otonom disfonksiyonu olan 52 hastanın ise 26'sında beta bloker kullanım öyküsü mevcut iken 26'sında beta bloker kullanım öyküsü yoktu. Hastaların beta bloker kullanımıyla otonom disfonksiyon varlığı arasındaki ilişki olup olmadığı amacıyla yapılan ki kare testinin sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 22. Hastaların Child sınıflamasına göre otonom disfonksiyon varlığı

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

*: Ki kare, $p < 0,05$.

Child-Pugh sınıflamasıyla otonom disfonksiyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ; Child sınıflamasıyla otonom disfonksiyon varlığı değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu .($p < 0.05$) (Tablo 20). Otonom disfonksiyon saptanmayan 48 hastanın Child-Pugh sınıflamasına bakıldığında 24 hasta Child A, 13 hasta Child B, 11 hastanın ise Child C sınıfında olduğu gözlemlenmiştir. Erken Parasempatik hasarı olan 21 hastanın 7'sinin Child A, 8'inin Child B, 6'sının Child C olduğu gözlemlenmiştir. Kesin parasempatik hasarı bulunan 17 hastanın 4'ü Child A , 7'si, Child B, 6'sı Child C ;kombine parasempatik ve sempatik hasarı bulunan 14 hastada ise Child A grubunda hasta bulunmazken ,Child B grubunda 8 ,Child C grubunda 6 hasta olduğu gözlenmiştir (Tablo 22).

Tablo 23. Hastaların Child puanlaması ve MELD skorlarının otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar durumuna göre dağılımı

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

MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli.

*: Kruskal Wallis Varyans Analizi, $p < 0,05$

Araştırmaya katılan hastaların Child ve MELD puanlarıyla otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 24. Hastaların beta bloker kullanımının otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik ve sempatik hasar durumuna göre dağılımı

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

*: Ki kare, p<0,05.

Beta bloker kullanımıyla otonom disfonksiyon göstergeleri olan parasempatik hasar ve sempatik hasar arasında ilişki olup olmadığını değerlendirebilmek amacıyla yapılan analiz neticesinde beta bloker kullanan hastalarda istatistiksel olarak otonom disfonksiyon göstergeleri anlamlı bir dağılım göstermemektedir (Tablo 24).

Tablo 25. Child puanlaması ve MELD skorlarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımı

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

MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli.

*: Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05.

Otonom disfonksiyonu olan hastalarda Child sınıflaması puanları ve MELD puanları daha yüksek olarak saptanmaktaydı. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Tablo 25).

Tablo 26. Hastaların yaşam kalitesi puanlarının diyastolik disfonksiyon varlığına göre dağılımı

Yaşam Kalitesi Kriterleri	Diyastolik Disfonksiyonu Olanlar (n=51)	Diyastolik Disfonksiyonu Olmayanlar (n=49)	p*
	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	
Fiziksel Fonksiyon	48,23 $\pm$ 28,07 (0-50-95)	57,96 $\pm$ 23,72 (0-55-100)	0,054
Fiziksel Rol	29,41 $\pm$ 33,06 (0-25-100)	30,10 $\pm$ 37,14 (0-25-100)	0,852*
Ağrı	59,90 $\pm$ 25,94 (0-57,50-100)	67,45 $\pm$ 22,01 (32,50-67,50-100)	0,120
Genel Sağlık Durumu	42,94 $\pm$ 14,32 (20-45-85)	44,69 $\pm$ 12,48 (25-45-75)	0,516
Canlılık	41,86 $\pm$ 22,49 (0-40-85)	47,20 $\pm$ 15,95 (8-45-80)	0,175
Sosyal Fonksiyon	53,97 $\pm$ 26,63 (0-50-100)	64,90 $\pm$ 26,23 (0-62,50-100)	0,088*
Emosyonel Rol	27,44 $\pm$ 34,44 (0-0-100)	34,69 $\pm$ 35,98 (0-33,33-100)	0,215*
Ruhsal sağlık	53,35 $\pm$ 17,93 (8-52-92)	57,84 $\pm$ 14,54 (28-56-100)	0,174
Fiziksel Sağlık Durumu	45,12 $\pm$ 21,14 (6,25-43,13-91,25)	50,05 $\pm$ 18,64 (17,50-45,63-91,25)	0,220
Mental Sağlık Durumu	44,18 $\pm$ 21,02 (5,25-42,75-88,75)	51,16 $\pm$ 17,16 (19,50-48,21-91,75)	0,072

Bağımsız gruplarda t testi, $p < 0.05$

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p < 0.05$

Hastaların yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarının otonom disfonksiyon varlığına göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak hiçbir yaşam kalitesi alt grubunda anlamlı fark saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 27. Hastaların Child sınıflamasına göre diyastolik disfonksiyon varlığı

	Diyastolik Disfonksiyon Var (n=51)		Diyastolik Disfonksiyon Yok (n=49)		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Child A	20	39,2	15	35	0,562
Child B	16	31,4	20	40,8	
Child C	15	29,4	14	28,6	
Toplam	51	100	49	100	

*: Ki kare, $p < 0,05$.

Hastaların Child sınıflaması ile diyastolik disfonksiyon varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak diyastolik disfonksiyon varlığı veya yokluğu ile Child sınıflaması arasında bir ilişki varlığı ortaya konulamadı (Tablo 27).

Tablo 28: Hastaların Child puanlaması ve MELD skorlamasına göre diyastolik disfonksiyon varlığı

	Diyastolik Disfonksiyon Var (n=51)	Diyastolik Disfonksiyon Yok (n=49)	p*
	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama $\pm$ SS (Min.-Med.-Maks.)	
Meld Puanı	14,65 $\pm$ 6,13 (7-13-34)	13,90 $\pm$ 4,70 (7-13-27)	0,812*
Child Puanı	8,20 $\pm$ 2,48 (5-7-13)	8,24 $\pm$ 2,42 (5-7-14)	0,921

Bağımsız gruplarda t testi, $p < 0,05$

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, $p < 0,05$

Hastaların Child sınıflması puanları ve MELD puanları ile diyastolik disfonksiyon varlığı veya yokluğu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olan herhangi bir ilişki ortaya konulamadı (Tablo 28).

Tablo 29. Hastaların cinsiyetine göre diyastolik disfonksiyon varlığı

	Diyastolik Disfonksiyon Yok (n=49)		Diyastolik Disfonksiyon Var (n=51)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	36	73,5	39	76,5	0,729
Kadın	13	26,5	12	23,5	
Toplam	49	100	51	100	

Diyastolik disfonksiyonu olmayan 49 hastanın 36'sı erkek olup 13'ü kadındı. Diyastolik disfonksiyonu olan 51 hastanın 39'u erkek 12'si kadındı. Cinsiyet ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,729$) (Tablo 29).

Tablo 30. Hastaların etyolojilerine göre diyastolik disfonksiyon varlığı

Etyoloji	Diyastolik Disfonksiyon Yok (n=49)		Diyastolik Disfonksiyon Var (n=51)	
	Sayı	%	Sayı	%
Hepatit B	16	32,7	28	54,9
Etanol	14	28,6	8	15,7
Hepatit C	1	2	5	9,8
Otoimmün	2	4,1	1	2
Wilson	2	4,1	0	0
Kriptojenik	10	20,4	7	13,7
PBS	1	2	1	2
PSK	1	2	1	2
Budd-Chiari	2	4,1	0	0
Toplam	49	49	51	51

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

Hastaların diyastolik disfonksiyon varlığının etyolojilerine göre dağılımına bakıldığında Hepatit B virusüne bağlı karaciğer hastalığı olan 44 hastanın 28’ünde otonom disfonksiyon görülmüşken, etyolojisinde etanolün olduğu 22 hastanın ise 8’inde otonom difonksiyon saptandı. Kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı olan 17 hastanın 8’inde otonom disfonksiyon vardı (Tablo 30).

Tablo 31. Hastaların diyastolik disfonksiyona göre otonom disfonksiyon varlığı

	Otonom Disfonksiyon Yok (n=48)		Otonom Disfonksiyon Var (n=52)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Diyastolik Disfonksiyon Var	20	41,7	31	59,6	0,073
Diyastolik Disfonksiyon Yok	28	58,3	21	40,4	
Toplam	48	100	52	100	

Otonom disfonksiyonu olmayan 48 hastanın 20’sinde diyastolik disfonksiyon saptanırken; 28 hastada ise diyastolik disfonksiyon yoktu. Otonom disfonksiyonu olan 52 hastanın ise 31’inde diyastolik disfonksiyon mevcut olup 21’inde yoktu. Otonom disfonksiyon varlığının diyastolik disfonksiyon ile ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,073) (Tablo 31).

Tablo 32. Hastaların asit durumuna göre diyastolik disfonksiyon varlığı

	Diyastolik Disfonksiyon Yok (n=49)		Diyastolik Disfonksiyon Var (n=51)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Asit var	26	53,1	32	62,7	0,327
Asit yok	23	46,9	19	37,3	
Toplam	49	100	51	100	

Diyastolik disfonksiyonu olmayan 49 hastanın 26’sında asit saptanırken 23’ünde asit yoktu. Diyastolik disfonksiyonu olan 51 hastanın 32’sinde asit varken 19’unda ise asit yoktu.

Diyastolik disfonksiyon varlığının asit ile ilişkisine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,327) (Tablo 32).

Tablo 33. Hastaların ekokardiyografik parametrelerinin, düzeltilmiş Qt mesafesinin, kalp atım hızının, kan basıncının ve yaşının diyastolik disfonksiyon varlığına göre dağılımı

Ekokardiyografi Parametreleri	Diyastolik Disfonksiyonu Olanlar (n=51)	Diyastolik Disfonksiyonu Olmayanlar (n=49)	p*
	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	Ortalama ± SS (Min.-Med.-Maks.)	
Sol Ventrikül Diastolik Çapı (mm)	48,00 ± 4,63 (33-49-56)	49,51 ± 8,27 (36-49-88)	0,260
Sol Ventrikül Sistolik Çapı (mm)	27,57 ± 5,60 (18-27-38)	29,52 ± 5,94 (17-31-38)	0,094
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volumü (ml)	93,96 ± 21,42 (38-92-130)	117,39 ± 32,58 (54-116-206)	0,000
Sol Ventrikül Sistol Sonu Volumü (ml)	36,63 ± 10,81 (12-36-61)	44,96 ± 16,01 (13-44-84)	0,003
Sağ Atrium Basıncı (mmHg)	8,96 ± 3,42 (5-9-25)	9,54 ± 2,53 (5-9-18)	0,067*
Sol Atrium Volumü (ml)	36,27 ± 10,79 (13,50-36-86)	40,87 ± 16,57 (10-39-84)	0,102
Median Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	16,75 ± 6,65 (10-15-40)	17,76 ± 6,57 (5-16-35)	0,197*
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	62,41 ± 6,17 (50-62-76)	63,69 ± 7,88 (45-63-81)	0,366
Düzeltilmiş QT Mesafesi (milisaniye)	408,92 ± 19,26 (369-408-467)	407,12 ± 18,09 (374-408-446)	0,639
Kalp Hızı (Atım/Dakika)	75,74 ± 9,42 (56-75-99)	73,96 ± 10,99 (53-72,50-104)	0,390
Yaş	62,08 ± 9,20 (44-63-84)	56,49 ± 10,44 (24-57-81)	0,005
Tansiyon Arteriyel Sistolik (mmHg)	110,78 ± 9,45 (90-110-130)	111,84 ± 12,11 (90-110-140)	0,628
Tansiyon Arteriyel Diyastolik (mmHg)	68,20 ± 6,00 (60-70-80)	68,57 ± 6,53 (60-70-80)	0,765

Bağımsız gruplarda t testi, p<0.05

*: Değişken normal dağılıma uymadığından bağımsız gruplarda nonparametrik t testi (Mann Whitney U) yapılmıştır, p<0.05

Hastalarımızın ekokardiyografik parametrelerinin diyastolik disfonksiyon varlığına göre dağılımına bakıldığında diyastolik disfonksiyon olanlarda olmayanlara göre sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu volumleri daha düşük olarak saptanmıştı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$) (Tablo 33).

Tablo 34. Hastaların SF-36 yaşam kalitesi fiziksel sağlık durumu alt gruplarıyla ekokardiyografi parametreleri Meld ve Child puanları arasındaki korelasyon değerlendirilmesi

	Fiziksel Fonksiyon		Fiziksel Rol		Ağrı		Genel Sağlık Durumu		Fiziksel Sağlık Durumu	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Meld Puanı	-0,467	0,000	-0,418	0,000	-0,420	0,000	-0,421	0,000	-0,528	0,000
Child Puanı	-0,461	0,000	-0,355	0,000	-0,391	0,000	-0,476	0,000	-0,499	0,000
Sol Ventrikül Diastolik Çapı (mm)	-0,170	0,090	-0,271	0,006	-0,145	0,150	-0,088	0,383	-0,231	0,021
Sol Ventrikül Sistolik Çapı (mm)	-0,133	0,187	-0,236	0,018	-0,110	0,275	-0,105	0,299	-0,196	0,050
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volumü (ml)	-0,015	0,886	-0,189	0,0059	0,004	0,971	0,009	0,926	-0,085	0,403
Sol Ventrikül Sistol Sonu Volumü (ml)	-0,062	0,539	-0,204	0,042	-0,061	0,548	-0,022	0,832	-0,131	0,195
Sağ Atrium Basıncı (mmHg)	-0,059	0,559	-0,099	0,329	-0,216	0,031	-0,191	0,057	-0,159	0,114
Sol Atrium Volumü (ml)	0,064	0,530	-0,060	0,552	-0,025	0,803	-0,022	0,825	-0,018	0,862
Median Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	-0,092	0,363	-0,107	0,290	-0,164	0,103	-0,077	0,445	-0,138	0,170
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	0,070	0,492	0,021	0,838	0,011	0,911	-0,082	0,419	0,021	0,837
E/A oranı	0,129	0,202	-0,073	0,471	0,078	0,439	-0,040	0,690	0,026	0,798

Tablo 35. Hastaların SF-36 yaşam kalitesi ruhsal sağlık durumu alt gruplarıyla ekokardiyografi parametreleri Meld ve Child puanları arasındaki korelasyon değerlendirilmesi

	Canlılık		Sosyal Fonksiyon		Emosyonel Rol		Ruhsal Sağlık		Mental Sağlık Durumu	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Meld Puanı	-0,313	0,000	-0,538	0,000	-0,404	0,000	-0,241	0,016	-0,499	0,000
Child Puanı	-0,333	0,001	-0,503	0,000	-0,319	0,001	-0,231	0,021	-0,451	0,000
Sol Ventrikül Diastolik Çapı (mm)	-0,027	0,787	-0,093	0,357	-0,219	0,029	-0,079	0,436	-0,155	0,124
Sol Ventrikül Sistolik Çapı (mm)	-0,045	0,658	-0,044	0,661	-0,080	0,429	-0,079	0,433	-0,080	0,431
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volumü (ml)	0,040	0,692	-0,084	0,404	-0,132	0,190	0,030	0,767	-0,072	0,474
Sol Ventrikül Sistol Sonu Volumü (ml)	0,030	0,767	-0,081	0,422	-0,173	0,086	0,015	0,883	-0,096	0,345
Sağ Atrium Basıncı (mmHg)	-0,026	0,796	-0,048	0,638	-0,118	0,241	-0,085	0,398	-0,095	0,349
Sol Atrium Volumü (ml)	0,053	0,603	-0,149	0,139	-0,025	0,804	0,074	0,466	-0,034	0,738
Median Pulmoner Arter Basıncı (mmHg)	-0,126	0,210	-0,119	0,240	-0,132	0,189	-0,103	0,309	-0,155	0,125
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	-0,044	0,665	-0,088	0,382	0,021	0,838	0,125	0,214	-0,006	0,955
E/A oranı	0,075	0,457	0,163	0,104	0,028	0,784	0,067	0,505	0,102	0,311

Hastaların Child ve MELD puanlarıyla SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarından fiziksel fonksiyon,fiziksel rol , ağrı genel sağlık durumu, canlılık, emosyonel rol ve mental sağlık durumu arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon varken; ruhsal sağlık alt grubunda çok zayıf, fiziksel sağlık durumu parametresi arasında ise negartif yönde güçlü düzeyde bir korelasyon vardır.

Ekokardiyografi parametreleri ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt grupları değerlendirildiğinde emosyonel rol ile sol ventrikül diyastolik çapı arasında negatif yönde çok zayıf düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,219, p=0,029$).

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin alt parametresi olan fiziksel rol ile sol ventrikül diyastolik çapı arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon bulunurken ($r= -0.271, p=0,006$); sol ventrikül sistolik çapı sol ventrikül diyastol sonu volümü ve sol ventrikül sistol sonu volümü arasında ise negatif yönde çok zayıf düzeyde bir korelasyon saptanmıştır.

Sağ atriyum basıncı azaldıkça SF-36 yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarından ağrı ölçek puanının artmakta olduğu söylenebilir ($r=-0,216, p=0,031$). Diğer yaşam kalitesi ölçeği alt gruplarıyla ekokardiyografi parametreleri, MELD ve Child puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 34-35).

TARTIŞMA

Sirozda meydana gelen hiperdinamik dolaşımın tanımlanmasından itibaren bu konunun patogenezinin ve patofiyolojisinin aydınlatılmasında çeşitli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hiperdinamik dolaşım kardiyak output ve kalp hızında artış, sistemik vasküler dirençte azalma ile düşük arteriyel kan basıncı birlikteliğiyle karakterizedir. Bu hemodinamik değişikliklere yol açan mekanizmalar günümüzde tam olarak açığa çıkarılmamış olsa da portal hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak doğduğu bilinmektedir (51-54). Bunların yanında siroz veya portal hipertansiyon varlığında kardiyovasküler sistemin birçok bakımdan anormallikler ve bozukluklar içerdiği bilinmektedir. Hepatik, mezenterik, splanknik, renal gibi çeşitli vasküler yataklarda kan dağılımındaki değişiklikler ortaya konulmuştur (30,34,51, 55).

Otonom sinir sistemi kardiyak permormans ve vazomotor aktivitenin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Siroz hastalarında ise otonomik kardiyovasküler reflekslerde bozukluklar gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyonun prevelansı ve ciddiyetinin hepatik disfonksiyonun ilerlemesiyle birlikte arttığı saptanmıştır. İlerlemiş sirozu bulunan hastalarda % 80'e varan oranlarda otonom disfonksiyonu gösteren bazı kanıtlar bulunmuştur. Etanol ve etanol dışındaki sebeplere bağlı olarak kronik karaciğer parankim hastalığı teşhisi bulunan hastalarda otonom disfonksiyonun prevelansı eşit olarak bulunmuştur. Bu bulgu otonom disfonksiyonun sadece etanolün toksik etkisine bağlı olmadığının güçlü bir şekilde öne sürülmesine sebep olmuştur (56-60).

Bajaj ve ark. (44.) 20 adet sirotik hastada otonom disfonksiyon varlığını araştırdıkları çalışmada 20 hastanın 16'sında en az bir otonom disfonksiyonu gösteren testte bozukluk saptanmıştır. 3 hastada erken parasempatik hasar 5 hastada kesin parasempatik hasar ve 8

hastada ise kombine parasempatik ve sempatik hasar bulunmuştur. Child sınıflamasına göre hastalar değerlendirildiğinde Child A olan 1 hastada erken parasempatik hasar, Child B olarak değerlendirilen 12 hastanın 2'sinde erken parasempatik hasar 3'ünde kesin parasempatik hasar, 4'ünde kombine hasar, 3 hasta ise testlere göre normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan 7 Child C hastasının 2'sinde kesin parasempatik hasar, 4'ünde kombine hasar izlenmiştir. Child C gurubunda olan bir hasta ise testlere göre normal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hasta sayısı az olsa da sirotik hastalarda otonom disfonksiyonunun gösterilmesi açısından önemli olan bu çalışmada karaciğer parankim hastalığında prognozu ön görmede eşsiz bir belirteç olan Child sınıflamasında daha ileri grupta olan hastalarda otonom disfonksiyonun arttığını göstermektedir. Söz konusu olan çalışmada Child B olan 12 hastanın 9'unda, Child C olan 7 hastanın 6'sında ise otonom disfonksiyon saptanmıştır.

Thuluvath ve ark. (61.) yaptığı başka bir çalışmada ise sirotik hastaların % 43'ünde otonom disfonksiyon varlığı saptanmıştır. Hendrickse ve ark. (62.) yaptığı bir çalışmada ise 60 siroz hastasının % 45'inde vagal nöropati saptanmıştır. Bu çalışmada otonom nöropatinin daha düşük sıklıkla izlenmesinin sebebi çalışmaya alınan 60 siroz hastasının 57'sinin Child A olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda ise otonom disfonksiyon 100 hastanın 52'inde saptanmıştır (%52). Child A olarak değerlendirilen 31 hastanın 7'sinde erken parasempatik hasar, 4'ünde kesin parasempatik hasar saptanırken; 24 hasta normal olarak değerlendirilmiş olup kombine hasarı bulunan hasta saptanmamıştır. Child B olarak değerlendirilen 36 hastanın 8'inde erken parasempatik hasar, 7'sinde kesin parasemptaik hasar, 8'inde ise kombine hasar saptanmıştır. 13 hasta ise normal olarak değerlendirilmiştir. 29 Child C hastasında ise 6 hastada erken parasempatik hasar, 6 hastada kesin parasempatik hasar, 6 hastada kombine hasar saptanırken 11 hasta ise normal olarak değerlendirilmiştir. Otonom disfonksiyon varlığının Child sınıflaması ile karşılaştırıldığı istatistiksel analiz ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.010$). Bu bulgu otonom disfonksiyonun daha ileri evre karaciğer sirozunda sık olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı şekilde Child puanlarıyla otonom disfonksiyonu varlığı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde p değeri 0.062 olarak saptanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Child puanlamasında skor arttıkça otonom disfonksiyonun arttığını ortaya koymaktadır. Otonom disfonksiyon varlığının MELD puanlaması ile arasındaki ilişkiye bakıldığında ise otonom disfonksiyonu olanlarda daha yüksek MELD puanı saptandı ($p=0.047$). Bu bulgu da otonom disfonksiyonun daha ileri karaciğer hastalığı olanlarda daha sık gözlemlendiğini desteklemektedir.

Sirozun erken evrelerinde sistemik vasküler dirençteki düşme kalp hızı ve kardiyak outputtaki artış ile kompanse edilmektedir. Ne var ki hastalık ilerlediğinde periferik arteriyal vazodilatasyon artmakta ve bu vazodilatasyona kardiyak cevap körelmektedir. Bu durumda kardiyak outputta mütevazı bir azalma saptanmaktadır. Miyokarda görülen bu cevapsızlık sirotik kardiyomiyopati olarak değerlendirilmektedir. Sirotik kardiyomiyopatide dinlenme halinde normal veya artmış sol ventriküler sistolik kontraktilitesi fakat stres stimülasyonuna hafiflemiş sistolik veya diyastolik yanıtlar, düzeltilmiş QT zamanında uzama gibi elektrofizyolojik anormallikler, kardiyak yapıda meydana gelen yapısal veya histolojik değişiklikler ve kardiyak stres durumunu yansıtan serum belirteçlerinde artış görülmektedir (53,56,63-68).

Sistol esnasındaki ventrikül kontraksiyonunu değerlendirebilmek için atım volümü, diyastol sonu hacim, sistol sonu hacim ve ejeksiyon fraksiyonunu bilmek gereklidir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) atım hacminin diyastol sonu hacme bölünüp 100'le çarpılmasıyla bulunmaktadır ve % ile ifade edilir.

1995 yılında Gross ve ark. (69,70.) alkole bağlı ve alkole bağlı olmayan sirotik hastalarda maksimal egzersiz yanıtlarını sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırdılar. Bu çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrol grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun ve kardiyak outputta artış saptanırken; sirotik hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda artış gözlenmedi, yalnızca kardiyak outputta artış izlenmekteydi. Daha sonrasında Wong ve ark. (56.) her türlü sebebe bağlı sirozu bulunan hastaların egzersize bozulmuş sistolik fonksiyonu gösterdiklerini saptadı.

Sampaio ve ark. (41.) yaptığı; sistolik ve diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir çalışmada 109 hastanın ortalama EF (ejeksiyon fraksiyonu) değeri % 64 olarak saptandı ve bu çalışmada sirozlu hastalarda oluşan grup ile sağlıklı kontrollerden oluşan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemekteydi. Aynı çalışmada sistolik disfonksiyonu değerlendirildiğinde EF'si % 55'in altında olan hastaların yüzdesi 9.2 olarak saptanmaktaydı. Sadece 10 hastada saptanan bu EF düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumda EF'unun sistolik fonksiyonun tek başına bir göstergesi olmadığını göstermekteydi (71). Ejeksiyon fraksiyonu kontraktilitenin belirteci olmamakla birlikte yüklenme durumları, kalp hızı ve valvuler fonksiyondan etkilenmektedir. Yaptığımız çalışmada ise 8 hastada EF değerinin % 55'in altında olduğu saptandı. 100 hastanın 8'inde saptanan bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Diyastol esnasında görülen ana fonksiyon ventrikülün hızlı bir şekilde kanla dolması olup; diyastolik disfonksiyonu belirleyen faktörler basınç, hacimler ve ventriküldeki mekanik

faktörlerdir. Normal diyastolik doluşun hem pasif hem de aktif bileşenleri vardır. Ekokardiyografik olarak bu bileşenler erken diyastolik doluş esnasındaki kan hareketinin hızını gösteren E dalgası ile ölçülebilir ve geç diyastol esnasında görülen atriyal kontraksiyonu gösteren A dalgası ile saptanabilir. E/A oranı sıklıkla diyastolik disfonksiyonu gösteren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Mitral E dalgasının deselerasyon zamanı erken hızlı fazın ventriküler kompliyansını gösteren bir ölçüdür (28,34,72).

Fiilen sirozda diyastolik fonksiyonu göstermek amacıyla yapılan çalışmalarda sol ventirkülde sertliğin ve hipertrofinin kanıtları bulunmuştur. E/A oranının bazı çalışmalarda sadece A dalgasında hızın artmasına bağlı olarak azaldığı rapor edilmiş olsa da sonuçta E/A oranının değiştiği gösterilmiştir. E dalgası deselerasyon zamanı ise genellikle uzamış olarak saptanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda ise sistolik fonksiyonun göstergelerinde bozulma izlenmemektedir ve körelmiş sistolik fonksiyonu ortaya koyabilmek için güçlü bir stress gerekmektedir. Bu sonuçlar diyastolik disfonksiyonun bazı bileşenlerinin çoğu siroz hastasında olduğu ancak sistolik disfonksiyonun ise sadece bazı hastalarda ve önemli derecede stres altında ortaya çıktığını öne sürmektedir (31,39,73).

Sampaio ve ark. (41.) yaptığı çalışmada hastalara 2005 yılındaki Dünya Gastroenteroloji kongresindeki tanımlamaya göre; E/A oranının 1'in altında olması, E dalgası deselerasyon zamanının 200 ms'nin üzerine olması (DT) ve izovolümetrik gevşeme zamanının (IVRT) 80 ms'nin üzerine olması şeklinde diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştı. Yapılan çalışmada 44 hastada diyastolik disfonksiyon saptanmıştı. Aynı çalışmada diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında Child sınıflması; MELD puanlaması ve ekokardiyografik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamaktaydı.

Nazar ve ark. (40.) 2012 yılında yaptığı çalışmada 100 hastanın 58'inde diyastolik disfonksiyon saptanırken 42 hastada diyastolik disfonksiyon izlenmemektedir. Aynı çalışmada diyastolik disfonksiyon olan hasta üç dereceye ayrılmaktaydı. Derece 1 diyastolik disfonksiyonu olan 42 hasta saptanırken, derece 2 diyastolik disfonksiyonu olan 16 hasta izlenmemektedir. Derece 3 diyastolik disfonksiyonu olan hasta izlenmemektedir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre Child-Pugh skorları ve MELD puanları daha yüksek olarak saptandı. Diyastolik disfonksiyonu olan 58 hastanın 47'sinde (%81), olmayan 42 hastanın ise 27'sinde (% 63) asit saptanmamaktaydı. Etiyolojilerine göre değerlendirildiğinde diyastolik disfonksiyonu olan 58 hastanın 29'unda etanole bağlı siroz saptanırken diyastolik disfonksiyonu olmayan 42 hastanın 16'sında etiyolojide etanole bağlı siroz hastalığı mevcuttu.

Çalışmamızda ise hastalar E/A oranına göre diyastolik disfonksiyon açısından değerlendirilmiştir. E/A oranı 1'in altında olan yani çalışmamıza göre diyastolik disfonksiyonu olan 51 hasta saptanırken, 49 hastada ise diyastolik disfonksiyon izlenmemektedir. (E/A 1'in üzerinde). Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar etyolojilerine göre değerlendirildiğinde 33 hastada Hepatit virusleri, 8 hastada etanol kullanımı ön plana çıkarken; 11 hastada diğer sebepler karşımıza çıkmaktaydı. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar Child sınıflaması ve MELD puanına göre değerlendirildiğinde diyastolik disfonksiyonu olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemektedir. Ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde ise diyastolik disfonksiyonu olmayanlarda, olanlara göre sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve sol ventrikül sistol sonu hacmi daha yüksek olarak saptanmaktaydı ($p<0.05$).

Sampaio ve ark. (41.) yaptığı çalışmada hastalarda diyastolik disfonksiyonu gösterebilmek amacıyla E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanı ve izovolümetrik gevşeme zamanı aynı anda değerlendirilirken, çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu gösterebilmek amacıyla yalnızca E/A oranı değerlendirilmiştir. E/A oranı diyastolik disfonksiyonu değerlendirilebilmesi açısından önemli bir parametre olup bu durum çalışmamızın bu konudaki kısıtlılığını göstermektedir.

Sirotik kardiyomiyopatinin ancak stres yaratan durumlarda klinik olarak tanımlanabilir olması tanı koyulmasında ve sürecinin ortaya koyulmasında güçlük yaratmaktadır. Sirotik hastalardaki aşikar kardiyak disfonksiyon sık olarak uygulanan klinik girişimlerden sonra ortaya çıkabilir. Yapılan prospektif çok merkezli bir analizde refrakter asit nedeniyle TIPS (Transjugular intrahepatik portosistemik şant) uygulanan hastalar ile tekrarlanan geniş volüm parasentez uygulanan hastalar karşılaştırıldıklarında TIPS uygulanan hastalarda işlem sonrasında kalp yetmezliği buguları ortaya çıktığı saptanmıştır (74). Bunu izleyen çalışmalarda TIPS işlemi ile tedavi edilenlerde hastalığın ciddiyetini gösteren MELD skoru ve diyastolik disfonksiyonunu işlemten 28 gün sonrasındaki mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (75,76). Diyastolik disfonksiyonun sirotik hastalardaki hayatta kalımı azalttığı yönünde bir trendi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen yapılan multivaryant analizde yaş ve karaciğer disfonksiyonundaki ciddiyetinin mortaliteyi öngören ana iki parametre olduğu saptanmıştır (77). Yapılan bir çok çalışmada sirotik kardiyomiyopatinin stres durumu bir yanıt olarak ortaya çıkabileceği tartışılmış olup kardiyak açıdan asemptomatik olan hastalarda ki önemi henüz belirlenememiştir. Bu bağlamda yaptığımız çalışma ile stres yanıtı olmadan sirotik kardiyomiyopatinin göstergeleri olan sistolik ve diyastolik disfonksiyon değerlendirilmiş olup; bu konuda çok önemli veriler elde edilmiştir.

Yapılan bir çok çalışmada sirotik kardiyomiyopati ile mortalite arasında ki ilişki değerlendirilmiştir, ancak çalışmamızda sirotik kardiyomiyopatinin yaşam kalitesi üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Diyastolik disfonksiyon ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, Child sınıflaması, MELD puanı, asit varlığı arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmıştır. Çalışmamız bu açıdan literatürde bugüne kadar bakılmayan bir konuya açıklık getirmeyi amaçlamaktadır. Bu durum bize sirotik kardiyomiyopati ve onun klinik öneminin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla daha detaylı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sirozun seyrinin uzun olması ve hastalık ilerledikçe yaşam kalitesini ciddi düzeyde etkileyecek semptomlara yol açması nedeniyle; sirozlu hastalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi hastalığın doğası ve bireylere olan etkisi açısından çok önemlidir. Bunların yanında yaşam kalitesinde bozulmaya yol açan etkenlerin anlaşılması; yeni tedavi yaklaşımları açısından potansiyel hedef teşkil edebilecek noktaların açığa çıkarılması ve sağlık hizmeti sunumunun yeterli olup olmadığının ortaya konmasında faydalı olmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında yapılan çalışmalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin hem sirotik hastalarda hem de siroz olmamış hastalarda kontrol grupları veya normal popülasyona göre daha düşük olduğu açık bir şekilde ortaya konmuştur (78).

Hastalığın ciddiyetinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi derecesine etkisini değerlendirmek amacıyla bir çok çalışma yapılmış olup; bu çalışmaların bir çoğunda hastalığın evresi arttıkça sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarında düşme saptandığı ortaya konmuştur. Bin yüz üç adet kronik karaciğer hastasını içeren bir kohortta Child sınıflamasında B ve C olan hastalarda Child A sınıfında olan hastalara göre daha düşük SF- 36 puanları saptanmıştır. Bu durum başka çalışmalarla da ortaya konmuştur. Bunların yanında 3 çalışmada yalnızca fiziksel sağlık durumu ve onun alt başlıklarında Child B ve C olan grupta Child A'ya göre düşüklük saptanmıştır. Bu konuda dikkati çeken nokta bu 3 çalışmanın diğer çalışmalara göre daha düşük hasta sayısı ile yapılmış olmasıdır (47, 79, 80). Bizim yaptığımız çalışmada da hastaların Child sınıfı attıkça bütün yaşam kalitesi puanlarının düştüğü gözlemlenmekteydi. Saptadığımız bu bulgu literatür ile uyumlu olarak izlenmekteydi.

Asit varlığının sağlıkla ilgili yaşam kalitesine olan etkilerine bakıldığında ise 199'unun asidinin olduğu toplamda 544 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada asidi olan hastalarda ağrı, genel sağlık durumu ve ruhsal durum alt başlıklarında asidi bulunmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yüzde 69'unun asit öyküsü tanımladığı 169 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise asidi olan hastalarda SF-36 alt başlık puanları önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmaktaydı. Yaptığımız çalışmada ise ruhsal sağlık alt başlığı dışındaki bütün alt başlıklarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları

istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde düşük bulunmaktaydı. Bu nedenle asit varlığının özellikle fiziksel sağlık durumu ile ilgili fonksiyonları bozarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanlarını düşürdüğü düşünülmektedir (79).

Hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsü de sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen önemli bir parametredir. 75 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hepatik ensefalopati geçirme öyküsünün bulunduğu 18 hastanın SF 36 yaşam kalitesi ölçeği puanları hepatik ensefalopati geçirme epizodu bulunmayan 57 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak derecede daha düşük olarak saptandı ve hepatik ensefalopatinin özellikle mental sağlık durumu skorlarını etkileyen bağımsız bir risk faktörü olarak görülmekteydi. Karaciğer tansplantasyonu için değerlendirilen 160 siroz hastasının katıldığı bir çalışmada minimal ve aşikar hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsü bulunan hastalarda; olmayanlara göre mental sağlık durumu ve fiziksel sağlık durumu puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde daha düşük olarak saptanmaktaydı. İlginç bir şekilde aşikar hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastalarda özellikle fiziksel sağlık durumu puanları etkilenmekteydi (26, 47, 80, 81).

Tarafımızca yapılan çalışmada ise hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan 22 hasta saptandı. Hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastalarda geçirme öyküsü olmayanlara göre SF-36 yaşam kalitesi puanları istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu. Literatür bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsünün sağlıkla ilgili yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Kronik karaciğer parankim hastalığı zemininde HCC karsinom öyküsü bulunan hastaların HCC'si olmayan karaciğer sirozu bulunan hastalarla cinsiyet, yaş, etyoloji ve hastalığın ciddiyeti açısından eşleştirildiği bir çalışmada ise HCC'si bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi göstergeleri daha düşük olarak saptanmıştı (82). Spesifik medikasyonların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise loop diüretikleri kullananlarda bir çok SF-36 alt grubu puanları daha düşük olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada yapılan multivariyantal regresyon analizinde diüretik ve beta bloker kullanımının fiziksel sağlık durumunu etkileyen iki öngörücü parametre olduğu saptanmıştır (47). Çalışmamızda ise beta bloker kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında beta bloker kullanan hastalarda SF-36 puanlarında genel sağlık durumu puanları daha düşük olarak saptanmış olup diğer SF-36 alt gruplarında herhangi bir fark saptanmadı.

Gao ve ark. (9.) yaptığı 392 kronik karaciğer parankim hastasının sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmada ise yapılan lineer regresyon analizinde varis saptanan hastalardaki fiziksel rol ve emosyonel puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde etkilendiği saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada ise varis kanaması öyküsü bulunan hastalarda genel sağlık durumu puanları daha düşük olarak saptandı. Varis varlığı ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi karşılaştırıldığında ise hastalardaki varis varlığı ve evresi arttıkça genel sağlık durumu puanlarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğü saptandı.

Otonom disfonksiyonun ve nöropatini gösterilebilmesi amacıyla ilk kez Ewing ve Clarke tarafından ortaya konulan 5 adet test tanımlanmış olup çalışmamızda bu testlerden 4 tanesi kullanılmıştır. Avuç sıkmaya kan basıncı yanıtı teknik nedenler sebebiyle çalışmamızda kullanılamamıştır. Ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyonun ve sirotik kardiyomiopatinin gösterilebilmesi amacıyla ekokardiyografi parametreleri olarak E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanı (DT) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) 2005 yılında tanımlanmış kriterler olup; çalışmamızda ise bu parametrelerden sadece E/A oranı değerlendirilmiştir. Bu iki durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır.

Otonom disfonksiyon varlığının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olan etkilerine bakıldığında ise otonom disfonksiyonu olan hastalarda fiziksel fonksiyon, genel sağlık durumu, canlılık, sosyal fonksiyon, ruhsal sağlık, fiziksel sağlık durumu ve mental sağlık durumu puanları olmayanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Literatürde sirotik hastalardaki otonom disfonksiyon varlığının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma saptanmamıştır. Saptadığımız bu bulgu dikkat çekici olup otonom disfonksiyon varlığının sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin daha detaylı olarak değerlendirilebilmesi için yeni ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilen histopatolojik veya klinik , laboratuvar olarak siroz tanısı alan 100 hasta değerlendirilmiş olup; hastalardaki otonom disfonksiyon sıklığı diyastolik disfonksiyon sıklığı ve bunların yaşam kalitesi üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

1. Karaciğer sirozunun etyolojileri açısından değerlendirdiğimizde hastaların % 52'sinde Hepatit virüsleri, % 22'sinde etanol kullanımı ön plan çıkarken; hastaların % 15'inde kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı ve % 12'sinde diğer nedenler saptandı.

2. Sirotik hastalardaki otonom disfonksiyonu prevelansı % 52 olarak saptandı.

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

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

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

6. Hepatik ensefalopati geçirme öyküsü bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları daha düşüktü, aynı şekilde asidi olan hastalarda da sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları olmayanlara göre daha düşüktü.

7. SBP geçirme öyküsü bulunan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi puanları SBP atağı öyküsü olmayan hastalar göre daha düşük olarak bulundu.

8. Sirotik hastalardaki diyastolik disfonksiyon sıklığı % 51 olarak saptandı. Diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalarda olanlara göre sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleri artmış olarak saptandı.

9. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar ve olmayanlar arasında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

10. Diyastolik disfonksiyonu ve otonom disfonksiyonu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanmadı.

11. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar ile Child sınıflaması ve MELD puanlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanmadı.

12. Otonom disfonksiyon ve diyastolik disfonksiyonun etyolojilere göre değerlendirildiğinde etyolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark doğurabilecek bir ilişki bulunamadı.

ÖZET

Karaciğer sirozu hiperdinamik dolaşım ile karakterize multisistemik bir hastalık olup seyrinde bir çok organı ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda sirotik hastalarda otonom disfonksiyon sıklığının arttığı saptanmış olup; diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon ve elektrofizyolojik anormallikleri içeren sirotik kardiyomiyopati meydana gelebilir. Bütün bunların yanında sirotik hastalarda hastalığın uzun seyirli olması ve komplikasyonları sebebiyle yaşam kalitesi ölçeklerinin etkilendiği gözlemlenmiştir. Biz de bu bilgiler ışığında sirotik hastalardaki otonom disfonksiyonun ve sirotik kardiyomiyopatinin sıklığı ve bunların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini ortaya koymaya çalıştık

Yaptığımız çalışmada 100 adet sirotik hasta değerlendirdi. Hastaların 35'i Child A, 36'sı Child B, 29 hasta ise Child C olarak değerlendirildi. Karaciğer sirozunun etyolojileri açısından değerlendirdiğimizde %52 hastada Hepatit virusleri % 22 hastada etanol kullanımı ön plan çıkarken % 15 hastada kriptojenik kronik karaciğer parankim hastalığı ve % 12 hastada diğer nedenler saptandı. Otonom disfonksiyon sıklığı % 52 olarak saptandı. Diyastolik disfonksiyon sıklığı ise %51 olarak saptandı. Otonom disfonksiyon yataş başında yapılan testlerle tanımlanırken diyastolik disfonksiyon ise ekokardiyografik olarak E/A oranına göre tanımlandı. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi SF-36 formuyla değerlendirildi. Child sınıflamasında daha ileri evrede olan hastalarda ve MELD puanı daha ileri olan hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği puanları daha düşük olarak bulundu ($p < 0.05$). Otonom disfonksiyonu olanlarda, asidi olanlarda, hepatik ensefalopati epizodu geçirme öyküsü olanlarda, SBP geçirme öyküsü olanlarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeği puanları daha düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). Diyastolik disfonksiyonu saptanan hastalarda Child

sınıflaması ve MELD puanlaması arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir ilişki saptanmadı. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar ve olmayanlar arasında yaşam kalitesi ölçeği puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark saptanmadı. Ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda sol ventrikül sistol sonu hacmi ve diyastol sonu hacmi olmayanlara göre istatistiksel şekilde anlamlı olacak şekilde daha küçüktü ($p < 0.05$).

Çalışmamız otonom disfonksiyonun ve diyastolik disfonksiyonun sirotik hastalarda sık bir şekilde bulunabildiğini ortaya koymakla birlikte; her iki durumunda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkiler çıkarabileceğini göstermektedir. Bu anlamda otonom disfonksiyonun ve sirotik kardiyomiyopatinin; klinik önemi ,sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine direkt etkileri açısından daha kapsamlı ve daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Siroz,otonom disfonksiyon,sirotik kardiyomiyopati,sağlıkla ilgili yaşam kalitesi

THE FREQUENCY OF AUTONOMIC DYSFUNCTION AND CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND THE PREDICTIVE FACTORS DETERMINING THEIR EFFECTS ON HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE

SUMMARY

Cirrhosis is a multisystemic disorder characterized with hyderdynamic circulation which can progress to multiple organ dysfunctions. Recent studies demonstrated an autonomous dysfunction and a cirrhotic cardiomyopathy including diastolic dysfunction, systolic dysfunction with electrical abnormalities in patents with cirrhosis. Due to the long and complicated course of disease health related quality of life measurements may be affected. We aimed to evalute the frequency of diastolic dysfunction and cirrhotic cardiyomyopathy in cirrhosis and the effects on health related quality of life.

100 cirrhotic patients were enrolled in the study, According to Child-Pugh classification 35 patients were Child A, 36 were Child B and 29 were Child C. The most prevelant etiology of cirrhosis in our study was Hepatitis virus ,nfection (52 %), ethanol consumption was the second with % 22 , cryptogenic cirrhosis was third with 15 % and other causes was found %11. The frequency of autonomous dysfunction was 52 % and diastolic dysfunction was 51 %. Autonomous dysfunction was described with bedside maneveurs and tests, diastolic dysfunction was described with E/A ratio in echocardiographic findings. Health related quality of life measurements were obtained from SF-36 questionairre. Patients with advanced Child –Pugh classification and MELD points were observed to have significantly

lower health related quality of life measurements ($p < 0.05$). Likewise health related quality of life scales were observed to be significantly lower with patients who had autonomic dysfunction, ascites, history of hepatic encephalopathy episode, history of SBP attack. ($p < 0.05$). There was no statistically significant relationship between diastolic dysfunction and Child Pugh classification or MELD scoring system. No difference found in health related quality of life measurements between patients with and without diastolic dysfunction. Patients who had diastolic dysfunction on echocardiographic findings had statistically smaller left ventricle end diastolic and end systolic volumes ($p < 0.05$).

Our study showed us that autonomic dysfunction and diastolic dysfunction is more frequent in patients with cirrhosis. Both conditions bring a burden to health related quality of life in cirrhotic patients. Further studies are needed to assess the effect of autonomic dysfunction and diastolic dysfunction on health related quality of life.

Key words: Cirrhosis, autonomic dysfunction, cirrhotic cardiomyopathy, health related quality of life

KAYNAKLAR

1. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic Fibrosis and Cirrhosis. Zakim & Boyer Hepatology: Saunders; 2012. p. 64-85.
2. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Orph J Rare Dis 2007;2:15.
3. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy. Hepatol Int 2009;3(1):294-304.
4. Henriksen JH, Gulberg V, Fuglsang S, Schifter S, Bendtsen F, Gerbes AL, et al. Q-T interval (QT(C)) in patients with cirrhosis: relation to vasoactive peptides and heart rate. Scand J Clin Lab Invest 2007;67(6):643-53.
5. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. Liver Int 2009;29(4):483-9.
6. Salerno F, Cazzaniga M. Autonomic dysfunction: often present but usually ignored in patients with liver disease. Liver Int 2009;29(10):1451-3.
7. Kim YK, Hwang GS, Shin WJ, Bang JY, Cho SK, Han SM. Effect of propranolol on the relationship between QT interval and vagal modulation of heart rate variability in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. Transplantation proceedings 2011;43(5):1654-9.
8. Giannelli V, Latanezzi B, Thalheimer U, Merlia M. Beta blockers in liver cirrhosis. Ann Gastroenterol 2014(27):20-6.
9. Gao R, Gao F, Li G, Hao JY. Health-related quality of life in chinese patients with chronic liver disease. Gastroenterol Res Prac 2012;2012:516140.
10. Wu LJ, Wu MS, Lien GS, Chen FC, Tsai JC. Fatigue and physical activity levels in patients with liver cirrhosis. J Clinical Nurs 2012;21(1-2):129-38.
11. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC 2014;12:159.

12. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(6):702-9.
13. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013;58(3):593-608.
14. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
15. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.
16. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(11):1798-804.
17. Kremers WK, Ijperen VM, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39(3):764-9.
18. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):353-8.
19. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805.
20. Kamath PS, Shah VH. Portal Hypertension and Bleeding Esophageal Varices. *Zakim & Boyer Hepatology: Saunders*; 2012. p. 296-326.
21. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014;20(10):2595-605.
22. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N. Clinical manifestations of portal hypertension. *International J Hepatol* 2012;2012:203794.
23. Runyon AB. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. *Hepatology* 2013.
24. Peter J, Frey O, Stallmach A, Bruns T. Attenuated antigen-specific T cell responses in cirrhosis are accompanied by elevated serum interleukin-10 levels and down-regulation of HLA-DR on monocytes. *BMC Gastroenterol* 2013;13:37.
25. Bajaj JS. Hepatic Encephalopathy. *Zakim & Boyer Hepatology: Saunders*; 2012. p. 267-82.

26. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-35.
27. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
28. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Euro heart J* 2013;34(36):2804-11.
29. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular Dysfunction in Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;8.
30. Henriksen JH, Kiska-Kanowitz M, Bendtsen F, Moller S. Volume expansion in patients with cirrhosis. *AP&T* 2002;16(5):12-23.
31. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassell BW, et al. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(7):539-49.
32. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(2):439-47.
33. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59(1):105-10.
34. Licata A, Mazzola A, Ingrassia D, Calvaruso V, Camma C, Craxi A. Clinical implications of the hyperdynamic syndrome in cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014.
35. Moller S, Hove JD, Dixen U, Bendtsen F. New insights into cirrhotic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;167(4):1101-8.
36. Sawant P, Vashishtha C, Nasa M. Management of cardiopulmonary complications of cirrhosis. *International J Hepatol* 2011;2011:280569.
37. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int* 2014;8(3):308-15.
38. Moller S, Henriksen JH. Pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? *AP&T* 2004;20(3):31-41.
39. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. *World J Hepatol* 2014;6(1):41-54.
40. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58(1):51-7.

41. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Carvalho-Fontes R, Silva AP, Valente J et. al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33(8):1158-65.
42. Bal JS, Thuluvath JP. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:243-8.
43. Dumcke CW, Moller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(6):437-47.
44. Bajaj BK, Agarwal MP, Ram BK. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J* 2003;79:408-11.
45. Avcı K, Pala K. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan araştırma görevlisi ve uzman doktorların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg* 2004;30(2):81-5.
46. Tokuç B, Kaplan PB, Balık GÖ, Gül H. Trakya Üniversitesi hastanesi menopoz polikliniğine başvuran kadınlarda yaşam kalitesi. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2006;4(3):281-7.
47. Orr JG, Homer T, Ternent L, Newton J, McNeil CJ, Hudson M, et al. Health related quality of life in people with advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2014;61(5):1158-65.
48. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7792-7.
49. Parkash O, Iqbal R, Jafri F, Azam I, Jafri W. Frequency of poor quality of life and predictors of health related quality of life in cirrhosis at a tertiary care hospital Pakistan. *BMC Res* 2012;5.
50. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, Wade JB, Thacker LR, Gavis E, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol* 2014.
51. Henriksen JH. Volume adaptation in chronic liver disease: on the static and dynamic location of water, salt, protein and red cells in cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(6):523-33.
52. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005;25(6):1079-90.
53. Liu H, Gaskari AS, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006;12:837-42.
54. Cárdenas A, Ginès P. Portal hypertension. *Current Op Gastroenterol* 2009;25(3):195-201.

55. Pellicori P, Torromeo C, Calicchia A, Ruffa A, Di Iorio M, Cleland JG, et al. Does cirrhotic cardiomyopathy exist? 50 years of uncertainty. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(12):859-64.
56. Wong F, Gira N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268-75.
57. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:513-20.
58. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(4):526-38.
59. Gonzalez-Reimers E, Alonso-Socas M, Santolaria-Fernandez F, Hernandez-Pena J, Conde-Martel A, Rodriguez-Moreno F. Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug and alcohol dependence* 1991;27(3):219-22.
60. Chaudhry V, Corse AM, O'Brian R, Cornblath DR, Klein AS, Thuluvath PJ. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology* 1999;29(6):1698-703.
61. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy and chronic liver disease. *Quart J Med* 1989;72(268):737-47.
62. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992;339(8807):1462-4.
63. Trevesiani F, Sica G, Mainqua P, Santese G, De Notaris S, Carecani, P, Domenicali M et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999;30:1387-92.
64. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999;97:259-67.
65. Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, Saedi D, Abouzari M. Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007;27(7):891-4.
66. Inserte J, Perello A, Agullo L, Ruiz-Meana M, Schluter KD, Escalona N, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003;38(3):589-98.
67. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38(5):1210-8.
68. Jones DE, Hollingsworth K, Fattakhova G, MacGowan G, Taylor R, Blamire A et al. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(5):764-73.

69. Oliver IM, Miralles P, Rubies-Prat J, Navarro V, Espadaler JM, Sola R et al. Autonomic dysfunction in patients with non-alcoholic chronic liver disease. *J Hepatol* 1997;26.
70. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, De Caglia S, Maggiolini S et al. Evidence of Functional and Structural Cardiac Abnormalities in Cirrhotic Patients With and Without Ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-37.
71. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014;25(3):241-6.
72. Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2012;25(11):1174-81.
73. Lee SS, Baik SK. Cardiovascular Complications of Cirrhosis. *Zakim & Boyer Hepatology: Saunders*; 2012. p. 369-93.
74. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Kamath PS, Del Arbol LR, Planas R, et al. Transjugular intrahepatic psystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refrascites in cirrosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
75. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869 -75.
76. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:466 - 70.
77. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1441-53.
78. Bajaj JS, Thacker LR, Wade JB, Sanyal AJ, Heuman DM, Sterling RK, et al. PROMIS computerised adaptive tests are dynamic instruments to measure health-related quality of life in patients with cirrhosis. *AP&T* 2011;34(9):1123-32.
79. Sola E, Watson H, Graupera I, Turon F, Barreto R, Rodriguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol* 2012;57(6):1199-206.
80. Diouf M, Filleron T, Barbare JC, Fin L, Picard C, Bouche O, et al. The added value of quality of life (QoL) for prognosis of overall survival in patients with palliative hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;58(3):509-21.
81. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45(3):549-59.

82. Fan SY, Eiser C, Ho MC. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(7):559-64 e1-10.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/116	
	PROTOKOL ADI	Sirozlu Hastalarda Otonom Disfonksiyon ve Sirozik Kardiyomiyopati Sıklığı ve Sağlıkla İlgili yaşam Kalitesine Etkilerini Belirleyen Prediktif Faktörler	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12/ 08		Tarih: 05.06.2013
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mehmet BAYSAL'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Heisinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi		

ÜYELER

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

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Ek 2

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ

PRJ NİTELİĞİ : Tıpta Uzmanlık

1- PROJE BAŞLIĞI

Sirozlu Hastalarda Otonom Disfonksiyon Ve Sirotik Kardiyomiyopati Sıklığı Ve Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Etkilerini Belirleyen Prediktif Faktörler

2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon (İş)
Proje Yöneticisi :	Ali Rıza SOYLU	Prof. Dr.	Tel: 2352725/4616
Araştırmacılar :	Mehmet BAYSAL	Arş. Gör. Dr.	Cep Tel: 505-2310486
			Fax:

3- PROJE BÜTÇESİ

Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir.		Fiyatı (TL)
Ekonomik Kod		
	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	2.630,00 TL
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım,Bakım ve Onarım Giderleri	
	06.1 Mamul Mal Alımları	
TOPLAM ÖDENEK		2.630,00 TL

4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1.Projenin Kabul Tarihi:13.08.2013	4. I. Rapor Tarihi :19.02.2013	Sonuç : (+ / -)
2. Projenin Başlama Tarihi :19.08.2013	5. II. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
3.Projenin Bitiş Tarihi:19.08.2014	6. III. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
4.Projenin Süresi:12 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : (+ / -)
	8.Sonuç Raporu Tarihi:19.08.2014	Sonuç : (+ / -)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE :

Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58.maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülür.
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.

	Adı ve Soyadı	İmza	Tarih
Proje Yöneticisi :	Prof. Dr. Ali Rıza SOYLU		

Komisyon Başkanı

Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN
Rektör Yardımcısı

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

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

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

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

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

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (AÇIK AD) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 05359664188..... numaralı cep telefonundan Dr. .Mehmet Baysal.....'a..... başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın bilimsel adı: SİROZLU HASTALARDA OTONOM DİSFONKSİYON VE SİROTİK KARDİYOMİYOPATİ SIKLIĞI VE SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNE ETKİLERİNİ BELİRLEYEN PREDİKTİF FAKTÖRLER

b. Araştırmanın anlaşılabilir basit adı: Siroz hastalarında kalp ve dolaşım sistemine etkilerini inceleyen bir çalışma tasarladık bu çalışma ile kendinizi yorgun bitkin hissetmenizin nedenlerini daha iyi bir şekilde ortaya koymayı amaçlıyoruz.

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

d. Araştırmanın içeriği: Araştırmamız kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda EKG ve Ekokardiyografik incelemeleri ve 36 maddelik yaşam kalitesi değerlendirme anketini içermektedir.

e. Araştırmanın amacı: Kronik karaciğer hastalığı dünya genelinde artmakta olup, kronik hastalıkların önemli bir sebebi olarak yer almaktadır. Epidemiyolojik olarak hastalara ve topluma büyük bir yük getiren kronik karaciğer hastalığının hastanın sağlığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine olan etkileri oldukça önemlidir Dizayn ettiğimiz bu çalışma ile karaciğer sirozu olan hastalarda diastolik disfonksiyonun prevalansı ve önemi; karaciğer hastalığının derecesiyle ilişkisi, sistolik disfonksiyonun prevalansı ve önemi karaciğer hastalığının derecesiyle ilişkisi,uzamış QT intervalinin karaciğer sirozunda prevalansı ve önemi ve bunların hepsinin üzerine beta bloker tedavisinin etkinliği olup olmadığını; bütün bunların yanında kronik karaciğer parankim hastalarında beta bloker tedavi başlandıktan sonra hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değişip değişmediğini görmeyi; bütün bunların yanında beta bloker tedavisi alan ve almayan siroz hastalarında otonom disfonksiyon olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

- f. Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb....):** Tez çalışması
- g. Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01 .06.2013 öngerilen sure bir yıl
- h. Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 100
- i. Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Herhengi bir nedene bağlı olarak karaciğer sirozu tanısı almış olan 18 yaş ve üzerindeki hastaları çalışmamıza dahil etmeyi planlıyoruz
- j. Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Çalışmamız dahil olan hastalara rutin 12 derivasyonlu EKG incelmeleri yapılarak QT intervalı hesaplanacak, Ekokardiyografik inceleme ile hastaların sistolik ve diastolic disfonksiyonu olup olmadığı saptanacak, hastalara yatak başında uygulanacak testlerle (EKG eşliğinde);otonomdisfonksiyon sıklığı araştırılacak,36 maddelik yaşam kalitesi değerlendirme anketiyle tüm bunların yaşam kalitesi üzerine etkileri ortaya konmaya çalışılacak
- 2. Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:**Yapacağımız testler 12 derivasyonlu EKG incelemesi , Ekokardiyografik,hastaların otururken ve yatariken kalp hızlarının ölçülmesi,EKG'lerinin değerlendirilmesi olup incelemeler esnasında öögördüğümüz herhangi bir risk veya rahatsızlık bulunmamaktadır
- 3. Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:**Bilindiği gibi otonom disfonksiyon,diastolik disfonksiton ve sirotik kardiyomyopati karaciğer sirozu bulunun hastalarda yaşam kalitesini önemli sayılabilecek düzeyde etkilemektedir. Bu bağlamda yapacağımız bu çalışma ile hastalarımızın yaşam kalitesini derinden etkileyebilecek bu gibi sorunları ortaya çıkarmayı amaçlıyoruz
- 4. Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:**
- 5. Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
- a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.: Dr. Mehmet Baysal 05359664188
- 6. Araştırma Giderleri ve Bütçesi:**
- 7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**Çalışmaya katılmak ,reddetmek veya çalışmadan çekilmek tamamiyle hastalarımızın insiyatifinde;onların rızasıyla olabielceği için diledikleri anda çalışmamızdan çıkarılmayı talep etmelerri halinde çalışmamızdan çıkarılacaktırlar.
- 8. Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Planlanan araştırma boyunca Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalae Klavuzundaki temel prensiplere bağlı kalınacaktır.Çalışmamızda elde dilen veriler gizli tutulacak ve farklı amaçlarla kullanılmayacaktır.
- 9. Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?**Çalışmamızın bitiminde çalışmamıza katılan gönüllüler diledikleri takdirde kendilerine bilgi verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

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

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

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

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

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

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

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

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

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

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

İmzası:

Tarih:

Ek 4

Tıbbi Sonuçlar Çalışması : 36 – Maddeli Kısa Anket Formu Belgesi

1) Genel olarak , sağlık durumunuzu söyleyebilirmisiniz ?

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

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

- | | | |
|---|---|------|
| a) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun çok daha iyi | 1 | puan |
| b) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun biraz daha iyi | 2 | puan |
| c) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun yaklaşık olarak aynı | 3 | puan |
| d) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun biraz daha kötü | 4 | puan |
| e) Bir yıl öncesine göre şuanki sağlık durumun çok daha kötü | 5 | puan |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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